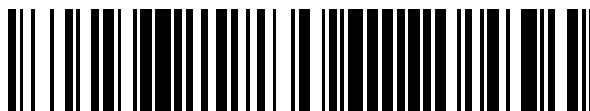


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 567**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6881 (2008.01)

C12Q 1/6827 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2015** **PCT/EP2015/068601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016** **WO16023962**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2015** **E 15750052 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 3180442**

54 Título: **Detección de alelos basada en consenso**

30 Prioridad:

13.08.2014 GB 201414350

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OCHOA, JORGE;
ARTETA, DAVID;
ILLESCAS, MARÍA JOSÉ;
LÓPEZ, MONICA;
STEF, MARIANNE;
TEJEDOR, DIEGO y
MARTÍNEZ, ANTONIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 761 567 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

Detección de alelos basada en consenso

5 Campo de la invención

La invención se refiere a métodos para la detección basada en secuenciación de nueva generación de alelos en loci genéticos altamente homólogos, por ejemplo RHD/RHCE. También se describen productos, en particular, cebadores específicos de secuencia consenso y kits para su uso en tales métodos.

10 Antecedentes de la invención

La secuenciación de ADN por el método dideoxi de Sanger se basa en un solo evento de detección en cada posición de un grupo generalmente homogéneo de moléculas de ADN. De este evento, se realiza una identificación cualitativa de presencia/ausencia para cada uno de los cuatro nucleótidos (A, C, G, T) en cada posición en el segmento de ADN. Por lo tanto, la secuenciación de Sanger no es una técnica cuantitativa.

La secuenciación de ADN por métodos de nueva generación, por otro lado, se basa en múltiples eventos de detección en cada posición, correspondiéndose cada evento con una sola molécula de ADN en el grupo. De la multiplicidad de eventos, se puede calcular la abundancia relativa de cada uno de los cuatro nucleótidos en cada posición en el segmento de ADN. Por lo tanto, la secuenciación de nueva generación permite una medición cuantitativa de secuencias particulares en un conjunto heterogéneo de moléculas de ADN.

La secuenciación del ADN es el estándar de oro en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas y en la detección de variantes alélicas de relevancia clínica, como las que codifican antígenos de leucocitos, eritrocitos y plaquetas humanas. Un desafío para la secuenciación precisa del ADN es presentado por genes altamente homólogos, como el sistema de antígeno leucocitario humano (HLA), los conjuntos *RHD-RHCE*, o *GYPA-GYPB-GYPE* codificantes de antígeno de eritrocitos.

La discriminación entre los genes homólogos se logra comúnmente mediante el uso de cebadores diseñados para unirse a secuencias específicas de genes. En algunas regiones genéticas, sin embargo, no hay secuencias específicas de genes disponibles, o están ubicadas demasiado separadas para permitir el desarrollo de ensayos de amplificación estándar. Estos hechos plantean un desafío importante para la secuenciación en general, y para la secuenciación de nueva generación en particular, dadas las limitaciones de longitud a las que están sujetos los segmentos de ADN legibles.

Hemker et al., 1999, Blood, Vol. 94, N.º 12, págs. 4337-4342, describe el análisis de *DAR*, una nueva variante de RHD que involucra los exones 4, 5 y 7, a menudo en relación con *ceAR*, una nueva variante de RHCE que se encuentra con frecuencia en los negros africanos. El análisis de ADN genómico implicó entre otros, la secuenciación de Sanger, las amplificaciones de cebador específicas de alelo por PCR, el polimorfismo de longitud de fragmento de restricción y el análisis por transferencia de Southern.

Ringquist et al., 2013, PLoS ONE, Vol. 8, N.º 3, e59835, describe la agrupación y alineación de secuencias polimórficas para el genotipado de *HLA-DRB1*.

Stabentheiner *et al.*, 2011, Vol. 100, págs. 381-388, describe el genotipado de RHD mediante la secuenciación de nueva generación empleando cebadores específicos de exón solo para RHD.

Bentley, et al., 2009, Tissue Antigens, Vol. 74, págs. 393-403, describe el genotipado de HLA de alta resolución y alto rendimiento mediante secuenciación de nueva generación.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de métodos adicionales para la amplificación de loci genéticos altamente homólogos y una secuenciación fiable y/o la detección de alelos de los mismos. Es un objetivo de la presente invención abordar estas y otras necesidades.

55 Sumario de la invención

Los presentes inventores han demostrado la amplificación de loci genéticos altamente homólogos usando cebadores específicos de secuencia consenso, tal como se describe en el presente documento, seguido por la alineación de secuencias con secuencias de referencia para resolver los loci genéticos altamente homólogos y la detección de alelos utilizando la secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés *next-generation sequencing*). La presente invención, como se define en las reivindicaciones, por lo tanto, proporciona una manera de permitir la secuenciación de regiones con secuencias ampliamente separadas o sin secuencias de genes específicos mediante el uso de cebadores que se unen a secuencias consenso dentro del conjunto de genes homólogos, tal como se define en las reivindicaciones. Dado que el número de posiciones de consenso suele ser mayor que el número de posiciones específicas de genes, esto también facilita el diseño del cebador y cumplimiento con los requisitos de longitud del

segmento. Un desafío presente por el uso de cebadores que se unen a secuencias consenso es una pérdida de especificidad, como resultado de la amplificación simultánea de todos los genes dentro del conjunto. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que el desafío presentado por la pérdida de especificidad mencionada anteriormente puede superarse en gran medida explotando la naturaleza cuantitativa de la secuenciación de nueva generación y el conocimiento existente sobre secuencias específicas de genes y alelos. De manera específica, los alelos presentes en una muestra para cada uno de los genes en un conjunto de alta homología se pueden determinar a partir de (1) las secuencias particulares detectadas en cada posición polimórfica, (2) su proporción relativa, y (3) su combinación en todo el segmento genético. Mientras que (1) y (3) se comparten con la secuenciación de Sanger, (2) es exclusivo de la secuenciación de nueva generación. Los ejemplos descritos en el presente documento demuestran un genotipo y un tipo de sangre fiables que se identifican para un intervalo de muestras basadas en secuenciación multiplex de nueva generación seguida de análisis de datos.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para genotipar alelos en al menos un conjunto de loci genéticos homólogos, que comprende:

(i) proporcionar una muestra que contiene ADN que incluye dicho al menos un conjunto de loci genéticos homólogos, en donde dicho conjunto de loci genéticos homólogos comprende:

- (a) el gen *RHD* y el gen *RHCE* que codifican el antígeno eritrocitario; o
- (b) dos o más genes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA); o
- (c) dos o más de los genes que codifican la glucoforina seleccionados del gen *GYP A*, el gen *GYP B* y el gen *GYP E*;

(ii) realizar la amplificación por PCR de regiones de dicho conjunto de loci genéticos homólogos usando cebadores específicos de secuencia consenso, en donde dichos cebadores específicos de secuencia consenso se unen a secuencias consenso que son comunes a dichos genes de conjunto de loci genéticos homólogos (a), (b) o (c); generando así un conjunto de productos de amplificación;

(iii) secuenciar una pluralidad de dichos productos de amplificación para determinar la proporción relativa de cada nucleótido en cada posición en una lectura de secuenciación;

(iv) realizar una alineación de secuencia entre los resultados de lectura de secuencia de (iii) y al menos una secuencia de referencia, cuya secuencia de referencia se corresponde con uno de los genes en dicho conjunto de loci genéticos homólogos; y

(v) realizar una identificación de genotipo del alelo o alelos en dicha muestra basada en la proporción relativa de cada nucleótido en cada una de una pluralidad de posiciones discriminantes en dicha alineación.

En algunos casos, de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el conjunto de loci genéticos homólogos comprende (a) el gen *RHD* y el gen *RHCE* que codifican el antígeno eritrocitario; o (b) dos o más de los genes del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA); o (c) dos o más de los genes que codifican la glucoforina seleccionados del gen *GYP A*, el gen *GYP B* y el gen *GYP E*. Los genes primero y segundo en estos conjuntos de loci genéticos presentan un alto grado de identidad de secuencia, por ejemplo, como resultado de un evento de duplicación génica ancestral. En ciertos casos, el primer gen tiene al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 97 % de identidad de secuencia de nucleótidos con el segundo gen. Los conjuntos de loci genéticos homólogos son los genes *RHD*-*RHCE*, los genes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA); y los genes que codifican la glucoforina *Gyp A*-*Gyp B*-*Gyp E*. En algunos casos, el conjunto de loci genéticos homólogos comprende el gen *RHD* humano de la SEQ ID NO: 25 y el gen *RHCE* humano de la SEQ ID NO: 26 (o uno de los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente). En los casos en los que el conjunto de loci genéticos homólogos comprende el gen *RHD* y el gen *RHCE*, la al menos una secuencia de referencia puede comprender:

- (i) al menos un exón o un intrón del gen *RHD* de la SEQ ID NO: 25 o el complemento inverso del mismo;
- (ii) al menos un exón o un intrón del gen *RHCE* de la SEQ ID NO: 26 o de uno de los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente o el complemento inverso del mismo;

(iii) al menos una de las secuencias del exón 1 de *RHD* como se muestra en la SEQ ID NO: 27, las secuencias del exón 1 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 28-31, siendo los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 1 de *RHCE* como se muestra en la SEQ ID NO: 32 o el complemento inverso de la misma;

(iv) al menos una de la secuencia del exón 2 de *RHD* como se muestra en la SEQ ID NO: 33, las secuencias del exón 2 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 34-37, siendo los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 2 de *RHCE* como se muestra en la SEQ ID NO: 38 o el complemento inverso de la misma;

(v) al menos una de las secuencias del exón 3 de *RHD* como se muestra en la SEC ID NO: 39, las secuencias del exón 3 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 40-43, siendo los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 3 de *RHCE* como se muestra en la SEQ ID NO: 44 o el complemento inverso de la misma;

(vi) al menos una de las secuencias del exón 4 de *RHD* como se muestra en la SEQ ID NO: 45, las secuencias del exón 4 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 46-49, siendo los haplotipos de *RHCE* *ce*, *Ce*, *cE* o *CE*, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 4 de *RHCE* como se muestra en la SEQ ID NO: 50 o el

complemento inverso de la misma;

(vii) al menos una de las secuencias del exón 5 de RHD como se muestra en la SEQ ID NO: 51, las secuencias del exón 5 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 52-55, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 5 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 56 o el

complemento inverso de la misma;

(viii) al menos una de las secuencias del exón 6 de RHD tal como se muestra en la SEQ ID NO: 87, las secuencias del exón 6 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 88-91, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 6 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 92 o el complemento inverso de la misma;

(ix) al menos una de las secuencias del exón 7 de RHD como se muestra en la SEQ ID NO: 93, las secuencias del exón 7 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 94-97, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 7 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 98 o el complemento inverso de la misma;

(x) al menos una de la secuencia del exón 8 de RHD como se muestra en la SEQ ID NO: 99, las secuencias del exón 8 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 100-103, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 8 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 104 o el complemento inverso de la misma;

(xi) al menos una de las secuencias del exón 9 de RHD tal como se muestra en la SEQ ID NO: 105, las secuencias del exón 9 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 106-109, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 9 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 110 o el complemento inverso de la misma;

(xii) al menos una de las secuencias del exón 10 de RHD tal como se muestra en la SEQ ID NO: 111, las secuencias del exón 10 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 112-115, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 10 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 116 o el complemento inverso de la misma; y/o

(xiii) al menos una de las secuencias del intrón 2 de RHD como se muestra en la SEQ ID NO: 117, las secuencias del intrón 2 de *RHCE* tal como se muestra en las SEQ ID NO: 118-121, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, o el complemento inverso del mismo.

La secuencia de referencia puede incluir al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 nucleótidos aguas arriba y/o aguas abajo de dicho exón o dicho intrón. En algunos casos, la secuencia de referencia comprende solo la porción de secuencia de exón indicada en negrita en las Figuras 16-20 y 21-26, respectivamente. En otros casos, la secuencia de referencia incluye parte (por ejemplo, el 25 %, el 50 % o el 75 %) de o toda la secuencia intrónica flanqueante aguas arriba y/o aguas abajo indicada sin negrita de las Figuras 16-20 y 21-26, respectivamente.

En ciertos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, dicha al menos una secuencia de referencia comprende al menos dos secuencias de referencia, que incluye: (i) al menos un exón o un intrón del gen *RHD* de la SEQ ID NO: 25 o el complemento inverso del mismo (por ejemplo, una de las SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 51, 87, 93, 99, 105, 111 o 117); y (ii) al menos un exón o un intrón de una secuencia del gen *RHCE*, tal como de la SEQ ID NO: 26, (por ejemplo, una de las SEQ ID NO: 28-32, 34-38, 40-44, 46-50, 52-56, 88-92, 94-98, 100-104, 106-110, 112-116 o 118-121) o el complemento inverso de las mismas.

En ciertos casos de acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la pluralidad de posiciones discriminantes en dicha alineación se selecciona de las posiciones establecidas en la Tabla 2, la Tabla 11 y la Tabla 13. La identidad de las bases que pueden detectarse en cada una de dichas posiciones discriminantes también se indica en la Tabla 2, la Tabla 11 y la Tabla 13, como son los genotipos correspondientes. Por ejemplo, la posición 48 del exón 1 es G/C polimórfico.

Los presentes inventores han descubierto que los cebadores de secuencia consenso particulares tal como se definen en el presente documento pueden amplificar segmentos de genes *RHD* y *RHCE* (por ejemplo, el exón 1 de *RHD* y de *RHCE*) y encontrar uso en los métodos de la presente invención. Por consiguiente, en ciertos casos del método del primer aspecto de la invención, cada uno de dichos cebadores específicos de secuencia consenso comprende o consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

RHex01 F1	TCCCTCAAGCCCTCAAGTAG	(SEQ ID NO: 3)
RHex01 F2	TGTTGGAGAGAGGGGTGATG	(SEQ ID NO: 4)
RHex01 F3	CTGCACAGAGACGGACACAG	(SEQ ID NO: 5)
RHex01 R1	CCCTGCTATTTGCTCCTGTG	(SEQ ID NO: 6)
RHex01 R2	AAAGGAACATCTGTGCCCCT	(SEQ ID NO: 7)
RHex02 F1	CCCTTCCAGCTGCCATTTAG	(SEQ ID NO: 8)

ES 2 761 567 T3

	(continuación)	
RHex02 F2	AAATCTCGTCTGCTTCCCCC	(SEQ ID NO: 9)
RHex02 R1	AAGTGATCCAGCCACCATCC	(SEQ ID NO: 10)
RHex02 R2	GTCCATTCCCTCTATGACCC	(SEQ ID NO: 11)
RHex03 F1	AGGTGCCCCAACAGTGTTTGT	(SEQ ID NO: 12)
RHex03 F2	TGAGTGAGAGGCATCCTTCC	(SEQ ID NO: 13)
RHex03 R1	TTTGGCCCTTTTCTCCCAGG	(SEQ ID NO: 14)
RHDex03 R2	GAAACCCCAACAAATGGAGC	(SEQ ID NO: 15)
RHCEex03 R3	GAAGCCCCACCAAATGGAGC	(SEQ ID NO: 16)
RHex04 F1	GGCTTCAAGTCACACCTCCT	(SEQ ID NO: 17)
RHex04 F2	CAGAGGATGCCGACACTCAC	(SEQ ID NO: 18)
RHex04 R1	CCATTCTGCTCAGCCCAAGT	(SEQ ID NO: 19)
RHex04 R2	CAGCCAGAGCCTTTTCTGAG	(SEQ ID NO: 20)
RHex05 F1	CAGCCCTAGGATTCTCATCC	(SEQ ID NO: 21)
RHex05 F2	AGCAGGAGTGTGATTCTGGC	(SEQ ID NO: 22)
RHex05 R1	CTGTTAGACCCAAGTGCTGC	(SEQ ID NO: 23)
RHex05 R2	TGGGGAGGGGCATAAATATG	(SEQ ID NO: 24)
RHex06 F1	GGTCACTTGACGCAAGATGG	(SEQ ID NO: 59)
RHex06 F2	ACCTTGCTTCCTTTACCCAC	(SEQ ID NO: 60)
RHex06 R1	TGGCCTTCAGCCAAAGCAGA	(SEQ ID NO: 61)
RHex06 R2	CTAATGCAGCTGTGCACTGC	(SEQ ID NO: 62)
RHex07 F1	TGTGTGAAAGGGGTGGGTAG	(SEQ ID NO: 63)
RHex07 F2	GTCTCACCTGCCAATCTGCT	(SEQ ID NO: 64)
RHex07 R1	GTTGGAGGGGAGTGTTAAGG	(SEQ ID NO: 65)
RHex07 R2	CCAGCTAAGGACTCTGCACA	(SEQ ID NO: 66)
RHex08 F1	ATGGCACTACTGACACCGAC	(SEQ ID NO: 67)
RHex08 F2	TTGTCCCTGATGACCTCTGC	(SEQ ID NO: 68)
RHex08 R1	TGTCCTGGCAATGGTGGAAG	(SEQ ID NO: 69)
RHex08 R2	GCACATAGACATCCAGCCAC	(SEQ ID NO: 70)
RHex09 F1	AGCTGGTCCAGGAATGACAG	(SEQ ID NO: 71)

(continuación)

RHex09 F2	GTGGGAGAAAAAGGATTTCTGTTGAGA	(SEQ ID NO: 72)
RHex09 F3	TCTTGAGATTAAAAATCCTGTGCTCCA	(SEQ ID NO: 73)
RHex09 R1	AGTTCATGCACTCAAAATCTATCACGT	(SEQ ID NO: 74)
RHex09 R2	CCTGCAATGCTCCTTACTCC	(SEQ ID NO: 75)
RHex10 F1	GGCTGTTTCAAGAGATCAAGCC	(SEQ ID NO: 76)
RHex10 F2	TCAGTATGTGGGTTCATCTGCA	(SEQ ID NO: 77)
RHex10 R1	AGGCAACAGTGAGAGGAAGTTG	(SEQ ID NO: 78)
RHex10 R2	TGCTGTCATGAGCGTTTCTCAC	(SEQ ID NO: 79)
RHin2 F1	CTTGTGCCACTTGACTTGGGACTG	(SEQ ID NO: 80)
RHin2 F2	CTGTTTTGAGTCCCTTCAGGGGAG	(SEQ ID NO: 81)
RHin2 F3	CTCACATACTGATAACTTAGCAAATGGC	(SEQ ID NO: 82)
RHin2 R1	GATCACTTGAGCCCAGGAGGC	(SEQ ID NO: 83)
RHin2 R2	TTAACTCAGGAGGCTGAGGTGG	(SEQ ID NO: 84)
RHin2 R3	CTGAGGTGGGAGGATCACTTGAG	(SEQ ID NO: 85)
RHCEin2 R4	AAATTAGCCGGGCATGGTAGCAG	(SEQ ID NO: 86)

o una variante de una de dichas secuencias 3-24 y 59-86 que no tiene más de uno, dos o tres cambios de nucleótidos por sustitución, adición o delección. Las variantes de los cebadores de las SEQ ID NO: 3-24 y 59-86 pueden, en particular, comprender nucleótidos adicionales en el extremo 5' y/o 3', que prolonga la secuencia del cebador para incluir la secuencia contigua adyacente a la porción de la secuencia genómica de RHD y RHCE con la que dicho cebador de una de las SEQ ID NO: 3-24 y 59-86 hibrida. Además, o como alternativa, una variante del cebador puede truncarse en el extremo 5' y/o 3', por ejemplo, para ser 1, 2 o 3 nucleótidos más corto en longitud.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender además un marcador o adaptador. Por ejemplo, el cebador puede comprender un marcador o adaptador de secuenciación de nueva generación, por ejemplo, en su extremo 5'. En ciertos casos, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso comprenden un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 1).

El marcador de la SEQ ID NO: 1 puede estar en el extremo 5' de un cebador directo, como un cebador directo de una o más de las SEQ ID NO: 3-5, 8-9, 12-13, 17-18, 21-22, 59-60, 63-64, 67-68, 71-73, 76-77 y 80-82. Como alternativa, o adicionalmente, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 2). El marcador de la SEQ ID NO: 2 puede estar en el extremo 5' de un cebador inverso, como un cebador inverso de una o más de las SEQ ID NO: 6-7, 10-11, 14-16, 19-20, 23-24, 61-62, 65-66, 69-70, 74-75, 78-79 y 83-86.

En otros casos, de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la presente invención, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender además un marcador y/o adaptador. Por ejemplo, el cebador puede comprender un marcador o adaptador de secuenciación de nueva generación, por ejemplo, en su extremo 5'. En ciertos casos, uno o más cebadores específicos de secuencia consenso comprenden un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia ACACTCTTTCCCTACCTGTAACGACGGCCAGT (SEQ ID NO: 57). El marcador de la SEQ ID NO: 1 o 57 puede estar en el extremo 5' de un cebador directo como un cebador directo de una o más de las SEQ ID NO: 3-5, 8-9, 12-13, 17-18, 21-22, 59-60, 63-64, 67-68, 71-73, 76-77 y 80-82. Como alternativa, o adicionalmente, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia GGTTGCTCGCCAGGAAACAGCTATGACC (SEQ ID NO: 58). El marcador de la SEQ ID NO: 2 o 58 puede estar en el extremo 5' de un cebador inverso, como un cebador inverso de una o más de las SEQ ID NO: 6-7, 10-11, 14-16, 19-20, 23-24, 61-62, 65-66, 69-70, 74-75, 78-79 y 83-86.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende secuenciar cada uno de los exones 1, 2, 3, 4 y 5 del gen *RHD* y cada uno de los exones 1, 2, 3, 4 y 5 del gen *RHCE*. Como alternativa, o adicionalmente, de acuerdo con el método de este y otros aspectos de la presente invención, el método puede comprender secuenciar cada uno de los exones 6, 7, 8, 9 y 10 y el intrón 2 del gen *RHD* y cada uno de los exones 6, 7, 8, 9 y 10 y el intrón 2 del gen *RHCE*.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende clasificar la muestra en términos de su genotipo RHD/RHCE. En ciertos casos, el genotipo se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) CE (exones 1-2)-DD(exones 3-9)-CE(exón 10);
- (b) DDCCeE;
- (c) DdCCee;
- (d) ddCcEe;
- (e) DdCcee(exones 1-2)-ddCcee(exones 3-9)-DD(exón 10);
- (f) ddCcee;
- (g) DDCCeE;
- (h) DdccEe;
- (i) ddccee;
- (j) DDCCee;
- (k) DdCcee;
- (l) ddCCee;
- (m) DDccEE; y
- (n) D?ccEe.

En algunos casos, el genotipo es diferente de cualquiera de los genotipos (a) a (n). La clasificación de la muestra como de uno de dichos genotipos se realiza normalmente basándose en la proporción relativa de cada nucleótido en cada una de dicha pluralidad de posiciones discriminantes en dicha alineación. Preferentemente, la clasificación del genotipo de la muestra se realiza basándose en los criterios establecidos en las Tablas 2, 6, 8, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 30 y/o 31.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende además determinar el tipo de sangre de la muestra en función del genotipo. En ciertos casos, el tipo de sangre de la muestra se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) RHD+, tipo Cw;
- (ii) RHD+, CcEe;
- (iii) wDt3, Cce;
- (iv) RHD*DIIIa-het;
- (v) Ce, RHD+;
- (vi) DAR-hem;
- (vii) r's;
- (viii) Ce, RHD+;
- (ix) rr;
- (x) R1R1;
- (xi) R1r;
- (xii) r'r';
- (xiii) R2R2;
- (xiv) Pseudogen/-; y
- (xv) DVI tipo 1/-

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, la muestra se clasifica como que tiene un alelo de tipo sanguíneo seleccionado del grupo que consiste en: RHD*r's; tipo RHD * r's; *RHD**r's Tipo 1; *RHD**r's Tipo 2; RHD * DIIIa; RHD*DIIIa IVS3+3100G; RHD*DIII_FN; RHD*DIVa-2; RHD*DIVa; RHD*DIII-tipo4; RHD * DI-II-tipo6; RHD*DIII-tipo7; RHD*DIII-tipo8; RHCE*ce^s; *RHCE**ce^s1006T; *RHCE**ce^s1006C; RHCE*ce733G; RH-CE*ce48C,733G,1025T; RHCE*ce48C,697G,733G; RHCE*ce340T,733G; y RHCE*ce48C,733G,748A, basado en el genotipo de la muestra en una o más posiciones polimórficas en el gen RHD y/o el gen RHCE.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende obtener el número de lecturas que abarcan las bases de referencia y el número de lecturas que abarcan bases alternativas después de la alineación para su uso en dicha identificación de genotipo.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende definir un límite para la proporción de lecturas que abarcan las bases de referencia frente a las lecturas que abarcan las bases alternativas para la identificación de la variante.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende obtener el número de lecturas que abarcan las bases directas de referencia, el número de lecturas que abarcan las bases inversas de referencia, el número de lecturas que abarcan las bases directas alternativas y el número de lecturas que abarcan las bases inversas alternativas para su uso en la identificación del genotipo.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende además calcular un puntaje de calidad de mapeo para cada alineación de secuencia y/o un puntaje de calidad de mapeo general para una pluralidad de dichos alineamientos de secuencia. En ciertos casos, el puntaje de calidad de mapeo para cada alineación de secuencia y/o dicho puntaje de calidad de mapeo general para dicha pluralidad de alineamientos de secuencia debe ser al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o al menos 30 unidades de Puntuación de Phred para que dicha identificación de genotipo sea considerada fiable.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, se realiza una etapa previa al proceso antes de dicha alineación de secuencia para mejorar la calidad de la alineación. En ciertos casos, la etapa previa al proceso comprende excluir lecturas de secuencia más cortas que 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o más cortas que 76 nucleótidos. En ciertos casos, la etapa previa al proceso incluye lecturas de secuencia de recorte, por ejemplo, eliminar 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos del extremo 5' y/o 3' de cada lectura de secuenciación.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende además realizar un paso de control de calidad para evaluar la calidad de las lecturas de secuenciación antes de realizar dicha alineación de secuencia, y en donde evaluar la calidad de cada lectura de secuenciación directa y/o inversa comprende determinar uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en: Por calidad de secuencia base, Por puntuación de calidad de secuencia, Por contenido de secuencia base, Por contenido de bases GC, Por contenido de GC en secuencia, Por contenido de bases de N, Distribución de longitud de secuencia, Nivel de duplicación de secuencia, Secuencias sobrerepresentadas y contenido de Kmer.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, la alineación de cada secuencia se realiza utilizando un algoritmo como la coincidencia exacta del alineador Burrows-Wheeler (BWA MEM).

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, el método comprende además evaluar uno o más de dichos alineamientos de secuencia para determinar al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en: cobertura, frecuencia variante, identificación de calidad media del genotipo, calidad de mapeo y calidad de identificación. En ciertos casos, el umbral mínimo de cobertura se establece en 10X, 15X, 20X, 25X o 30X. En ciertos casos, la frecuencia mínima variante para identificar a un genotipo alternativo es del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o 30 %. En ciertos casos, la identificación de calidad promedio del genotipo es de al menos 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 unidades de puntuación de Phred. En ciertos casos, la calidad del mapeo es de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 unidades de puntuación de Phred. En ciertos casos, la calidad de la identificación es de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 unidades de puntuación de Phred.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, los criterios de umbral pueden establecerse de tal manera que para definir una identificación homocigótica, un mínimo del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o el 99 % de las lecturas deben admitir el alelo identificado. Como alternativa, o adicionalmente, los criterios de corte pueden establecerse de tal manera que para definir una identificación heterocigótica, entre el 30 % y el 70 %, entre el 35 % y el 65 %, entre 40% y 60%, o entre 45% y 55% de las lecturas deben admitir el alelo alternativo. Como alternativa, o adicionalmente, los criterios de corte pueden establecerse de modo que, para definir una llamada hemiciigótica, entre el 15 % y el 45 %, entre el 20 % y el 40 %, entre el 20 % y el 35 %, o entre el 25 % y el 35 % de las lecturas deben admitir el alelo identificado.

En algunos casos, de acuerdo con el método de este y de otros aspectos de la presente invención, la cobertura se evalúa independientemente para la alineación de hebras directas e inversas, y en donde la proporción de cobertura de directo frente a inverso está entre 0,6 y 1,4, entre 0,7 y 1,3, entre 0,8 y 1,2, o entre 0,85 y 1,15.

De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra se obtiene preferentemente o se ha obtenido previamente de un sujeto humano. En algunos casos, el sujeto se está sometiendo o es candidato para, la transfusión de sangre o trasplante de médula ósea. En algunos casos, el sujeto tiene drepanocitosis (SCD, del inglés *sickle cell disease*) o talasemia mayor. En algunos casos, el sujeto tiene ascendencia no caucásica. En algunos casos, el sujeto tiene ascendencia africana.

De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra puede ser cualquier muestra biológica adecuada de la cual es posible obtener ácido nucleico, particularmente ADN genómico, para su uso en una reacción de PCR. Las muestras adecuadas incluyen cualquier material de origen corporal (líquido, sólido o aspirado) como sangre, cabello, células de la mejilla y células de la piel.

De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, la muestra puede someterse a uno o más tratamientos para extraer un ácido nucleico antes o como parte de dicha amplificación por PCR.

- 5 De acuerdo con este y otros aspectos de la presente invención, el método puede comprender además llevar a cabo análisis serológicos en una muestra de sangre obtenida del sujeto. Esto puede ser particularmente útil para corroborar o aclarar una predicción de fenotipo realizada. La combinación de la predicción del tipo de sangre basada en el genotipo con una predicción basada en la serología puede ser útil, por ejemplo, para mejorar la precisión o resolver resultados ambiguos. Sin embargo, también se contempla específicamente en el presente documento que el método de este y otros aspectos de la presente invención puede no comprender la realización de análisis serológicos. Eliminar la necesidad de realizar análisis serológicos proporciona ahorros considerables en términos de tiempo, coste y/o recursos.

- 10 También se desvela en el presente documento una pluralidad de cebadores para la amplificación por PCR de uno o más segmentos del gen RHD y del gen RHCE, en donde la secuencia de nucleótidos de cada cebador de dicha pluralidad comprende o consiste en una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

RHex01 F1	TCCCTCAAGCCCTCAAGTAG	(SEQ ID NO: 3)
RHex01 F2	TGTTGGAGAGAGGGGTGATG	(SEQ ID NO: 4)
RHex01 F3	CTGCACAGAGACGGACACAG	(SEQ ID NO: 5)
RHex01 R1	CCCTGCTATTTGCTCCTGTG	(SEQ ID NO: 6)
RHex01 R2	AAAGGAACATCTGTGCCCT	(SEQ ID NO: 7)
RHex02 F1	CCCTTCCAGCTGCCATTTAG	(SEQ ID NO: 8)
RHex02 F2	AAATCTCGTCTGCTTCCCCC	(SEQ ID NO: 9)
RHex02 R1	AAGTGATCCAGCCACCATCC	(SEQ ID NO: 10)
RHex02 R2	GTCCATTCCCTCTATGACCC	(SEQ ID NO: 11)
RHex03 F1	AGGTGCCCAACAGTGTTTGT	(SEQ ID NO: 12)
RHex03 F2	TGAGTGAGAGGCATCCTTCC	(SEQ ID NO: 13)
RHex03 R1	TTTGGCCCTTTTCTCCCAGG	(SEQ ID NO: 14)
RHDex03 R2	GAAACCCCAACAAATGGAGC	(SEQ ID NO: 15)
RHCEex03 R3	GAAGCCCAACAAATGGAGC	(SEQ ID NO: 16)
RHex04 F1	GGCTTCAAGTCACACCTCCT	(SEQ ID NO: 17)
RHex04 F2	CAGAGGATGCCGACACTCAC	(SEQ ID NO: 18)
RHex04 R1	CCATTCTGCTCAGCCCAAGT	(SEQ ID NO: 19)
RHex04 R2	CAGCCAGAGCCTTTTCTGAG	(SEQ ID NO: 20)
RHex05 F1	CAGCCCTAGGATTCTCATCC	(SEQ ID NO: 21)
RHex05 F2	AGCAGGAGTGTGATTCTGGC	(SEQ ID NO: 22)
RHex05 R1	CTGTTAGACCCAAGTGCTGC	(SEQ ID NO: 23)
RHex05 R2	TGGGGAGGGGCATAAATATG	(SEQ ID NO: 24),
RHex06 F1	GGTCACTTGCAGCAAGATGG	(SEQ ID NO: 59)
RHex06 F2	ACCTTGCTTCCTTTACCCAC	(SEQ ID NO: 60)
RHex06 R1	TGGCCTTCAGCCAAAGCAGA	(SEQ ID NO: 61)
RHex06 R2	CTAATGCAGCTGTGCACTGC	(SEQ ID NO: 62)
RHex07 F1	TGTGTGAAAGGGGTGGGTAG	(SEQ ID NO: 63)
RHex07 F2	GTCTCACCTGCCAATCTGCT	(SEQ ID NO: 64)
RHex07 R1	GTTGGAGGGGAGTGTTAAGG	(SEQ ID NO: 65)
RHex07 R2	CCAGCTAAGGACTCTGCACA	(SEQ ID NO: 66)

(continuación)

RHex08 F1	ATGGCACTACTGACACCGAC	(SEQ ID NO: 67)
RHex08 F2	TTGTCCCTGATGACCTCTGC	(SEQ ID NO: 68)
RHex08 R1	TGTCCTGGCAATGGTGAAG	(SEQ ID NO: 69)
RHex08 R2	GCACATAGACATCCAGCCAC	(SEQ ID NO: 70)
RHex09 F1	AGCTGGTCCAGGAATGACAG	(SEQ ID NO: 71)
RHex09 F2	GTGGGAGAAAAAGGATTTCTGTTGAGA	(SEQ ID NO: 72)
RHex09 F3	TCTTGAGATTAAAAATCCTGTGCTCCA	(SEQ ID NO: 73)
RHex09 R1	AGTTCATGCACTCAAATCTATCACGT	(SEQ ID NO: 74)
RHex09 R2	CCTGCAATGCTCCTTACTCC	(SEQ ID NO: 75)
RHex10 F1	GGCTGTTTCAAGAGATCAAGCC	(SEQ ID NO: 76)
RHex10 F2	TCAGTATGTGGGTTTCATCTGCA	(SEQ ID NO: 77)
RHex10 R1	AGGCAACAGTGAGAGGAAGTTG	(SEQ ID NO: 78)
RHex10 R2	TGCTGTCATGAGCGTTTCTCAC	(SEQ ID NO: 79)
RHin2 F1	CTTGTGCCACTTGACTTGGGACTG	(SEQ ID NO: 80)
RHin2 F2	CTGTTTTGAGTCCCTTCAGGGGAG	(SEQ ID NO: 81)
RHin2 F3	CTCACATACTGATAACTTAG CAAATG G C	(SEQ ID NO: 82)
RHin2 R1	GATCACTTGAGCCCAGGAGGC	(SEQ ID NO: 83)
RHin2 R2	TTAACTCAGGAGGCTGAGGTGG	(SEQ ID NO: 84)
RHin2 R3	CTGAGGTGGGAGGATCACTTGAG	(SEQ ID NO: 85)
RHCEin2 R4	AAATTAGCCGGGCATGGTAGCAG	(SEQ ID NO: 86)

o es una variante de una de dichas secuencias 3-24 y 59-86 que no tiene más de uno, dos o tres cambios de nucleótidos por sustitución, adición o delección. En algunos casos, los cebadores pueden ser como se definen de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Las variantes de los cebadores de las SEQ ID NO: 3-24 y 59-86 pueden, en particular, comprender nucleótidos adicionales en el extremo 5' y/o 3', que prolonga la secuencia del cebador para incluir la secuencia contigua adyacente a la porción de la secuencia genómica de RHD y RHCE con la que dicho cebador de una de las SEQ ID NO: 3-24 y 59-86 hibrida. Además, o como alternativa, una variante del cebador puede truncarse en el extremo 5' y/o 3', por ejemplo, para ser 1, 2 o 3 nucleótidos más corto en longitud.

En algunos casos, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender además un marcador o adaptador. Por ejemplo, el cebador puede comprender un marcador o adaptador de secuenciación de nueva generación, por ejemplo, en su extremo 5'. En ciertos casos, uno o más cebadores específicos de secuencia consenso comprenden un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 1). El marcador de la SEQ ID NO: 1 puede estar en el extremo 5' de un cebador directo, como un cebador directo de una o más de las SEQ ID NO: 3-5, 8-9, 12-13, 17-18, 21-22, 59-60, 63-64, 67-68, 71-73, 76-77 y 80-82. Como alternativa, o adicionalmente, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 2). El marcador de la SEQ ID NO: 2 puede estar en el extremo 5' de un cebador inverso, como un cebador inverso de una o más de las SEQ ID NO: 6-7, 10-11, 14-16, 19-20, 23-24, 61-62, 65-66, 69-70, 74-75, 78-79 y 83-86.

En algunos casos, tras la adición del marcador de secuenciación de nueva generación, se pueden añadir adaptadores. Estos adaptadores se añaden utilizando una secuencia de cebador directo que comprende el marcador de secuencia de nueva generación, así como una secuencia de adaptador, tal como

AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 122) y/o una secuencia de cebador inverso CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATXXXXXXXGTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTC (SEQ ID NO: 123) que contiene un código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente (indicado como XXXXXXXX en la SEQ ID NO: 123).

Los cebadores de secuencia incluyen los de secuenciación directa

ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 124), secuenciación inversa GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 125), y secuenciación de índice AGATCGGAAGAGCACACGTCTGAACTCCAGTCAC (SEQ ID NO: 126).

- 5 En otros casos, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender además un marcador o adaptador. Por ejemplo, el cebador puede comprender un marcador o adaptador de secuenciación de nueva generación, por ejemplo, en su extremo 5'. En ciertos casos, uno o más cebadores específicos de secuencia consenso comprenden un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia TGTAACGACGGCCAGT (SEQ ID NO: 57). El marcador de la SEQ ID NO: 57 puede estar en el extremo 5' de un cebador directo, como un cebador directo de una o más de las SEQ ID NO: 3-5, 8-9, 12-13, 17-18, 21-22, 59-60, 63-64, 67-68, 71-73, 76-77 y 80-82.

- 15 Como alternativa, o adicionalmente, uno o más de los cebadores específicos de secuencia consenso pueden comprender un marcador de secuenciación de nueva generación con la secuencia CAGGAAACAGCTATGACC (SEQ ID NO: 58). El marcador de la SEQ ID NO: 58 puede estar en el extremo 5' de un cebador inverso, como un cebador inverso de una o más de las SEQ ID NO: 6-7, 10-11, 14-16, 19-20, 23-24, 61-62, 65-66, 69-70, 74-75, 78-79 y 83-86. Tras la adición del marcador de secuenciación de nueva generación, los adaptadores se añaden usando una secuencia de cebador directo

- 20 AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTTTCCCTACCTGTAAACGACGGCCAGT (SEQ ID NO: 127) y un cebador inverso CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATXXXXXXXXXXGTTGCTCGCCAGGAAACAGCTATGACC (SEQ ID NO: 128) que contiene un código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente (indicado como XXXXXXXX en la SEQ ID NO: 128).

- 25 Los cebadores de secuenciación incluyen aquellos para la secuenciación directa ACACTCTTTCCCTACCTGTAAACGACGGCCAGT (SEQ ID NO: 129), secuenciación inversa GGTGCTCGCCAGGAAACAGCTATGACC (SEQ ID NO: 130), y secuenciación de índice GGTATAGCTGTTTCTGGCGAGCAACC (SEQ ID NO: 131).

- 30 En algunos casos, la pluralidad de cebadores comprende al menos un cebador directo y al menos un cebador inverso. En casos particulares, la pluralidad de cebadores comprende al menos un par de cebadores seleccionados del grupo que consiste en:

- 35 (i) un cebador directo del exón 1 seleccionado de las SEQ ID NO: 3-5, y un cebador inverso del exón 1 seleccionado de las SEQ ID NO: 6 y 7;
 (ii) un cebador directo del exón 2 seleccionado de las SEQ ID NO: 8 y 9, y un cebador inverso del exón 2 seleccionado de las SEQ ID NO: 10 y 11;
 40 (iii) un cebador directo del exón 3 seleccionado de las SEQ ID NO: 12 y 13, y un cebador inverso del exón 3 seleccionado de las SEQ ID NO: 14-16;
 (iv) un cebador directo del exón 4 seleccionado de las SEQ ID NO: 17 y 18, y un cebador inverso del exón 4 seleccionado de las SEQ ID NO: 19 y 20;
 (v) un cebador directo del exón 5 seleccionado de las SEQ ID NO: 21 y 22, y un cebador inverso del exón 5 seleccionado de las SEQ ID NO: 23 y 24. En casos particulares, el par de cebadores es distinto del cebador
 45 directo de la SEQ ID NO: 5 en combinación con el cebador inverso de la SEQ ID NO: 6;
 (vi) un cebador directo del exón 6 seleccionado de las SEQ ID NO: 59 y 60, y un cebador inverso del exón 6 seleccionado de las SEQ ID NO: 61 y 62;
 (vii) un cebador directo del exón 7 seleccionado de las SEQ ID NO: 63 y 64, y un cebador inverso del exón 7 seleccionado de las SEQ ID NO: 65 y 66;
 50 (viii) un cebador directo del exón 8 seleccionado de las SEQ ID NO: 67 y 68, y un cebador inverso del exón 8 seleccionado de las SEQ ID NO: 69 y 70;
 (ix) un cebador directo del exón 9 seleccionado de las SEQ ID NO: 71-73, y un cebador inverso del exón 9 seleccionado de las SEQ ID NO: 74 y 75;
 (x) un cebador directo del exón 10 seleccionado de las SEQ ID NO: 76 y 77, y un cebador inverso del exón 10
 55 seleccionado de las SEQ ID NO: 78 y 79;
 (xi) un cebador directo del intrón 2 seleccionado de las SEQ ID NO: 80-82, y un cebador inverso de intrón 2 seleccionado de las SEQ ID NO: 83-86;

- 60 En algunos casos, al menos uno de los cebadores comprende además un marcador de secuenciación de nueva generación y/o comprende además un marcador detectable (por ejemplo, un marcador fluorescente), un nucleótido biotinilado, o una porción de ácido nucleico bloqueado (LNA). En particular, los cebadores pueden, en algunos casos, ser otros que no sean un fragmento de una secuencia de nucleótidos natural. Como será evidente para el experto en la materia, los cebadores que tienen una o más bases no naturales (por ejemplo, un análogo de base d5SICS y dNaM) y/o una cadena principal modificada (por ejemplo, ARN sustituido con 2'-O-metilo, ácido nucleico bloqueado (LNA), el BNA (del inglés *Bridged Nucleic Acid*, ácido nucleico en puente) o el ácido nucleico morfolino) son estructuralmente distintos de los fragmentos de la secuencia de nucleótidos natural.

Los cebadores pueden ser ADN o ARN. Preferentemente, los cebadores son cebadores de ADN.

Los cebadores encuentran un uso particular de acuerdo con los métodos de la invención.

5

También se describe un kit para evaluar el tipo de sangre de un sujeto, comprendiendo dicho kit:

una pluralidad de cebadores como se describe anteriormente;
opcionalmente, uno o más reactivos de amplificación por PCR y/o uno o más reactivos de secuenciación de
nueva generación.

10

También se describe un sistema para determinar el tipo de sangre de un sujeto, comprendiendo el sistema:

un kit tal como se describe anteriormente; y
al menos un detector dispuesto para detectar una señal de un amplicón marcado de forma detectable producido
por amplificación por PCR realizada en ADN obtenido de dicho sujeto;
al menos un controlador en comunicación con el al menos un detector, estando el controlador programado con
instrucciones legibles por ordenador para transformar dicha señal en una secuencia de nucleótidos predicha.
Normalmente, el sistema tiene la forma de una plataforma de secuenciación de nueva generación, en la que el
detector está dispuesto para detectar la señal de un terminador reversible marcado con fluorescencia unido a
dNTP a medida que se agregan a un polinucleótido en crecimiento ("secuenciación por síntesis").

15

20

En algunos casos, el controlador está programado con instrucciones legibles por ordenador para preparar una
alineación entre dicha secuencia de nucleótidos predicha y una secuencia de referencia para un gen RHD y/o una
secuencia de referencia para un gen RHCE.

25

En algunos casos, el controlador está programado con instrucciones legibles por ordenador para determinar el
genotipo de dicha muestra basándose en la proporción relativa de cada nucleótido en cada una de una pluralidad de
posiciones discriminantes en dicha alineación.

30

En algunos casos, el controlador está programado con instrucciones legibles por ordenador para transformar el
genotipo de dicha muestra en haplotipos de tipo sanguíneo predichos, y opcionalmente, transformar dichos
haplotipos de tipo sanguíneo predichos en un fenotipo de tipo sanguíneo predicho.

35

También se describe el uso de una pluralidad de cebadores del segundo aspecto de la invención en la preparación
de una biblioteca de secuenciación.

También se describe el uso de una pluralidad de cebadores como se describe anteriormente, un kit como se
describe anteriormente o un sistema como se describe anteriormente en un método de secuenciación. En algunos
casos, el uso es en un método de secuenciación de nueva generación, tal como secuenciación por síntesis o
secuenciación Illumina®.

40

También se describe el uso de una pluralidad de cebadores como se describe anteriormente, un kit como se
describe anteriormente o un sistema como se describe anteriormente en un método del primer aspecto de la
invención.

45

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de emparejamiento de sangre,
comprendiendo el método:

llevar a cabo el método del primer aspecto de la invención en una muestra receptora de un sujeto receptor que
necesita sangre de donante y en una muestra donante de un posible sujeto donante;
comparar los alelos de tipo sanguíneo presentes en la muestra receptora con los presentes en el sujeto donante
y determinando así la compatibilidad del sujeto receptor para recibir sangre del posible sujeto donante.

50

En algunos casos, el método de acuerdo con el segundo aspecto de la invención puede llevarse a cabo para una
pluralidad de sujetos receptores y una pluralidad de posibles sujetos donantes, por ejemplo, para ayudar a detectar
la compatibilidad en un servicio de donación de sangre/transfusión de sangre.

55

A continuación, la invención se describirá con mayor detalle, a modo de ejemplo y no de limitación, haciendo
referencia a los dibujos adjuntos. Para los expertos en la materia serán evidentes varias modificaciones y
variaciones equivalentes cuando reciban la presente divulgación. Por consiguiente, las realizaciones a modo de
ejemplo expuestas de la invención se consideran como ilustrativas y no limitantes.

60

Descripción de las figuras

65

La **Figura 1** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra productos de amplificación por PCR de

cebadores del exón 1. Carril 1 - marcador de 100 pb; carril 2 - Ex01 F1R1; carril 3 - Ex01 F1R2; carril 4 - Ex01 F2R1; carril 5 - Ex01 F2R2; carril 6 - Ex01 F3R1; carril 7 - Ex01 F3R2. Todas las combinaciones de cebadores distintas de Ex01 F3R1 del carril 6 mostraron una amplificación exitosa del exón 1.

La **Figura 2** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra productos de amplificación por PCR de cebadores del exón 1 (repetición) y cebadores del exón 2. Carril 1 - marcador de 100 pb; carril 2 - Ex01 F3R1 (muestra 1); carril 3 - Ex01 F3R1 (muestra 2); carril 4 - Ex02 F1R1; carril 5 - Ex02 F1R2; carril 6 - Ex02 F2R1; carril 7 - Ex02 F2R2. Todas las combinaciones de cebadores que no sean las repeticiones de Ex01 F3R1 de los carriles 2 y 3 mostraron una amplificación exitosa.

La **Figura 3** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra productos de amplificación por PCR de cebadores del exón 3. Carril 1 - marcador de 100 pb; carril 2 - Ex03 F1R1; carril 3 - Ex03 F1R2; carril 4 - Ex03 F1R3; carril 5 - Ex03 F2R1; carril 6 - Ex03 F2R2; carril 7 - Ex03 F3R3. Todas las combinaciones de cebadores mostraron una amplificación exitosa del exón 3.

La **Figura 4** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra productos de amplificación por PCR de cebadores del exón 4. Carril 1 - marcador de 100 pb; carril 2 - Ex04 F1R1; carril 3 - Ex04 F1R2; carril 4 - Ex04 F2R1; carril 5 - Ex04 F2R2. Todas las combinaciones de cebadores mostraron una amplificación exitosa del exón 4.

La **Figura 5** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra productos de amplificación por PCR de cebadores del exón 5. Carril 1 - marcador de 100 pb; carril 2 - Ex05 F1R1; carril 3 - Ex05 F1R2; carril 4 - Ex05 F2R1; carril 5 - Ex05 F2R2. Todas las combinaciones de cebadores mostraron una amplificación exitosa del exón 5.

La **Figura 6** muestra un electroferograma que ilustra la detección del alelo heterocigótico en la posición 48 del exón 1 (véase el doble pico, encerrado en un círculo) discriminando entre RHD y el alelo C de RHCE en una muestra con el genotipo DDCCee. La secuencia de la muestra es: TGTCCGGCGCTGCCTGCCCCTCTGSGCCCTAACACTGGAAGCA (SEQ ID NO: 132).

La **Figura 7** muestra un electroferograma que ilustra la detección de la posición homocigótica 48 del exón 1 de RHCE (véase el pico G en un círculo) en una muestra con el genotipo ddccee. La secuencia de la muestra es: CCGGCGCTGCCTGCCCCTCTGGGCCCTAACACTGGAAG (SEQ ID NO: 133).

La **Figura 8** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones heterocigóticas 201 y 203 del exón 2 (véase los picos en un círculo) discriminando entre RHD y el alelo c de RHCE en una muestra con el genotipo DDCCee. La secuencia de la muestra es: GGGCTTCCTCACCTCRARTTTCCGGAGACACAGCTGGAGCA (SEQ ID NO: 134).

La **Figura 9** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones homocigóticas 201 y 203 del exón 2 de RHCE (véase los picos en círculo) en una muestra con el genotipo ddccee. La secuencia de la muestra es: GGCTTCCTCACCTCAAATTTCCGGAGACACAG CTG GAG C AG (SEQ ID NO: 135).

La **Figura 10** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones heterocigóticas 380 y 383 en el exón 3 (véase los picos en un círculo) discriminando entre RHD y RHCE en una muestra con el genotipo DDCCee. La secuencia de la muestra es: CGGTGCTGATCTC AGYGGRTGCTGTCTTGGGGAAGGTC (SEQ ID NO: 136).

La **Figura 11** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones homocigóticas 380 y 383 del exón 3 de RHCE (véase los picos en círculo) en una muestra con el genotipo ddccee. La secuencia de la muestra es: GGTGCTGATCTCAGCGGGTGCTGTCTTGGGGAA (SEQ ID NO: 137).

La **Figura 12** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones heterocigóticas 577, 594 y 602 del exón 4 (véase los picos en un círculo) discriminando entre RHD y RHCE en una muestra con el genotipo DDCCee. La secuencia de la muestra es: GCCTCTACCCRAGGGAACGGAGGATAAWGATCAGASAGCAACG (SEQ ID NO: 138).

La **Figura 13** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones homocigóticas 577, 594 y 602 del exón 4 de RHCE (véase picos en círculo) en una muestra con el genotipo ddccee. La secuencia de la muestra es: GCCTGCCAAAGCCTCTACCCAAGGGAACGGAGGATAAT GATCAGAGAGCAAC (SEQ ID NO: 139).

La **Figura 14** muestra un electroferograma que ilustra la detección de la posición heterocigótica 712, 733, 744 del exón 5 (véase los picos en un círculo) discriminando entre RHD y RHCE en una muestra con el genotipo DDCCee. La secuencia de la muestra es: GAATGCCRTGTT CAACACCTACTATGCTSTAGCAGTCAGYGTGGTGA (SEQ ID NO: 140).

La **Figura 15** muestra un electroferograma que ilustra la detección de las posiciones homocigóticas 712, 733, 744 del exón 5 de RHCE (véase los picos en un círculo) en una muestra con el genotipo ddccee. La secuencia de la muestra es: GAAGAATGCCATGTTCAACACCTACTATGCTCTAGCAGT CAGTGTGGTGACA (SEQ ID NO: 141).

La **Figura 16A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 1 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 27), Alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 28), RHCE*cE (SEQ ID NO: 29), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 30) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 31), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 32). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 17A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 2 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 33), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 34), RHCE*cE (SEQ ID NO: 35), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 36) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 37), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 38). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 18A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 3 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 39), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 40), RHCE*cE (SEQ ID NO: 41), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 42) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 43), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 44). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 19A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 4 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 45), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 46), RHCE*cE (SEQ ID NO: 47), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 48) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 49), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 50). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 20A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 5 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 51), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 52), RHCE*cE (SEQ ID NO: 53), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 54) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 55), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 56). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 21A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 6 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 87), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 88), RHCE*cE (SEQ ID NO: 89), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 90) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 91), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 92). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 22A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 7 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 93), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 94), RHCE*cE (SEQ ID NO: 95), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 96) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 97), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 98). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 23A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 8 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 99), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 100), RHCE*cE (SEQ ID NO: 101), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 102) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 103), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 104). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 24A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 9 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 105), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 106), RHCE*cE (SEQ ID NO: 107), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 108) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 109), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 110). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los

huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 25A-B** muestra una secuencia de alineación del exón 10 (en negrita), así como posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (sin negrita), para RHD (SEQ ID NO: 111), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 112), RHCE*cE (SEQ ID NO: 113), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 114) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 115), y la secuencia consenso para RHCE (SEQ ID NO: 116). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en el alineamiento, así como su posición exónica (entre paréntesis).

La **Figura 26A-B** muestra una alineación de secuencia del inserto de 109 pares de bases (en negrita), así como las posiciones intrónicas aguas arriba y aguas abajo (no en negrita) en el intrón 2, para RHD (SEQ ID NO: 117), los alelos del gen RHCE RHCE*ce (SEQ ID NO: 118), RHCE*cE (SEQ ID NO: 119), RHCE*Ce (SEQ ID NO: 120) y RHCE*CE (SEQ ID NO: 121). Los nucleótidos idénticos se indican con un asterisco. Los huecos se indican con un guión. Los números al final de las filas indican, para el último nucleótido en dicha fila, su posición en la alineación.

La **Figura 27** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra los productos de amplificación por PCR de los exones 6 a 10 con diferentes combinaciones de cebadores. Todas las combinaciones de cebadores mostraron una amplificación exitosa.

La **Figura 28** muestra una imagen de gel de agarosa que demuestra los productos de amplificación por PCR del intrón 2 con diferentes combinaciones de cebadores. Todas las combinaciones de cebadores mostraron una amplificación exitosa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención encuentra uso en la determinación de alelos en conjuntos de genes altamente homólogos tal como se define en las reivindicaciones, tales como los genes clínicamente relevantes RHD y RHCE que codifican antígenos sanguíneos. La invención proporciona un método para genotipar alelos como se establece en la reivindicación 1.

Ventajosamente, el método de la presente invención puede comprender además genotipar una muestra obtenida de un sujeto humano en una o más posiciones en el intrón 7 del gen *RHD* y/o en el intrón 7 del gen *RHCE*. La tipificación de la sangre utilizando polimorfismos de intrón 7 se describe en el documento WO2012/171990. La tipificación de sangre mediante el uso de una combinación de polimorfismos en el gen *RHD* y/o el gen *RHCE* se describe en los documentos US2012/0172239 y EP2471949.

El antígeno del grupo sanguíneo Rh D está codificado por el gen *RHD*, que comprende 10 exones. La secuencia completa del gen *RHD* está disponible en la secuencia de referencia del NCBI: N.º NG_007494.1, GI:171184448, (SEQ ID NO: 25). Los exones 1-5 y 6-10 del gen *RHD*, y el intrón 2 tienen las secuencias en negrita en las Figuras 16-20 y 21-26.

El antígeno del grupo sanguíneo Rh C está codificado por el gen *RHCE*, que comprende 10 exones. La secuencia completa del gen *RHCE* está disponible en la secuencia de referencia del NCBI: NG_009208.2, GI:301336136, (SEQ ID NO: 26). Una secuencia actualizada del gen *RHCE* está disponible en: NG_009208.3. Los alelos génicos del gen *RHCE* RHCE*ce, RHCE*cE, RHCE*Ce y RHCE*CE tienen las secuencias de nucleótidos del exón expuestas en las Figuras 16-20 y 21-26 (exones 1-5 y 6-10, e intrón 2, respectivamente). Las secuencias consenso de RHCE de los exones 1-5 y 6-10 también se muestran en las Figuras 16-20 y 21-26, respectivamente.

El término "muestra", como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier material (sólido, líquido o aspirado) obtenido directa o indirectamente de un sujeto, tal como un sujeto humano, en el que se encuentra el conjunto de loci genéticos de interés. En particular, el término "muestra" incluye cualquier fluido biológico como la sangre, plasma, orina, saliva, líquido cefalorraquídeo y líquido intersticial, cualquier materia sólida, tal como tejido, hueso y cabello, cualquier célula o extracto celular, cualquier línea celular derivada, tal como una línea de células tumorales inmortalizadas y una línea de células madre, un extracto de cualquiera de los tipos de muestra anteriores, tal como tejido fijado o embebido en parafina. En determinadas realizaciones preferidas, la muestra es un extracto de ADN genómico humano, opcionalmente amplificado y/o purificado.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "genotipado" pretende abarcar cualquier método para determinar la identidad del nucleótido en una posición particular tal como una posición polimórfica en un locus especificado. Por lo tanto, el genotipado incluye la identificación de uno o ambos alelos de un gen particular. El genotipado puede emplear cualquiera de varias técnicas, que incluyen, pero sin limitación, hibridación específica de alelo, PCR específica de alelo, secuenciación de todo o parte de un gen. Preferentemente, el genotipado se lleva a cabo de acuerdo con el método del primer aspecto de la invención.

A menos que se especifique otra cosa, todas las secuencias de ácido nucleico, tales como secuencias de cebadores, se exponen en el presente documento en el sentido 5' a 3'. Por lo tanto, por ejemplo, la secuencia del cebador TCCCTCAAGCCCTCAAGTAG (SEQ ID NO: 3) puede escribirse igualmente como 5'-TCCCTCAAGCCCTCAAGTAG-3' (SEQ ID NO: 3).

Tal como se describe en el presente documento, ciertos alelos de tipo sanguíneo son menos comunes y se denominan normalmente "variantes" (por ejemplo *RHD**r^s). Los alelos variantes del tipo de sangre en algunos casos se denominan en el presente documento simplemente como "variantes del tipo de sangre".

Ejemplos

Ejemplos

Para los siguientes ejemplos, se eligieron dos genes relacionados con el sistema de grupo sanguíneo Rh humano: los genes *RHD* y *RHCE*. Estos genes, que están dispuestos en tándem, son parálogos estructurales que son resultado de una duplicación de un gen ancestral común. Ambos genes son muy similares (idénticos en el 97 % de su secuencia), conteniendo cada uno 10 exones y abarcando aproximadamente 75 kb. Estos genes codifican las proteínas RhD y RhCE altamente polimórficas y antigénicas, que difieren en más de 30 aminoácidos. *RHD* codifica el antígeno D y *RHCE* codifica los antígenos antitéticos C y c, y E y e, en varias combinaciones (ce, cE, Ce o CE). Existen decenas de antígenos del sistema Rh adicionales además de estas cinco principales.

Los antígenos C y c son codominantes y están codificados por alelos (formas alternativas) del gen *RHCE*. Por lo tanto, si ambos alelos están presentes (uno en cada cromosoma), ambos antígenos se expresan en los glóbulos rojos. Los antígenos E y e también son codominantes y están codificados por alelos del gen *RHCE*. Sin embargo, la mayoría de los individuos D negativos se deben a la eliminación del gen *RHD* (aunque hay excepciones, incluida la no expresión debido a mutaciones puntuales, indeles o reordenamientos con *RHCE*). Los antígenos C y c difieren en cuatro aminoácidos: uno codificado por el exón 1 y tres codificados por el exón 2. Además, el antígeno C difiere de c y D debido a una inserción de 109 pares de bases en el intrón 2. Los antígenos E y e difieren en un aminoácido codificado por el exón 5. Además, el exón 2 se comparte entre *RHD* y *RHCE* en el caso de los alelos *RHCE**Ce y *RHCE**cE. Los exones 8 y 10 se comparten entre *RHD* y todos los alelos *RHCE*. De hecho, la transferencia de exones entre *RHD* y *RHCE*, creando genes híbridos, se sabe que ocurre en ambas direcciones.

Durante todo el texto, los antígenos se denominan D, C, c, E y e. Los dos genes mencionados se denominan *RHD* y *RHCE*. Los alelos del gen *RHCE* se designan como *RHCE**ce, *RHCE**Ce, *RHCE**cE y *RHCE**CE. Las proteínas se denominan RhD y RhCE o, si se designan de acuerdo con los antígenos específicos que llevan, como Rhce, RhCe, RhcE o RhCE.

Ejemplo 1 - Amplificación de loci homólogos usando cebadores específicos de secuencia consenso

Los cebadores adecuados para la secuenciación de nueva generación (NGS) y específicos para la secuencia de consenso entre los genes *RHD* y *RHCE* se diseñaron para los exones 1 a 5, y se probaron las amplificaciones correctas del producto de ambos genes usando diferentes combinaciones de cebadores, tanto en reacciones uniplex como multiplex. Las amplificaciones se probaron en ocho muestras diferentes, incluidos los tipos de grupos sanguíneos Rh raros:

Tabla 1 - Tipo de sangre de las muestras

Muestra	Tipo de sangre
Muestra 1	RHD+, Tipo Cw
Muestra 2	RHD+, CcEe
Muestra 3	wDt3, Cce
Muestra 4	RHD*DIIIa-het
Muestra 5	Ce, RHD+
Muestra 6	DAR-hem
Muestra 7	r's
Muestra 8	Ce, RHD+

Todos los cebadores consistieron en una porción de marcador de NGS en su extremo 5' y una porción específica de secuencia. En este ejemplo, los marcadores utilizados fueron:

- para cebadores directos: ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 1)
- para cebadores inversos: GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT (SEQ ID NO: 2)

Las porciones específicas de secuencia consenso fueron:

Cebadores directos del exón 1 de RH		SEQ ID NO
RHex01 F1	TCCCTCAAGCCCTCAAGTAG	3
RHex01 F2	TGTTGGAGAGAGGGGTGATG	4
RHex01 F3	CTGCACAGAGACGGACACAG	5
Cebadores inversos		
RHex01 R1	CCCTGCTATTTGCTCCTGTG	6
RHex01 R2	AAAGGAACATCTGTGCCCCT	7
Cebadores directos del exón 2 de RH		
RHex02 F1	CCCTTCCAGCTGCCATTTAG	8
RHex02 F2	AAATCTCGTCTGCTTCCCCC	9
Cebadores inversos		
RHex02 R1	AAGTGATCCAGCCACCATCC	10
RHex02 R2	GTCCATTCCCTCTATGACCC	11
Cebadores directos del exón 3 de RH		
RHex03 F1	AGGTGCCCCAACAGTGTGTTGT	12
RHex03 F2	TGAGTGAGAGGCATCCTTCC	13
Cebadores inversos		
RHex03 R1	TTTGCCCTTTTCTCCCAGG	14
RHDex03 R2	GAAACCCCAACCAATGGAGC	15
RHCEex03 R3	GAAGCCCCACCAATGGAGC	16
Cebadores directos del exón 4 de RH		
RHex04 F1	GGCTTCAAGTCACACCTCCT	17
RHex04 F2	CAGAGGATGCCGACACTCAC	18
Cebadores inversos		
RHex04 R1	CCATTCTGCTCAGCCCAAGT	19
RHex04 R2	CAGCCAGAGCCTTTTCTGAG	20
Cebadores directos del exón 5 de RH		
RHex05 F1	CAGCCCTAGGATTCTCATCC	21
RHex05 F2	AGCAGGAGTGTGATTCTGGC	22
Cebadores inversos		
RHex05 R1	CTGTTAGACCCAAGTGCTGC	23
RHex05 R2	TGGGGAGGGGCATAAATATG	24

La PCR se realizó en reacciones de 10 µl usando las siguientes condiciones:

Kapa HotStart ReadyMix (2X)	5,0 µl
ADN molde (20 ng/ul)	1,4 µl
Cebador directo (10 ng/ul)	1,2 µl
Cebador inverso (10 ng/ul)	1,2 µl
dH2O	1,2 µl

95 °C	3 min	
95 °C	15 s	38 ciclos
60 °C	15 s	
72 °C	30 s	
4 °C	infinito	

5 Los productos de PCR se procesaron en geles de agarosa para confirmar las amplificaciones (Figs. 1-5). Excepto por una combinación de cebadores para el Exón 1 (RHex01 F3 y RHex01 R1), todas las demás combinaciones de cebadores presentaron amplificaciones exitosas.

Ejemplo 2 - Identificación de productos amplificados del Ejemplo 1

Este ejemplo muestra que los productos de amplificación que utilizan diferentes combinaciones de cebadores que se muestran en el ejemplo 1 corresponden de hecho a ambos genes (RHD y RHCE). En otras palabras, las regiones homólogas de ambos genes se amplificaron al mismo tiempo mediante cebadores específicos de secuencia consenso.

Los productos de amplificación se purificaron y se secuenciaron por Sanger en un analizador genético ABI PRISM® 3730XL de acuerdo con los procedimientos convencionales. Las muestras se habían caracterizado completamente previamente por su fenotipo y genotipo de grupo sanguíneo Rh. Por lo tanto, para cada exón, se identificaron con éxito las posiciones discriminatorias entre ambos genes. La Tabla 2 muestra dichas posiciones para dos muestras (genotipos DDCCee y ddccce). Si ambos genes hubieran sido amplificados por el mismo conjunto de cebadores, los electroferogramas para dichas muestras deberían mostrar picos dobles (heterocigotos) en dichas posiciones (Figs. 6-15).

Tabla 2 - Posiciones polimórficas

Exón	Genotipo		Posición discriminatoria	Bases a detectar
1	DD	CCee	48	G, C
	dd	ccee		G
2	DD	CCee	150	T, C
			178	A, C
			201	G, A
			203	G, A
			307	T, C
	dd	ccee	150	C
			178	C
			201	A
			203	A
			307	C
3	DD	CCee	361	T, A
			380	T, C
			383	A, G
			455	A, C
	dd	ccee	361	A
			380	C
			383	G
			455	C
4	DD	CCee	505	G, T
			509	T, A
			514	A, T
			544	A, G
			577	T, A
			594	G, C
			602	G, T
	dd	ccee	505	C
			509	G
			514	T
			544	A
			577	A
			594	T
			602	G

(continuación)

Exón	Genotipo		Posición discriminatoria	Bases a detectar
5	DD	CCee	667	T, G
			676	G
			697	G, C
			712	G, A
			733	G, C
			744	C, T
			787	G, A
			800	A, T
	dd	ccee	667	G
			676	G
			697	C
			712	A
			733	C
			744	T
			787	A
			800	T

En todos los casos, los electroferogramas mostraron picos dobles en las posiciones discriminatorias correspondientes, indicando que las regiones homólogas de ambos genes habían sido amplificadas y secuenciadas simultáneamente (Figs. 6-15).

Ejemplo 3 - análisis informático de lecturas de secuenciación RHD/RHCE

Las lecturas de secuencias simuladas de secuencias teóricas de exón de los genes RHD y RHCE que serían generados por los cebadores presentados anteriormente se crearon usando ART (versión art_Illumina Q). Las lecturas de extremos pareados de Illumina se crearon con los siguientes parámetros: longitud = 200 nucleótidos, cobertura = 40 lecturas, tamaño medio del fragmento = 230 nucleótidos, desviación de tamaño promedio = 10. La configuración predeterminada se utilizó para las tasas de inserción y delección: tasa de inserción de primera lectura = 0,00009, tasa de delección = 0,00011, tasa de inserción de segunda lectura = 0,00015, tasa de eliminación de segunda lectura = 0,00023. Los archivos se generaron en el formato de datos sin tratar estándar de las tecnologías NGS (formato .fastq) que incluía valores de calidad para cada lectura de extremos pareados creada.

Las secuencias se alinearon con el gen RHD (SeqRef del gen NG_007494.1; SEQ ID NO: 25) y RHCE (SeqRef del gen NGG_009208.2; SEQ ID NO: 26), la última con mutaciones correspondientes a un haplotipo ce. La alineación se realizó utilizando el programa informático Burrows-Wheeler Aligner con longitud de semilla = 45 nucleótidos y dos *desajustes* en la semilla. Los archivos de alineación se generaron en formato BAM, que luego se indexaron con el programa informático SAMTools. Luego se utilizaron tres programas informáticos diferentes para extraer las variantes RHD y RHCE: SAMTools, Shore y VarScan. Se evaluó la cobertura y la calidad de mapeo para todos los exones. El programa informático IGV se usó para la visualización de alineamientos de ambos genes frente a una referencia que incluía ambos genes.

Los resultados se resumen en la Tabla 3, a continuación:

Tabla 3 - Resumen de resultados, por exón

Exón	Resumen de alineación
1	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Aproximadamente el 5 % de las lecturas generadas a partir de las variantes RHCE alineadas con RHD con una calidad de mapeo cercana a 0.
2	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. En este exón, el alelo C de RHCE tiene una secuencia idéntica a RHD y estas lecturas se alinearon a RHD que RHCE. La cobertura final detectada para RHCE en este exón no estaba equilibrada con RHD. Lecturas correspondientes al alelo c alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.
3	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Lecturas generadas a partir de variantes de RHCE alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.
4	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Lecturas generadas a partir de variantes de RHCE alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.

(continuación)

Exón	Resumen de alineación
5	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Lecturas generadas a partir de variantes de RHCE alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.
6	Lecturas generadas desde RHD alineadas con su referencia casi exclusivamente, a excepción del 5% que se alineó con RHCE con una calidad de mapeo cercana a 0. Lecturas generadas desde RHCE alineadas con la referencia de RHCE casi exclusivamente, a excepción del 6,5 % de las lecturas de RHCE que se alinearon con la referencia de RHD con una calidad de mapeo cercana a 0.
7	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Lecturas generadas a partir de variantes de RHCE alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.
8	Lecturas generadas de RHD y RHCE (C, c, E, y combinaciones de e) alineadas indiscriminadamente con ambos genes con un valor de calidad de mapeo bajo.
9	Lecturas generadas de RHD alineadas exclusivamente con su referencia. Lecturas generadas a partir de variantes de RHCE alineadas exclusivamente con la referencia RHCE.
10	Lecturas generadas de RHD y RHCE (C, c, E, y combinaciones de e) alineadas indiscriminadamente con ambos genes con un valor de calidad de mapeo bajo.

CONCLUSIÓN

- 5 Las variantes se alinearon correctamente y se asignaron con éxito a los genes RHD o RHCE correspondientes utilizando parámetros estándar conocidos en la materia. Solo una proporción muy baja de las lecturas se asignó al gen incorrecto, como en el caso de los exones 1 y 6. En todos los casos, esto se detectó mediante valores bajos de calidad de mapeo y no tuvo ningún efecto en la determinación correcta de las secuencias de ambos genes. Asimismo, las lecturas con valores de baja calidad se pueden filtrar fácilmente del análisis para hacerlas discutibles.
- 10 De manera similar, las asignaciones no resueltas fueron producidas para lecturas de exones 8, 10 y algunas lecturas (aquellas para el alelo idéntico a RHD) del exón 2. Estos exones no muestran suficientes posiciones discriminatorias entre ambos genes, y esto fue nuevamente detectado correctamente por el análisis, mostrando valores de calidad de mapeo bajos o cobertura desequilibrada, alertando de la situación. De nuevo, filtrar las lecturas con valores de baja calidad evitaría cualquier asignación incorrecta de secuencia no detectada.

Ejemplo 4 - NGS de los exones 1 a 5 de los genes RHD y RHCE de cebadores específicos de secuencia consenso de muestras de genotipo conocido

- 20 Se generaron bibliotecas y se realizaron NGS, usando cebadores específicos de secuencia consenso para los exones 1 a 5 en una reacción multiplex, para diez muestras de referencia de genotipo conocido para evaluar la corrección del método de genotipado. Estas muestras habían sido caracterizadas previamente y presentaban los siguientes genotipos:

Tabla 4 - Genotipos de las muestras A-J:

Muestra	Genotipo
Muestra A	CE (exones 1-2)-DD (exones 3-9)-CE (exón 10)
Muestra B	DDCcEe
Muestra C	DdCCee
Muestra D	ddCcEe
Muestra E	DdCcee (exones 1-2)-ddCcee (exones 3-9)-DD (exón 10)
Muestra F	ddCcee
Muestra G	DDCcEe
Muestra H	DdccEe
Muestra I	Ddccee
Muestra J	DDCCee

- 25 Las reacciones de secuenciación múltiple se realizaron en PCR de dos etapas (PCR1 y PCR2), siguiendo procedimientos convencionales. Las condiciones para la PCR1 fueron:

Mezcla de cebador (1 uM)
RHex01-F1-OHBCM0620-RHex01-R2-OHBCM0634
RHex02-F2-OHBCM0624-RHex02-R1-OHBCM0635

(continuación)

Mezcla de cebador (1 uM)
RHex03-F2-OHBCM0628-RHex03-R1-OHBCM0640
RHex04-F1-OHBCM0629-RHex04-R1-OHBCM0643
RHex05-F1-OHBCM0631-RHex05-R1-OHBCM0645

Reactivo	Vol por muestra (ul)
Mezcla Múltiple	7,5
Mezcla de cebador	4
H2O	0,5
ADN molde (20 ng/ul)	3

Ciclado		23 ciclos
95 °C	15 min	
95 °C	45 s	
61 °C	60 s	
72 °C	90 s	
72 °C	10 min	

- 5 Las condiciones para PCR2 fueron las mismas que para PCR1, sustituyendo los cebadores por una mezcla equimolar de cada cebador inverso (que contiene índices de Agilent para secuenciación de NGS) y OHBCM0657, y ciclando 15 en lugar de 23 veces.

- 10 Las bibliotecas así creadas se purificaron utilizando perlas AMPure®XP, se cuantificaron con Qubit® 2.0 y se pusieron en marcha con reactivos MiSeq v.2, todo según las instrucciones del fabricante.

Análisis de datos

- 15 Se usó el programa informático FastQC para determinar estadísticas básicas sobre la calidad de cada lectura de muestra (directa e inversa), incluyendo calidad de secuencia por base, puntuaciones de calidad por secuencia, Por contenido de secuencia base, Por contenido de bases GC, Por contenido de GC en secuencia, Por contenido de bases de N, Distribución de longitud de secuencia, Niveles de duplicación de secuencia, Secuencias sobrerrepresentadas y contenido de Kmer.

- 20 Se utilizó el programa informático Trimmomatic para eliminar lecturas con menos de 76 nucleótidos. Las lecturas se recortaron en 2 pb en su extremo 3' con la herramienta de corte Fastx del programa informático FASTX-toolkit.

- 25 Las secuencias se alinearon utilizando el algoritmo de coincidencia exacta máxima de Burrows-Wheeler Aligner (BWA MEM) del programa informático BWA contra un archivo de referencia (secuencias múltiples en formato fasta) que incluía solo las secuencias de referencia de los cinco exones más 50 pb aguas arriba y aguas abajo de dichos exones. Los resultados se presentan para una alineación frente a una referencia del gen RHD (NG007494.1; SEQ ID NO: 25) (exones 1-5; SEQ ID NOS: 27, 33, 39, 45 y 51, respectivamente) y una secuencia consenso para 4 alelos (RHCE*ce, RHCE*Ce, RHCE*cE y RHCE*CE) del gen RHCE (NG009208.2) (exones 1-5; SEQ ID NOS: 32, 38, 44, 50 y 56, respectivamente). Los archivos de alineación se generaron en formato BAM, incluida información tal como el indicador bit a bit, la posición de alineación, la calidad de mapeo, la cadena CIGAR extendida y calidad de consulta. En este ejemplo de análisis, los resultados de la alineación se ordenaron con el programa informático Picard Tools y se indexaron con el programa informático SAMTools. El archivo bam ordenado-indexado se analizó para generar un resumen de alineación para cada posición, incluida la información de alineación y de pares de bases en cada posición cromosómica, como el indicador bit a bit, la calidad de mapeo, la calidad de consulta, el nombre del cromosoma, las coordenadas, la base de referencia, la base alternativa, la cantidad de lecturas que cubren el sitio, las bases de lectura, las calidades de la base y las calidades del mapeo, formando un archivo pileup formateado usando el programa informático SAMTools.

- 40 Se usó el programa informático VarScan para analizar el archivo pileup formateado, obtener genotipos en cada posición de secuencia y extraer variantes de RHD y RHCE. En esta etapa, los SNP e INDEL se detectan utilizando los parámetros disponibles en el programa informático. En este caso, la cobertura mínima se estableció en 15X, frecuencia mínima de variante para identificar a un genotipo alternativo por encima del 5 %, e identificación de calidad promedio de genotipo de 30 unidades de puntuación de Phred.

- 45 El archivo pileup resultante de la alineación también se analizó para evaluar la identificación de bases, la cobertura y la calidad de mapeo en cada posición de nucleótidos en la secuencia de referencia. Valores de alineación estándar como la cobertura en la cadena directa, la cobertura en cadena inversa, la cobertura total y la calidad del mapeo se

registraron e interpretaron.

Se diseñó un método de selección donde se establecieron los criterios de corte, tal como sigue. Para definir identificaciones homocigóticas, un mínimo del 70% de las lecturas deben haber apoyado el alelo identificado. Para definir identificaciones heterocigóticas, entre el 30 y el 70% de las lecturas totales deben haber apoyado el alelo alternativo. Además de esto, la calidad del mapeo y la calidad de las identificaciones deberían haber estado por encima de las 20 unidades de puntuación de Phred. Cuando la cobertura se evalúa de forma independiente para la alineación de cadena directa o inversa, las lecturas que respaldan la identificación también tuvieron que expresar criterios definidos, como tener una relación de cobertura de directa frente a inversa de entre 0,7 y 1,35.

Los resultados esperados y observados se pueden ver en las Tablas 5-8 (véase a continuación).

Ejemplo 5 - Amplificación de loci homólogos usando cebadores específicos de secuencia consenso

Los cebadores adecuados para la secuenciación de nueva generación (NGS) y específicos para la secuencia de consenso entre los genes RHD y RHCE se diseñaron para los exones 6 a 10 y el intrón 2, y se analizaron las amplificaciones correctas del producto de ambos genes usando diferentes combinaciones de cebadores en reacciones uniplex. Las amplificaciones se ensayaron con una muestra:

Tabla 9 - Tipo de sangre de las muestras

Muestra	Genotipo
Muestra 1	D/cc

Las porciones específicas de secuencia consenso fueron:

RHex06 F1	GGTCACTTGCAGCAAGATGG	(SEQ ID NO: 59)
RHex06 F2	ACCTTGCTTCCTTTACCCAC	(SEQ ID NO: 60)
RHex06 R1	TGGCCTTCAGCCAAAGCAGA	(SEQ ID NO: 61)
RHex06 R2	CTAATGCAGCTGTGCACTGC	(SEQ ID NO: 62)
RHex07 F1	TGTGTGAAAGGGGTGGGTAG	(SEQ ID NO: 63)
RHex07 F2	GTCTCACCTGCCAATCTGCT	(SEQ ID NO: 64)
RHex07 R1	GTTGGAGGGGAGTGTTAAGG	(SEQ ID NO: 65)
RHex07 R2	CCAGCTAAGGACTCTGCACA	(SEQ ID NO: 66)
RHex08 F1	ATGGCACTACTGACACCGAC	(SEQ ID NO: 67)
RHex08 F2	TTGTCCCTGATGACCTCTGC	(SEQ ID NO: 68)
RHex08 R1	TGTCCTGGCAATGGTGGAAG	(SEQ ID NO: 69)
RHex08 R2	GCACATAGACATCCAGCCAC	(SEQ ID NO: 70)
RHex09 F1	AGCTGGTCCAGGAATGACAG	(SEQ ID NO: 71)
RHex09 F2	GTGGGAGAAAAAGGATTTCTGTTGAGA	(SEQ ID NO: 72)
RHex09 F3	TCTTGAGATTAAAAATCCTGTGCTCCA	(SEQ ID NO: 73)
RHex09 R1	AGTTCATGCACTCAAAATCTATCACGT	(SEQ ID NO: 74)
RHex09 R2	CCTGCAATGCTCCTTACTCC	(SEQ ID NO: 75)
RHex10 F1	GGCTGTTTCAAGAGATCAAGCC	(SEQ ID NO: 76)
RHex10 F2	TCAGTATGTGGGTTTCATCTGCA	(SEQ ID NO: 77)
RHex10 R1	AGGCAACAGTGAGAGGAAGTTG	(SEQ ID NO: 78)
RHex10 R2	TGCTGTCATGAGCGTTTCTCAC	(SEQ ID NO: 79)
RHin2 F1	CTTGTGCCACTTGACTTGGGACTG	(SEQ ID NO: 80)
RHin2 F2	CTGTTTTGAGTCCCTTCAGGGGAG	(SEQ ID NO: 81)
RHin2 F3	CTCACATACTGATAACTTAGCAAATGGC	(SEQ ID NO: 82)

(continuación)

RHin2 R1	GATCACTTGAGCCCAGGAGGC	(SEQ ID NO: 83)
RHin2 R2	TTAACTCAGGAGGCTGAGGTGG	(SEQ ID NO: 84)
RHin2 R3	CTGAGGTGGGAGGATCACTTGAG	(SEQ ID NO: 85)
RHCEin2 R4	AAATTAGCCGGGCATGGTAGCAG	(SEQ ID NO: 86)

La PCR se realizó en reacciones de 15 µl usando las siguientes condiciones:

Kit Qiagen Multiplex (2X)	7,5 µl
ADN molde (20 ng/ul)	3,5 µl
Mezcla de cebador	1,0 µl
dH2O	3,0 µl

5

95 °C	15 min	23 ciclos
95 °C	45 s	
60 °C	64 s	
72 °C	90 s	
72 °C	10 min	
4 °C	infinito	

Los productos de PCR para la muestra 1 se procesaron en geles de agarosa para confirmar las amplificaciones (Fig. 27-28).

10 Ejemplo 6 - NGS de los exones 1 a 10 de los genes RHD y RHCE de cebadores específicos de secuencia consenso de muestras de genotipo conocido

Se generaron bibliotecas y se realizaron NGS, usando cebadores específicos de secuencia consenso para los exones 1 a 10 y el intrón 2 en dos reacciones multiplex, para siete muestras de referencia de genotipo conocido para evaluar la corrección del método de genotipado. Estas muestras habían sido caracterizadas previamente y presentaban los siguientes genotipos:

15

Tabla 10 - Tipo de sangre de las muestras

Muestra	Genotipo
Muestra 1	ddccee
Muestra 2	DDCCee
Muestra 3	DdCcee
Muestra 4	ddCCee
Muestra 5	DDccEE
Muestra 6	ddccee
Muestra 7	DccEe

20

Tabla 11 - Posiciones polimórficas

Exón	Posición	Bases esperadas por genotipo			
		D	Ce	cE	ce
1	i01 + 18	A	C	C	C
2	c.150	T	T	C	C
	c.178	A	A	C	C
	c.201	G	G	A	A
	c.203	G	G	A	A
	c.307	T	T	C	C
3	i02-13	C	T	T	T
	i02-8	T	A	A	A
	c.361	T	A	A	A
	c.380	T	C	C	C
	c.383	A	G	G	G
	c.455	A	C	C	C

(continuación)

Exón	Posición	Bases esperadas por genotipo			
		D	Ce	cE	ce
4	i03-48	delección	T	T	T
	c.505	A	C	C	C
	c.509	T	G	G	G
	c.513	A	T	T	T
	c.544	T	A	A	A
	c.577	G	A	A	A
	c.594	A	T	T	T
	c.602	C	G	G	G
5	c.667	T	G	G	G
	c.676	G	G	C	G
	c.697	G	C	C	C
	c.712	G	A	A	A
	c.733	G	C	C	C
	c.744	C	T	T	T
	c.787	G	A	A	A
	c.800	A	T	T	T
6	c.916	G	A	A	A
	c.932	A	G	G	G
	i06+21	C	T	T	T
	i06+22	C	G	G	G
	i06+23	T	C	C	C
	i06+24	C	T	T	T
7	c.941	G	T	T	T
	c.968	C	A	A	A
	c.974	G	T	T	T
	c.979	A	G	G	G
	c.985	G	C	C	C
	c.986	G	A	A	A
	c.989	A	C	C	C
	c.992	A	T	T	T
	c.1025	T	C	C	C
	c.1048	G	C	C	C
	c.1053	C	T	T	T
	c.1057	G	T	T	T
	c.1059	A	G	G	G
	c.1060	G	A	A	A
	c.1061	C	A	A	A
9	i08-75	delección	C	C	C
	i08-74	delección	A	A	A
	i08-67	C	T	T	T
	c.1170	T	C	C	C
	c.1193	A	T	T	T
	i09+62	A	G	G	G
Intrón 2		Ausente	Presente	Ausente	Ausente

Se prepararon multiplex con las siguientes combinaciones de cebadores:

Región	Mezcla multiplex A		Mezcla multiplex B	
	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)
Exón 1	F3	R1	F2	R2
Exón 2	F2	R2	F1	R1
Exón 3	F3	R1	F2	R3
Exón 4	F1	R1	F2	R2
Exón 5	F2	R1	F1	R2

(continuación)

Región	Mezcla multiplex A		Mezcla multiplex B	
	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)
Exón 6	F2	R2	F1	R1
Exón 7	F1	R1	F2	R2
Exón 8	F1	R1	F2	R2
Exón 9	F3	R2	F1	R1
Exón 10	F1	R1	F2	R2
Intrón 2	F3	R8	F2	R3

Las reacciones de secuenciación múltiple se realizaron en PCR de dos etapas (PCR1 y PCR2), siguiendo procedimientos convencionales. Las condiciones para la PCR1 fueron:

5

Reactivo	Vol por muestra (ul)
Mezcla Qiagen Multiplex	7,5
Mezcla de cebador	1
H2O	3
ADN molde (20 ng/ul)	3,5

Ciclado		23 ciclos
95 °C	15 min	
95 °C	45 s	
61 °C	60 s	
72 °C	90 s	
72 °C	10 min	

Las condiciones para PCR2 fueron las mismas que para PCR1, sustituyendo los cebadores por una mezcla equimolar de cada cebador inverso (que contiene índices de Agilent para la secuenciación de NGS) y un cebador directo, y ciclando 10 en lugar de 23 veces.

10

Las bibliotecas así creadas se purificaron utilizando la placa de normalización SequalPrep, se cuantificaron con Qubit® 2.0 y se pusieron en marcha con reactivos MiSeq v.3, todo según las instrucciones del fabricante.

15 Análisis de datos

Se usó el programa informático FastQC para determinar estadísticas básicas sobre la calidad de cada lectura de muestra (directa e inversa), incluyendo calidad de secuencia por base, puntuaciones de calidad por secuencia, Por contenido de secuencia base, Por contenido de bases GC, Por contenido de GC en secuencia, Por contenido de bases de N, Distribución de longitud de secuencia, Niveles de duplicación de secuencia, Secuencias sobrerrepresentadas y contenido de Kmer.

20

Se utilizó el programa informático Trimmomatic para eliminar lecturas con menos de 76 nucleótidos. Las lecturas se recortaron en 2 pb en su extremo 3' con la herramienta de corte Fastx del programa informático FASTX-toolkit.

25

Las secuencias se alinearon utilizando el algoritmo de coincidencia exacta máxima de Burrows-Wheeler Aligner (BWA MEM) del programa informático BWA contra un archivo de referencia (secuencias múltiples en formato fasta) que incluía solo las secuencias de referencia de los cinco exones más 50 pb aguas arriba y aguas abajo de dichos exones. Los resultados se presentan para una alineación frente a una referencia del gen RHD (NG007494.1; SEQ ID NO: 25)(exones 1-10 e intrón 2; SEQ ID NOS: 27, 33, 39, 45, 51, 87, 93, 99, 105, 111 y 117, respectivamente) y la secuencia del gen RHCE (NG009208.2) (exones 1-10 e intrón 2; SEQ ID NOS: 28, 34, 40, 46, 52, 88, 94, 100, 106, 112 y 120, respectivamente). Los archivos de alineación se generaron en formato BAM, incluida información tal como el indicador bit a bit, la posición de alineación, la calidad de mapeo, la cadena CIGAR extendida y calidad de consulta. En este ejemplo de análisis, los resultados de la alineación se ordenaron con el programa informático Picard Tools y se indexaron con el programa informático SAMTools. El archivo bam ordenado-indexado se analizó para generar un resumen de alineación para cada posición, incluida la información de alineación y de pares de bases en cada posición cromosómica, como el indicador bit a bit, la calidad de mapeo, la calidad de consulta, el nombre del cromosoma, las coordenadas, la base de referencia, la base alternativa, la cantidad de lecturas que cubren el sitio, las bases de lectura, las calidades de la base y las calidades del mapeo, formando un archivo pileup formateado usando el programa informático SAMTools.

35

40

Se usó el programa informático VarScan para analizar el archivo pileup formateado, obtener genotipos en cada posición de secuencia y extraer variantes de RHD y RHCE. En esta etapa, los SNP e INDEL se detectan utilizando

los parámetros disponibles en el programa informático. En este caso, la cobertura mínima se estableció en 15X, frecuencia mínima de variante para identificar a un genotipo alternativo por encima del 5 %, e identificación de calidad promedio de genotipo de 30 unidades de puntuación de Phred.

- 5 El archivo pileup resultante de la alineación también se analizó para evaluar la identificación de bases, la cobertura y la calidad de mapeo en cada posición de nucleótidos en la secuencia de referencia. Valores de alineación estándar como la cobertura en la cadena directa, la cobertura en cadena inversa, la cobertura total y la calidad del mapeo se registraron e interpretaron.
- 10 Se diseñó un método de selección donde se establecieron los criterios de corte, tal como sigue. Para definir identificaciones homocigóticas, un mínimo del 70% de las lecturas deben haber apoyado el alelo identificado. Para definir identificaciones heterocigóticas, entre el 30 y el 70% de las lecturas totales deben haber apoyado el alelo alternativo. Además de esto, la calidad del mapeo y la calidad de las identificaciones deberían haber estado por encima de las 20 unidades de puntuación de Phred. Cuando la cobertura se evalúa de forma independiente para la alineación de cadena directa o inversa, las lecturas que respaldan la identificación también tuvieron que expresar criterios definidos, como tener una relación de cobertura de directa frente a inversa de entre 0,7 y 1,35. Los resultados esperados y observados se pueden ver en las Tablas 14-21 y 31.
- 15

Ejemplo 7 - NGS de los exones 1 a 10 de los genes RHD y RHCE de cebadores específicos de secuencia consenso de muestras de genotipo conocido

Se generaron bibliotecas y se realizaron NGS, usando cebadores específicos de secuencia consenso para los exones 1 a 10 y el intrón 2 en dos reacciones multiplex, para seis muestras de referencia de genotipo conocido para evaluar la corrección del método de genotipado. Estas muestras habían sido caracterizadas previamente y presentaban los siguientes genotipos:

Tabla 12 - Tipo de sangre de las muestras

Muestra	Genotipo
Muestra 1	DDCCee
Muestra 2	ddccee
Muestra 3	ddCcee
Muestra 4	ddCcEe
Muestra 5	DCcee
Muestra 6	ddccee

Tabla 13 - Posiciones polimórficas

Exón	Posición	Bases esperadas por genotipo			
		D	Ce	cE	ce
1	i01 + 18	A	C	C	C
2	c.150	T	T	C	C
	c.178	A	A	C	C
	c.201	G	G	A	A
	c.203	G	G	A	A
	c.307	T	T	C	C
3	i02-13	C	T	T	T
	i02-8	T	A	A	A
	c.361	T	A	A	A
	c.380	T	C	C	C
	c.383	A	G	G	G
	c.455	A	C	C	C
4	i03-48	delección	T	T	T
	c.505	A	C	C	C
	c.509	T	G	G	G
	c.513	A	T	T	T
	c.544	T	A	A	A
	c.577	G	A	A	A
	c.594	A	T	T	T
	c.602	C	G	G	G

(continuación)

Exón	Posición	Bases esperadas por genotipo			
		D	Ce	cE	ce
5	c.667	T	G	G	G
	c.676	G	G	C	G
	c.697	G	C	C	C
	c.712	G	A	A	A
	c.733	G	C	C	C
	c.744	C	T	T	T
	c.787	G	A	A	A
	c.800	A	T	T	T
6	c.916	G	A	A	A
	c.932	A	G	G	G
	i06+21	C	T	T	T
	i06+22	C	G	G	G
	i06+23	T	C	C	C
	i06+24	C	T	T	T
7	c.941	G	T	T	T
	c.968	C	A	A	A
	c.974	G	T	T	T
	c.979	A	G	G	G
	c.985	G	C	C	C
	c.986	G	A	A	A
	c.989	A	C	C	C
	c.992	A	T	T	T
	c.1025	T	C	C	C
	c.1048	G	C	C	C
	c.1053	C	T	T	T
	c.1057	G	T	T	T
	c.1059	A	G	G	G
	c.1060	G	A	A	A
	c.1061	C	A	A	A
9	i08-75	delección	C	C	C
	i08-74	delección	A	A	A
	i08-67	C	T	T	T
	c.1170	T	C	C	C
	c.1193	A	T	T	T
	i09+62	A	G	G	G
Intrón 2		Ausente	Presente	Ausente	Ausente

Se prepararon multiplex con las siguientes combinaciones de cebadores:

Región	Mezcla multiplex A		Mezcla multiplex B	
	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)	DIRECTO (FW)	INVERSO (RV)
Exón 1	F3	R1	F2	R2
Exón 2	F2	R2	F1	R1
Exón 3	F3	R1	F2	R3
Exón 4	F1	R1	F2	R2
Exón 5	F2	R1	F1	R2
Exón 6	F2	R2	F1	R1
Exón 7	F1	R1	F2	R2
Exón 8	F1	R1	F2	R2
Exón 9	F3	R2	F1	R1
Exón 10	F1	R1	F2	R2
Intrón 2	F3	R8	F2	R3

5

Las reacciones de secuenciación múltiple se realizaron en PCR de dos etapas (PCR1 y PCR2), siguiendo procedimientos convencionales. Las condiciones para la PCR1 fueron:

Reactivo	Vol por muestra (ul)
Mezcla Qiagen Multiplex	7,5
Mezcla de cebador	1
H2O	3
ADN molde (20 ng/ul)	3,5

Ciclado		23 ciclos
95 °C	15 min	
95 °C	45 s	
61 °C	60 s	
72 °C	90 s	
72 °C	10 min	

5 Las condiciones para PCR2 fueron las mismas que para PCR1, sustituyendo los cebadores por una mezcla equimolar de cada cebador inverso (que contiene índices de Agilent para la secuenciación de NGS) y un cebador directo, y ciclando 10 en lugar de 23 veces.

10 Las bibliotecas así creadas se purificaron utilizando la placa de normalización SequalPrep, se cuantificaron con Qubit® 2.0 y se pusieron en marcha con reactivos MiSeq v.3, todo según las instrucciones del fabricante.

Análisis de datos

15 Se usó el programa informático FastQC para determinar estadísticas básicas sobre la calidad de cada lectura de muestra (directa e inversa), incluyendo calidad de secuencia por base, puntuaciones de calidad por secuencia, Por contenido de secuencia base, Por contenido de bases GC, Por contenido de GC en secuencia, Por contenido de bases de N, Distribución de longitud de secuencia, Niveles de duplicación de secuencia, Secuencias sobrerrepresentadas y contenido de Kmer.

20 Se utilizó el programa informático Trimmomatic para eliminar lecturas con menos de 76 nucleótidos. Las lecturas se recortaron en 2 pb en su extremo 3' con la herramienta de corte Fastx del programa informático FASTX-toolkit.

25 Las secuencias se alinearon utilizando el algoritmo de coincidencia exacta máxima de Burrows-Wheeler Aligner (BWA MEM) del programa informático BWA contra un archivo de referencia (secuencias múltiples en formato fasta) que incluía solo las secuencias de referencia de los cinco exones más 50 pb aguas arriba y aguas abajo de dichos exones. Los resultados se presentan para una alineación frente a una referencia del gen RHD (NG007494.1; SEQ ID NO: 25)(exones 1-10 e intrón 2; SEQ ID NOS: 27, 33, 39, 45, 51, 87, 93, 99, 105, 111 y 117, respectivamente) y la secuencia del gen RHCE (NG009208.2) (exones 1-10 e intrón 2; SEQ ID NOS: 28, 34, 40, 46, 52, 88, 94, 100, 106, 112 y 120, respectivamente). Los archivos de alineación se generaron en formato BAM, incluida información tal como el indicador bit a bit, la posición de alineación, la calidad de mapeo, la cadena CIGAR extendida y calidad de consulta. En este ejemplo de análisis, los resultados de la alineación se ordenaron con el programa informático Picard Tools y se indexaron con el programa informático SAMTools. El archivo bam ordenado-indexado se analizó para generar un resumen de alineación para cada posición, incluida la información de alineación y de pares de bases en cada posición cromosómica, como el indicador bit a bit, la calidad de mapeo, la calidad de consulta, el nombre del cromosoma, las coordenadas, la base de referencia, la base alternativa, la cantidad de lecturas que cubren el sitio, las bases de lectura, las calidades de la base y las calidades del mapeo, formando un archivo pileup formateado usando el programa informático SAMTools.

40 Se usó el programa informático VarScan para analizar el archivo pileup formateado, obtener genotipos en cada posición de secuencia y extraer variantes de RHD y RHCE. En esta etapa, los SNP e INDEL se detectan utilizando los parámetros disponibles en el programa informático. En este caso, la cobertura mínima se estableció en 15X, frecuencia mínima de variante para identificar a un genotipo alternativo por encima del 5 %, e identificación de calidad promedio de genotipo de 30 unidades de puntuación de Phred.

45 El archivo pileup resultante de la alineación también se analizó para evaluar la identificación de bases, la cobertura y la calidad de mapeo en cada posición de nucleótidos en la secuencia de referencia. Valores de alineación estándar como la cobertura en la cadena directa, la cobertura en cadena inversa, la cobertura total y la calidad del mapeo se registraron e interpretaron.

50 Se diseñó un método de selección donde se establecieron los criterios de corte, tal como sigue. Para definir identificaciones homocigóticas, un mínimo del 70% de las lecturas deben haber apoyado el alelo identificado. Para definir identificaciones heterocigóticas, entre el 30 y el 70% de las lecturas totales deben haber apoyado el alelo alternativo. Además de esto, la calidad del mapeo y la calidad de las identificaciones deberían haber estado por encima de las 20 unidades de puntuación de Phred. Cuando la cobertura se evalúa de forma independiente para la

alineación de cadena directa o inversa, las lecturas que respaldan la identificación también tuvieron que expresar criterios definidos, como tener una relación de cobertura de directa frente a inversa de entre 0,7 y 1,35.

Los resultados esperados y observados se pueden ver en las Tablas 22-29 y 31.

En tres ejemplos (4, 6 y 7), varias combinaciones de la SEQ ID NO: 3-24 y 59-86 se evaluaron para ensayar la precisión de la detección de alelos en los genes altamente homólogos RHD y RHCE a través de la secuenciación de nueva generación. Las regiones amplificadas por el método tienen posiciones de nucleótidos discriminantes entre RHD, RHCE*Ce, RHCE*CE, RHCE*ce y RHCE*cE. Luego se analizaron estas posiciones para determinar si permiten un cálculo de la proporción de alelos presentes en cada gen, y, por lo tanto, la determinación del genotipo correcto de una muestra. Las posiciones discriminantes se dan en los exones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 9. Además, también se evaluó una región en el intrón 2 que presenta un inserto de 109 pares de bases en la determinación del genotipo de RHCE C mayúscula. En los ejemplos, el método también se probó para ver si es capaz de representar todas las bases contenidas en las regiones codificantes, así como el inserto en el intrón 2 que es útil para la tipificación de la sangre.

En las Tablas 14 a 31, la base de referencia y la base detectada aparece en la columna "Mutación en referencia con la región codificante". Por ejemplo, en la Tabla 14, para la cual la secuencia de referencia es el gen RHD, la secuencia de referencia tiene una T en la posición c.150 en el exón 2, mientras que la variante detectada (la mutación en referencia a la región codificante) es una C (señalada por el símbolo ">"). Los valores documentados para cada posición se calculan dividiendo el número de lecturas que admiten la variante dentro del número total de lecturas. En las Tablas 5 a 8, el formato cambia levemente para documentar el cálculo mencionado anteriormente como un porcentaje. Las mutaciones para cada alelo RHCE y RHD se resumen en la columna "Sitios polimórficos" solo para las posiciones de la región codificante. Estas posiciones se consideran estables para discriminar entre RHD, RHCE*Ce, RH- CE*CE, RHCE*ce y RHCE*cE.

La relación alélica esperada se calcula basándose en la existencia de ninguno, uno o dos alelos de RHD y ninguno, uno o dos alelos de RHCE. Por ejemplo, en la Tabla 14, la muestra con el genotipo "ddccee" no tiene el gen de RHD y dos alelos del genotipo c minúscula y e minúscula para RHCE. Cuando las secuencias de NGS de esta muestra se asignan al RHD de referencia, se detectarán las posiciones con una variante diferente a la referencia. Para esta muestra, todas las variantes esperadas (Tabla 15) cuando se alinean con RHD son el 100 % del gen RHCE porque se elimina RHD. Por otro lado, cuando se alinea con la referencia de RHCE (Tablas 18 y 19), no hay variantes esperadas porque la secuencia de la muestra es idéntica a la secuencia de referencia. En el caso del intrón 2, las proporciones se calculan en función del número de lecturas que se alinearon con la secuencia de referencia dentro de la suma de lecturas que se alinearon con RHCE y RHD.

En el ejemplo 4, se evaluaron un total de 24 posiciones de nucleótidos discriminantes entre RHD y RHCE para los exones 1 a 5 de los genes RH para cada muestra y secuencia de referencia. En dicho ejemplo, la suma de las posiciones de nucleótidos (24 por muestra) para todas las muestras evaluadas (7) usando dos secuencias de referencia asciende a 336. La concordancia entre las relaciones alélicas observadas y esperadas para el total de posiciones de nucleótidos evaluadas para la combinación de cebadores usados en el Ejemplo 4 es del 100 %.

En los Ejemplos 6 y 7, se evaluaron un total de 50 posiciones de nucleótidos discriminantes entre RHD y RHCE para los exones 1 a 10 de los genes RH para la mezcla de cebadores A y 52 para la mezcla de cebadores B. En dichos ejemplos, la suma de las posiciones de nucleótidos (50 para la mezcla de cebadores A y 52 para la mezcla de cebadores B por muestra) para todas las muestras evaluadas (13) usando dos secuencias de referencia asciende a 1300 para la mezcla de cebadores A y 1352 para la mezcla de cebadores B. La concordancia entre y las relaciones alélicas esperadas para la combinación de cebadores usados en los Ejemplos 6 y 7 es del 96 % para la mezcla de cebadores A y del 90 % para la mezcla de cebadores B.

La conclusión, por lo tanto, es que, a través del análisis de datos de tres ejemplos, se confirmó que las regiones secuenciadas por el método abarcan todas las regiones codificantes de los diez exones y el inserto de 109 pares de bases en el intrón 2 de los genes RH (RHD y RHCE), permitiendo la tipificación de sangre del grupo. La aplicación de cebadores específicos de secuencia consenso permite la amplificación homogénea de los dos genes y, en este sentido, lo convierte en un método cuantitativo que permite la predicción del genotipo.

La precisión de esta predicción de genotipo puede reducirse en muestras con grandes reordenamientos de secuencia, pero aun así, la precisión más baja esperada de la invención es del 90 %. Estos ejemplos muestran que mediante el uso de combinaciones de la SEQ ID NO: 3-24 y 59-86, los genes homólogos pueden ser genotipados simultáneamente.

Los ejemplos demuestran que el método permite la secuenciación simultánea de los genes RHD y RHCE y el correcto genotipado de las posiciones variantes para asignar la proporción o la relación alélica de cada gen. En este sentido, el método supera las limitaciones de las pruebas serológicas y la secuenciación de Sanger en la tipificación sanguínea. Además, el método es de alto rendimiento, lo cual es ventajoso en el entorno clínico para la tipificación de grandes cantidades de muestras de sangre.

Tabla 5 - RHCE

Resultados obtenidos basados en análisis																	
Sitios polimórficos					Ex	Posición exónica	CE (exón 1)-DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcee (exones 1-2)-ddCcee (exones 3-9) - DD (exón 10)	ddCcee	DDCcEe	ddccee	DDCCee				
ce	cE	Ce	CE	D													
C	C	T	T	T	2	150	99 % de T	51 % de C 48 % de T	34 % de C 65 % de T	52 % de C 47 % de T	25 % de C 74 % de T	99 % de C	99 % de T				
C	C	A	A	A		178	99 % de A	48 % de A 51 % de C	34 % de C 65 % de A	47 % de A 52 % de C	25 % de C 74 % de A	99 % de C	99 % de A				
A	A	G	G	G		201	99 % de G	50 % de A 49 % de G	35 % de A 66 % de G	51 % de A 49 % de G	25 % de A 74 % de G	99 % de A	99 % de G				
A	A	G	G	G		203	99 % de G	50 % de A 49 % de G	33 % de A 65 % de G	50 % de A 49 % de G	25 % de A 74 % de G	99 % de A	99 % de G				
C	C	T	T	T		307	99 % de T	51 % de C 49 % de T	34 % de C 65 % de T	50 % de C 49 % de T	25 % de C 74 % de T	99 % de C	99 % de T				
A	A	A	A	T	3	361	99 % de T	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	48 % de T	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	49 % de T				
C	C	C	C	T		380	99 % de T				48 % de T		49 % de T				
G	G	G	G	A		383	99 % de A				48 % de A		49 % de A				
C	C	C	C	A		455	99 % de A				48 % de A		49 % de A				
C	C	C	C	A	4	505	99 % de A				No se identifican variantes (no se detectan variantes)		No se identifican variantes (no se detectan variantes)	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	52 % de A	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	52 % de A
G	G	G	G	T		509	99 % de T								52 % de T		52 % de T
T	T	T	T	A		514	99 % de A								53 % de A		52 % de A
A	A	A	A	T		544	99 % de T								53 % de T		52 % de T
A	A	A	A	G		577	99 % de G								53 % de G		52 % de G
T	T	T	T	A		594	99 % de A								52 % de A		51 % de A
G	G	G	G	C		602	99 % de C								53 % de C		52 % de C
G	G	G	G	T		667	99 % de T								50 % de T		51 % de T
G	C	G	C	G	5	676	100 % de G	50 % de C 50 % de G	99 % de G	99 % de G	25 % de C 74 % de G	99 % de G	99 % de G				
C	C	C	C	G		697	99 % de G	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	50 % de G	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	51 % de G				
A	A	A	A	G		712	99 % de G				50 % de G		52 % de G				
C	C	C	C	G		733	99 % de G				50 % de G		51 % de G				
T	T	T	T	C		744	99 % de C				50 % de C		51 % de C				
A	A	A	A	G		787	99 % de G				52 % de G		53 % de G				
T	T	T	T	A		800	99 % de A				50 % de A		51 % de A				

Tabla 6 - RHCE

5

Resultados esperados basados en genotipos conocidos													
Sitios polimórficos					Ex	Posición exónica	CE (exón 1)-DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcee (exones 1-2)-ddCcee (exones 3-9)-DD (exón 10)	ddCcee	DDCcEe	ddccee	DDCCee
ce	cE	Ce	CE	D									
C	C	T	T	T	2	150	100 % de T	50 % de C 50 % de T	33,3 % de C 66,6 % de T	50 % de C 50 % de T	25 % de C 75 % de T	100 % de C	100 % de T
C	C	A	A	A		178	100 % de A	50 % de C 50 % de A	33,3 % de C 66,6 % de A	50 % de A 50 % de C	25 % de C 75 % de A	100 % de C	100 % de A
A	A	G	G	G		201	100 % de G	50 % de A 50 % de G	33,3 % de A 66,6 % de G	50 % de A 50 % de G	25 % de A 75 % de G	100 % de A	100 % de G
A	A	G	G	G		203	100 % de G	50 % de A 50 % de G	33,3 % de A 66,6 % de G	50 % de A 50 % de G	25 % de A 75 % de G	100 % de A	100 % de G
C	C	T	T	T		307	100 % de T	50 % de C 50 % de T	33,3 % de C 66,6 % de T	50 % de C 50 % de T	25 % de C 75 % de T	100 % de C	100 % de T
A	A	A	A	T	3	361	100 % de T	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	50 % de T	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	50 % de T
C	C	C	C	T		380	100 % de T				50 % de T		50 % de T
G	G	G	G	A		383	100 % de A				50 % de A		50 % de A
C	C	C	C	A		455	100 % de A				50 % de A		50 % de A

(continuación)

Sitios polimórficos					Ex	Posición exónica	CE (exón 1)- DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcee (exones 1-2)- ddCcee (exones 3-9)- DD (exón 10)	ddCcee	DDCcEe	ddccee	DDCCee
ce	cE	Ce	CE	D									
C	C	C	C	A	4	505	100 % de A					50 % de A	50 % de A
G	G	G	G	T		509	100 % de T					50 % de T	50 % de T
T	T	T	T	A		514	100 % de A					50 % de A	50 % de A
A	A	A	A	T		544	100 % de T					50 % de T	50 % de T
A	A	A	A	G		577	100 % de G					50 % de G	50 % de G
T	T	T	T	A		594	100 % de A					50 % de A	50 % de A
G	G	G	G	C		602	100 % de C					50 % de C	50 % de C
G	G	G	G	T		667	100 % de T					50 % de T	50 % de T
G	C	G	C	G	5	676	100 % de G	50 % de C 50 % de G	100 % de G	100 % de G	25 % de C 75 % de G	100 % de G	100 % de G
C	C	C	C	G		697	100 % de G	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	50 % de G	RHD delecionado, no se esperan identificaciones	50 % de G
A	A	A	A	G		712	100 % de G				50 % de G		50 % de G
C	C	C	C	G		733	100 % de G				50 % de G		50 % de G
T	T	T	T	C		744	100 % de C				50 % de C		50 % de C
A	A	A	A	G		787	100 % de G				50 % de G		50 % de G
T	T	T	T	A		800	100 % de A				50 % de A		50 % de A

Tabla 7 - RHD

Resultados obtenidos basados en análisis													
Sitios polimórficos					Exón	Posición exónica	CE (exón 1)-DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcEe (exones 1-2)-ddCcEe (exones 3-9)-DD (exón 10)	ddCcEe	DDCcEe	ddccEe	DDCCee
ce	cE	Ce	CE	D									
C	C	T	T	T	2	150	No se identifican variantes (no se detectan variantes)	51 % de C	34 % de C	52 % de C	25 % de C	99 % de C	No se identifican variantes (no se detectan variantes)
C	C	A	A	A		178		51 % de C	34 % de C	51 % de C	24 % de C	99 % de C	
A	A	G	G	G		201		50 % de A	33 % de A	50 % de A	24 % de A	99 % de A	
A	A	G	G	G		203		50 % de A	33 % de A	50 % de A	24 % de A	99 % de A	
C	C	T	T	T		307		50 % de C	34 % de C	50 % de C	24 % de C	99 % de C	
A	A	A	A	T	3	361		99 % de A	99 % de A	99 % de A	51 % de A	99 % de A	49 % de A
C	C	C	C	T		380		99 % de C	99 % de C	99 % de C	51 % de C	99 % de C	50 % de C
G	G	G	G	A		383		99 % de G	99 % de G	99 % de G	51 % de G	99 % de G	50 % de G
C	C	C	C	A		455		99 % de C	99 % de C	99 % de C	51 % de C	99 % de C	49 % de C
C	C	C	C	A		505		99 % de C	99 % de C	99 % de C	46 % de C	99 % de C	47 % de C
G	G	G	G	T	4	509		99 % de G	99 % de G	99 % de G	46 % de G	99 % de G	47 % de G
T	T	T	T	A		514		99 % de T	99 % de T	99 % de T	46 % de T	99 % de T	47 % de T
A	A	A	A	T		544		99 % de A	99 % de A	99 % de A	46 % de A	99 % de A	47 % de A
A	A	A	A	G		577		99 % de A	99 % de A	99 % de A	46 % de A	99 % de A	47 % de A
T	T	T	T	A		594		99 % de T	99 % de T	99 % de T	46 % de T	99 % de T	47 % de T
G	G	G	G	C		602		99 % de G	99 % de G	99 % de G	46 % de G	99 % de G	47 % de G

(continuación)

Sitios polimórficos					Exón	Posición exónica	CE (exón 1)-DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcee (exones 1-2)-ddCcee (exones 3-9)-DD (exón 10)	ddCcee	DDCcEe	ddccee	DDCCee
ce	cE	Ce	CE	D									
T	T	T	T	G	5	667		99 % de G	99 % de G	99 % de G	49 % de G	99 % de G	48 % de G
G	C	G	C	G		676		49 % de C	Sin identificación	Sin identificación	25 % de C	Sin identificación	Sin identificación
C	C	C	C	G		697		99 % de C	99 % de C	99 % de C	49 % de C	99 % de C	48 % de C
A	A	A	A	G		712		99 % de A	99 % de A	99 % de A	49 % de A	99 % de A	47 % de A
C	C	C	C	G		733		99 % de C	99 % de C	99 % de C	49 % de C	99 % de C	48 % de C
T	T	T	T	C		744		99 % de T	99 % de T	99 % de T	49 % de T	99 % de T	48 % de T
A	A	A	A	G		787		99 % de A	99 % de A	99 % de A	47 % de A	99 % de A	46 % de A
T	T	T	T	A		800		99 % de T	99 % de T	99 % de T	48 % de T	99 % de T	47 % de T

Tabla 8 - RHD

Resultados esperados basados en el genotipo conocido													
Sitios polimórficos					Exón	Posición exónica	CE (exón 1)-DD (exones 2-9)-CE (exón 10)	ddCcEe	DdCcee (exones 1-2)-ddCcee (exones 3-9)-DD (exón 10)	ddCcee	DDCcEe	ddccee	DDCCee
ce	cE	Ce	CE	D									
C	C	T	T	T	2	150	RHCE deletado, no se esperan identificaciones	50 % de C	33,3 % de C	50 % de C	25 % de C	100 % de C	No se esperan identificaciones
C	C	A	A	A		178		50 % de C	33,3 % de C	50 % de C	25 % de C	100 % de C	
A	A	G	G	G		201		50 % de A	33,3 % de A	50 % de A	25 % de A	100 % de A	
A	A	G	G	G		203		50 % de A	33,3 % de A	50 % de A	25 % de A	100 % de A	
C	C	T	T	T		307		50 % de C	33,3 % de C	50 % de C	25 % de C	100 % de C	
A	A	A	A	T	3	361		100 % de A	100 % de A	100 % de A	50 % de A	100 % de A	50 % de A
C	C	C	C	T		380		100 % de C	100 % de C	100 % de C	50 % de C	100 % de C	50 % de C
G	G	G	G	A		383		100 % de G	100 % de G	100 % de G	50 % de G	100 % de G	50 % de G
C	C	C	C	A		455		100 % de C	100 % de C	100 % de C	50 % de C	100 % de C	50 % de C
C	C	C	C	A		505		100 % de C	100 % de C	100 % de C	50 % de C	100 % de C	50 % de C
G	G	G	G	T	4	509		100 % de G	100 % de G	100 % de G	50 % de G	100 % de G	50 % de G
T	T	T	T	A		514		100 % de T	100 % de T	100 % de T	50 % de T	100 % de T	50 % de T
A	A	A	A	T		544		100 % de A	100 % de A	100 % de A	50 % de A	100 % de A	50 % de A
A	A	A	A	G		577		100 % de A	100 % de A	100 % de A	50 % de A	100 % de A	50 % de A
T	T	T	T	A		594		100 % de T	100 % de T	100 % de T	50 % de T	100 % de T	50 % de T
G	G	G	G	C	5	602		100 % de G	100 % de G	100 % de G	50 % de G	100 % de G	50 % de G
T	T	T	T	G		667		100 % de T	100 % de T	100 % de T	50 % de T	100 % de T	50 % de T
G	C	G	C	G		676		50 % de C	No se esperan identificaciones	No se esperan identificaciones	25 % de C	No se esperan identificaciones	No se esperan identificaciones
C	C	C	C	G		697		100 % de C	100 % de C	100 % de C	50 % de C	100 % de C	50 % de C
A	A	A	A	G		712		100 % de A	100 % de A	100 % de A	50 % de A	100 % de A	50 % de A
C	C	C	C	G		733		100 % de C	100 % de C	100 % de C	50 % de C	100 % de C	50 % de C
T	T	T	T	C		744		100 % de T	100 % de T	100 % de T	50 % de T	100 % de T	50 % de T
A	A	A	A	G		787		100 % de A	100 % de A	100 % de A	50 % de A	100 % de A	50 % de A
T	T	T	T	A		800		100 % de T	100 % de T	100 % de T	50 % de T	100 % de T	50 % de T

Tabla 14. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18A>C	1,00	0,48	0,64	1,00	0,48	0,65	0,66
2	c.150T>C	1,00	0,00	0,35	0,00	0,57	0,75	0,70
	c.178A>C	1,00	0,00	0,35	0,00	0,56	0,73	0,69
	c.201G>A	1,00	0,00	0,32	0,00	0,54	0,72	0,68
	c.203G>A	1,00	0,00	0,32	0,00	0,53	0,72	0,67
	c.307T>C	1,00	0,00	0,32	0,00	0,54	0,73	0,68
3	c.336-13C>T	1,00	0,45	0,55	1,00	0,43	0,61	0,60
	c.336-8T>A	1,00	0,44	0,54	1,00	0,43	0,61	0,59
	c.361T>A	1,00	0,46	0,57	1,00	0,46	0,63	0,61
	c.380T>C	1,00	0,47	0,56	1,00	0,46	0,63	0,61
	c.383A>G	1,00	0,47	0,57	1,00	0,46	0,64	0,62
	c.455A>C	1,00	0,47	0,57	1,00	0,46	0,63	0,62
4	c.487-48insT	1,00	0,50	0,65	1,00	0,51	0,73	1,00
	c.505A>C	1,00	0,51	0,66	1,00	0,52	0,74	1,00
	c.509T>G	1,00	0,50	0,65	1,00	0,51	0,73	1,00
	c.514A>T	1,00	0,51	0,66	1,00	0,51	0,74	1,00
	c.544T>A	1,00	0,51	0,66	1,00	0,52	0,74	1,00
	c.577G>A	1,00	0,50	0,65	1,00	0,52	0,73	1,00
	c.594A>T	1,00	0,51	0,65	1,00	0,52	0,74	1,00
	c.602C>G	1,00	0,51	0,65	1,00	0,52	0,74	1,00
5	c.667T>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	1,00	1,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,65
	c.697G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
	c.712G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
	c.733G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
	c.744C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
	c.787G>A	1,00	0,49	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
	c.800A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,65	1,00
6	c.916G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,66
	c.932A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.939+21C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,67	0,66
	c.939+22C>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,49	0,67	0,66
	c.939+23T>C	0,99	0,51	0,67	0,99	0,50	0,67	0,66
	c.939+24C>T	1,00	0,50	0,67	0,99	0,49	0,67	0,66
7	c.941G>T	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,65
	c.968C>A	1,00	0,50	0,61	1,00	0,49	0,63	0,64
	c.974G>T	1,00	0,50	0,62	1,00	0,49	0,63	0,64
	c.979A>G	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,64
	c.985G>C	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,65
	c.986G>A	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,63	0,64
	c.989A>C	1,00	0,50	0,62	1,00	0,49	0,63	0,64
	c.992A>T	1,00	0,50	0,62	1,00	0,49	0,63	0,64
	c.1025T>C	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,65
	c.1048G>C	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,64
	c.1053C>T	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,63	0,64
	c.1057G>T	0,99	0,49	0,61	0,99	0,49	0,63	0,64
	c.1059A>G	0,99	0,50	0,62	1,00	0,50	0,63	0,64
	c.1060G>A	1,00	0,50	0,62	1,00	0,49	0,63	0,64
9	c.1061C>A	1,00	0,50	0,62	1,00	0,50	0,64	0,65
	c.1170T>C	1,00	0,51	0,65	1,00	0,46	0,36	0,67
	c.1193A>T	1,00	0,52	0,66	1,00	0,47	0,37	0,68
	c.1227+62A>G	1,00	0,50	0,65	1,00	0,46	0,36	0,67

Tabla 15. Genotipos esperados basados en genotipo, secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18A>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
2	c.150T>C	1,00	0,00	0,33	0,00	0,50	0,67	0,67
	c.178A>C	1,00	0,00	0,33	0,00	0,50	0,67	0,67
	c.201G>A	1,00	0,00	0,33	0,00	0,50	0,67	0,67
	c.203G>A	1,00	0,00	0,33	0,00	0,50	0,67	0,67
	c.307T>C	1,00	0,00	0,33	0,00	0,50	0,67	0,67
3	c.336-13C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.336-8T>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.361T>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.380T>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.383A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.455A>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
4	c.487-48insT	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.505A>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.509T>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.514A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.544T>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.577G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.594A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.602C>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
5	c.667T>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	1,00	1,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,67
	c.697G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.712G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.733G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.744C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.787G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
	c.800A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	1,00
6	c.916G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.932A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.939+21C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.939+22C>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.939+23T>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.939+24C>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
7	c.941G>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.968C>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.974G>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.979A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.985G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.986G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.989A>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.992A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1025T>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1048G>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	C.10530T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1057G>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1059A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1060G>A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
9	C.10610A	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1170T>C	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1193A>T	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67
	c.1227+62A>G	1,00	0,50	0,67	1,00	0,50	0,67	0,67

Tabla 16. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18A>C	1	0,48	0,65	1	0,52	0,64	0,65
2	c.150T>C	1	0	0,33	0	0,53	0,68	0,71
	c.178A>C	1	0	0,33	0	0,53	0,69	0,71
	c.201G>A	1	0	0,33	0	0,53	0,68	0,7
	c.203G>A	1	0	0,32	0	0,53	0,68	0,7
	c.307T>C	1	0	0,33	0	0,53	0,68	0,7
3	c.336-13C>T	1	0,51	0,64	1	0,56	0,67	0,66
	c.336-8T>A	1	0,51	0,64	1	0,56	0,67	0,66
	c.361T>A	1	0,51	0,64	1	0,56	0,67	0,66
	c.380T>C	1	0,51	0,64	1	0,56	0,68	0,66
	c.383A>G	1	0,51	0,64	1	0,56	0,68	0,66
	c.455A>C	1	0,51	0,65	1	0,56	0,67	0,66
4	c.505A>C	1	0,5	0,65	1	0,49	0,71	1
	c.509T>G	1	0,5	0,65	1	0,49	0,71	1
	c.514A>T	1	0,5	0,65	1	0,49	0,71	1
	c.544T>A	1	0,5	0,65	1	0,49	0,71	1
	c.577G>A	1	0,5	0,65	1	0,49	0,71	1
	c.594A>T	1	0,51	0,65	1	0,49	0,72	1
	c.602C>G	1	0,5	0,66	1	0,49	0,71	1
5	c.667T>G	1	0,55	0,76	1	0,68	1	1
	c.676G>C	0	0	0	0	0,67	0	0,66
	c.697G>C	1	0,55	0,76	1	0,67	0,75	1
	c.712G>A	1	0,55	0,76	1	0,67	0,75	1
	c.733G>C	1	0,55	0,76	1	0,68	0,76	1
	c.744C>T	1	0,55	0,76	1	0,68	0,75	1
	c.787G>A	1	0,51	0,73	1	0,65	0,72	1
	c.800A>T	1	0,54	0,76	1	0,68	0,75	1
6	c.916G>A	1	0,52	0,64	1	0,5	0,64	0,67
	c.932A>G	1	0,51	0,64	1	0,5	0,64	0,67
	c.939+21C>T	0,99	0,5	0,63	1	0,49	0,63	0,66
	c.939+22C>G	0,99	0,49	0,62	1	0,48	0,63	0,65
	c.939+23T>C	0,97	0,5	0,62	0,98	0,49	0,63	0,66
	c.939+24C>T	0,99	0,49	0,62	0,99	0,48	0,62	0,65
7	c.941G>T	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.968C>A	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.974G>T	1	0,48	0,63	1	0,48	0,62	0,66
	c.979A>G	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.985G>C	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.986G>A	1	0,48	0,63	1	0,48	0,62	0,66
	c.989A>C	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.992A>T	1	0,48	0,63	1	0,48	0,62	0,66
	c.1025T>C	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.1048G>C	1	0,48	0,63	1	0,48	0,62	0,66
	C.10530T	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.1057G>T	0,99	0,48	0,62	1	0,48	0,62	0,65
	c.1059A>G	1	0,48	0,63	1	0,49	0,62	0,66
	c.1060G>A	1	0,48	0,62	1	0,48	0,61	0,65
9	C.10610A	1	0,48	0,63	1	0,48	0,62	0,65
	c.1154-81_1154-80insAC	0,98	0,50	0,64	0,98	0,49	0,34	0,67
	c.1154-67C>T	1	0,51	0,66	1	0,5	0,35	0,68
	c.1170T>C	1	0,51	0,65	1	0,5	0,35	0,67
	c.1193A>T	1	0,51	0,66	1	0,51	0,35	0,68

Tabla 17. Genotipos esperados basados en genotipos, secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18A>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
2	c.150T>C	1	0	0,33	0	0,5	0,67	0,67
	c.178A>C	1	0	0,33	0	0,5	0,67	0,67
	c.201G>A	1	0	0,33	0	0,5	0,67	0,67
	c.203G>A	1	0	0,33	0	0,5	0,67	0,67
	c.307T>C	1	0	0,33	0	0,5	0,67	0,67
3	c.336-13C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.336-8T>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.361T>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.380T>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.383A>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.455A>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
4	c.505A>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.509T>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.514A>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.544T>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.577G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.594A>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.602C>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
5	c.667T>G	1	0,5	0,67	1	0,5	1	1,00
	c.676G>C	0	0	0	0	0,5	0	0,67
	c.697G>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.712G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.733G>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.744C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.787G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
	c.800A>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	1,00
6	c.916G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.932A>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.939+21C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.939+22C>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.939+23T>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.939+24C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
7	c.941G>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.968C>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.974G>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.979A>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.985G>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.986G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.989A>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.992A>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1025T>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1048G>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1053C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1057G>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1059A>G	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1060G>A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
9	C.10610A	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1154-81_1154-80insAC	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1154-67C>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1170T>C	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67
	c.1193A>T	1	0,5	0,67	1	0,5	0,67	0,67

Tabla 18. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18C>A	0,00	0,53	0,36	0,00	0,52	0,35	0,34
2	c.150C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,45	0,27	0,32
	c.178C>A	0,00	1,00	0,67	1,00	0,45	0,28	0,32
	c.201A>G	0,00	1,00	0,68	1,00	0,46	0,28	0,32
	c.203A>G	0,00	1,00	0,68	1,00	0,46	0,28	0,32
	c.307C>T	0,00	1,00	0,68	1,00	0,46	0,27	0,32
3	c.336-13T>C	0,00	0,54	0,44	0,00	0,55	0,37	0,39
	c.336-8A>T	0,00	0,53	0,44	0,00	0,55	0,37	0,39
	c.361A>T	0,00	0,53	0,44	0,00	0,54	0,37	0,39
	c.380C>T	0,00	0,53	0,43	0,00	0,54	0,36	0,39
	c.383G>A	0,00	0,53	0,43	0,00	0,54	0,36	0,38
	c.455C>A	0,00	0,53	0,43	0,00	0,54	0,36	0,38
4	c.487-48delT	0,00	0,49	0,34	0,00	0,49	0,27	0,00
	c.505C>A	0,00	0,49	0,34	0,00	0,48	0,25	0,00
	c.509G>T	0,00	0,50	0,35	0,00	0,49	0,27	0,00
	c.514T>A	0,00	0,49	0,34	0,00	0,48	0,26	0,00
	c.544A>T	0,00	0,49	0,35	0,00	0,48	0,26	0,00
	c.577A>G	0,00	0,50	0,35	0,00	0,48	0,26	0,00
	c.594T>A	0,00	0,48	0,34	0,00	0,47	0,23	0,00
	c.602G>C	0,00	0,49	0,34	0,00	0,48	0,24	0,00
5	c.667G>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,00	0,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,65
	c.697C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,35	0,00
	c.712A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,35	0,00
	c.733C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,35	0,00
	c.744T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,35	0,00
	c.787A>G	0,00	0,52	0,34	0,00	0,52	0,36	0,00
	c.800T>A	0,00	0,51	0,33	0,00	0,51	0,35	0,00
6	c.916A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,33	0,34
	c.932G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,33	0,34
	c.939+21T>C	0,00	0,49	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+22G>C	0,00	0,49	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+23C>T	0,00	0,48	0,32	0,00	0,50	0,32	0,33
	c.939+24T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,51	0,33	0,34
7	c.941T>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,35
	c.968A>C	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.974T>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,37	0,36
	c.979G>A	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.985C>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.986A>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.989C>A	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.992T>A	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.1025C>T	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,35
	c.1048C>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.1653T>C	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,36
	c.1057T>G	0,00	0,50	0,38	0,00	0,50	0,36	0,35
	c.1D59G>A	0,00	0,49	0,37	0,00	0,49	0,36	0,35
	c.1060A>G	0,00	0,51	0,38	0,00	0,51	0,37	0,36
9	c.1061A>C	0,00	0,50	0,38	0,00	0,51	0,37	0,36
	c.1170C>T	0,00	0,49	0,35	0,00	0,54	0,64	0,33
	c.1193T>A	0,00	0,49	0,35	0,00	0,54	0,64	0,33
	c.1227+62G>A	0,00	0,49	0,35	0,00	0,54	0,64	0,33

Tabla 19. Genotipos esperados basados en genotipo, secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
2	c.150C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.178C>A	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.201A>G	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.203A>G	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.307C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
3	c.336-13T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.336-8A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.361A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.380C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.383G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.455C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
4	c.487-48delT	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.505C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.509G>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.514T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.544A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.577A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.594T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.602G>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
5	c.667G>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,00	0,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,67
	c.697C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.712A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.733C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.744T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.787A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.800T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
6	c.916A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.932G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+21T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+22G>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+23C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+24T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
7	c.941T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.968A>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.974T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.979G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.985C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.986A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.989C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.992T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1025C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1048C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1053T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1057T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1059G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
9	c.1060A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1061A>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1170C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33
	c.1193T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33
	c.1227+62G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33

Tabla 20. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18C>A	0,00	0,52	0,34	0,00	0,48	0,36	0,35
2	c.150C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,47	0,32	0,29
	c.178C>A	0,00	1,00	0,67	1,00	0,47	0,31	0,29
	c.201A>G	0,00	1,00	0,67	1,00	0,47	0,32	0,30
	c.203A>G	0,00	1,00	0,68	1,00	0,47	0,32	0,30
	c.307C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,47	0,32	0,30
3	c.336-13T>C	0,00	0,50	0,36	0,00	0,45	0,33	0,35
	c.336-8A>T	0,00	0,50	0,36	0,00	0,45	0,33	0,34
	c.361A>T	0,00	0,50	0,36	0,00	0,44	0,33	0,35
	c.380C>T	0,00	0,50	0,36	0,00	0,44	0,33	0,34
	c.383G>A	0,00	0,50	0,36	0,00	0,44	0,32	0,34
	c.455C>A	0,00	0,50	0,36	0,00	0,44	0,33	0,34
4	c.505C>A	0,00	0,50	0,35	0,00	0,51	0,28	0,00
	c.509G>T	0,00	0,50	0,35	0,00	0,51	0,29	0,00
	c.514T>A	0,00	0,50	0,35	0,00	0,51	0,29	0,00
	c.544A>T	0,00	0,50	0,35	0,00	0,51	0,29	0,00
	c.577A>G	0,00	0,50	0,35	0,00	0,51	0,29	0,00
	c.594T>A	0,00	0,49	0,35	0,00	0,51	0,28	0,00
	c.602G>C	0,00	0,49	0,34	0,00	0,51	0,29	0,00
5	c.667G>T	0,00	0,45	0,24	0,00	0,32	0,00	0,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	0,00	0,66
	c.697C>G	0,00	0,45	0,24	0,00	0,33	0,25	0,00
	c.712A>G	0,00	0,45	0,24	0,00	0,33	0,25	0,00
	c.733C>G	0,00	0,45	0,24	0,00	0,32	0,24	0,00
	c.744T>C	0,00	0,45	0,24	0,00	0,32	0,25	0,00
	c.787A>G	0,00	0,49	0,27	0,00	0,35	0,28	0,00
	c.800T>A	0,00	0,46	0,24	0,00	0,32	0,24	0,00
6	c.916A>G	0,00	0,48	0,36	0,00	0,50	0,36	0,33
	c.932G>A	0,00	0,49	0,36	0,00	0,50	0,36	0,33
	c.939+21T>C	0,00	0,46	0,34	0,00	0,48	0,34	0,31
	c.939+22G>C	0,00	0,47	0,35	0,00	0,49	0,35	0,32
	c.939+23C>T	0,00	0,46	0,34	0,00	0,47	0,34	0,31
	c.939+24T>C	0,00	0,47	0,35	0,00	0,49	0,35	0,32
7	c.941T>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.968A>C	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.974T>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,52	0,38	0,34
	c.979G>A	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.985C>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.986A>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,52	0,38	0,34
	c.989C>A	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.992T>A	0,00	0,52	0,37	0,00	0,52	0,38	0,34
	c.1025C>T	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.1048C>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,52	0,38	0,34
	c.1053T>C	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.1057T>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.1059G>A	0,00	0,51	0,37	0,00	0,51	0,37	0,34
	c.1060A>G	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,35
9	c.1061A>C	0,00	0,52	0,37	0,00	0,51	0,38	0,34
	c.1154-82_1154-81delAC	0,00	0,49	0,34	0,00	0,50	0,65	0,32
	c.1154-67T>C	0,00	0,49	0,34	0,00	0,50	0,65	0,32
	c.1170C>T	0,00	0,49	0,35	0,00	0,50	0,65	0,33
	c.1193T>A	0,00	0,49	0,34	0,00	0,49	0,65	0,32

Tabla 21. Genotipos esperados basados en genotipos, secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos						
		ddccee	DDCCee	DdCcee	ddCCee	DDccEE	ddccee	D?ccEe
1	c.148+18C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
2	c.150C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.178C>A	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.201A>G	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.203A>G	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
	c.307C>T	0,00	1,00	0,67	1,00	0,50	0,33	0,33
3	c.336-13T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.336-8A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.361A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.380C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.383G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
4	c.455C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.505C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.509G>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.514T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.544A>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.577A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.594T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
5	c.602G>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.667G>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,00	0,00
	c.676G>C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,67
	c.697C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.712A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.733C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.744T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.787A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
6	c.800T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,00
	c.916A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.932G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+21T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+22G>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+23C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.939+24T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
7	c.941T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.968A>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.974T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.979G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.985C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.986A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.989C>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.992T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1025C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1048C>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1053T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1057T>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1059G>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1060A>G	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
9	c.1061A>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,33	0,33
	c.1154-82_1154-81delAC	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33
	c.1154-67T>C	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33
	c.1170C>T	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33
	c.1193T>A	0,00	0,50	0,33	0,00	0,50	0,67	0,33

Tabla 22. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccee	ddccee	Dccee
1	c.148+18A>C	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,46
2	c.150T>C	0,00	0,51	0,51	1,00	1,00	0,28
	c.178A>C	0,00	0,51	0,52	1,00	1,00	0,28
	c.201G>A	0,00	0,51	0,51	1,00	1,00	0,28
	c.203G>A	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,27
	c.307T>C	0,00	0,51	0,51	1,00	1,00	0,28
3	c.336-13C>T	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
	c.336-8T>A	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
	c.361T>A	0,54	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
	c.380T>C	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
	c.383A>G	0,56	1,00	1,00	1,00	1,00	0,53
	c.455A>C	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
4	c.487-48_487-47insT	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.505A>C	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.509T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,48
	c.514A>T	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.544T>A	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.577G>A	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,48
	c.594A>T	0,53	1,00	1,00	1,00	1,00	0,51
	c.602C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
5	c.667T>G	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697G>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47
	c.712G>A	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,46
	c.733G>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47
	c.744C>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47
	c.787G>A	0,42	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.800A>T	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,46
6	c.916G>A	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.932A>G	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.939+21C>T	0,47	0,99	0,99	0,99	0,99	0,48
	c.939+22C>G	0,45	0,98	0,97	0,98	0,98	0,47
	c.939+23T>C	0,47	0,94	0,94	0,95	0,94	0,49
	c.939+24C>T	0,45	0,97	0,97	0,97	0,98	0,45
7	c.941G>T	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.968C>A	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.974G>T	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.979A>G	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.985G>C	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.986G>A	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.989A>C	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.992A>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.1025T>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.1048G>C	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.1053C>T	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,43
	c.1057G>T	0,44	0,99	0,99	0,99	0,99	0,42
	c.1059A>G	0,46	0,99	0,99	0,99	0,99	0,45
	c.1060G>A	0,42	1,00	1,00	1,00	1,00	0,41
9	c.1061C>A	0,43	0,99	1,00	1,00	1,00	0,42
	c.1170T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.1193A>T	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,51
	c.1227+62A>G	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50

Tabla 23. Genotipos esperados basados en genotipo, secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccee	ddccee	Dccee
1	c.148+18A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
2	c.150T>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.178A>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.201G>A	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.203G>A	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.307T>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
3	c.336-13C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.336-8T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.361T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.380T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.383A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
4	c.455A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.487-48_487-47insT	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.505A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.509T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.514A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.544T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.577G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.594A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
5	c.602C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.667T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.712G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.733G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.744C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.787G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
6	c.800A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.916G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.932A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+21C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+22C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+23T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+24C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
7	c.941G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.968C>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.974G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.979A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.985G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.986G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.989A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.992A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1025T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1048G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1053C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1057G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1059A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
9	c.1060G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1061C>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1170T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1193A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1227+62A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67

Tabla 24. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccee	ddccee	Dccee
1	c.148+18A>C	0,51	1,00	1,00	0,99	0,99	0,49
2	c.150T>C	0,00	0,51	0,52	1,00	1,00	0,28
	c.178A>C	0,00	0,52	0,53	1,00	1,00	0,29
	c.201G>A	0,00	0,50	0,51	1,00	1,00	0,27
	c.203G>A	0,00	0,49	0,50	1,00	1,00	0,26
	c.307T>C	0,00	0,48	0,47	0,99	1,00	0,25
3	c.336-13C>T	0,63	1,00	1,00	1,00	1,00	0,66
	c.336-8T>A	0,64	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.361T>A	0,62	1,00	1,00	1,00	1,00	0,66
	c.380T>C	0,64	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.383A>G	0,64	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
4	c.455A>C	0,62	1,00	1,00	1,00	1,00	0,66
	c.505A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.509T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.514A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.544T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.577G>A	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.594A>T	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
5	c.602C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.667T>G	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,59
	c.676G>C	0,00	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697G>C	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,60
	c.712G>A	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,59
	c.733G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,61
	c.744C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,61
	c.787G>A	0,41	1,00	1,00	1,00	1,00	0,52
6	c.800A>T	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,59
	c.916G>A	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50
	c.932A>G	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	0,51
	c.939+21C>T	0,41	0,99	0,98	0,99	0,99	0,42
	c.939+22C>G	0,38	0,98	0,97	0,97	0,97	0,39
	c.939+23T>C	0,43	0,94	0,93	0,91	0,92	0,44
7	c.939+24C>T	0,38	0,98	0,98	0,97	0,97	0,41
	c.941G>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.968C>A	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.974G>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,44
	c.979A>G	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.985G>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.986G>A	0,46	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.989A>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,44
	c.992A>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,44
	c.1025T>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.1048G>C	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.1053C>T	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,46
	c.1057G>T	0,44	0,99	0,99	0,99	0,99	0,44
	c.1059A>G	0,46	0,99	0,99	0,99	1,00	0,45
	c.1060G>A	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	0,44
9	c.1061C>A	0,45	1,00	1,00	1,00	1,00	0,45
	c.1154-81_1154-80insAC	0,47	0,98	0,98	0,98	0,98	0,48
	c.1154-67C>T	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
	c.1170T>C	0,47	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47
	c.1193A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,51

Tabla 25. Genotipos esperados basados en genotipos, secuencia de referencia RHD (SEQ NO: 25) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccce	ddccce	Dccee
1	c.148+18A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
2	c.150T>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.178A>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.201G>A	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.203G>A	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
	c.307T>C	0,00	0,50	0,50	1,00	1,00	0,33
3	c.336-13C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.336-8T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.361T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.380T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.383A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.455A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
4	c.505A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.509T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.514A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.544T>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.577G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.594A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.602C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
5	c.667T>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.712G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.733G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.744C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.787G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.800A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
6	c.916G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.932A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+21C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+22C>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+23T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.939+24C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
7	c.941G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.968C>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.974G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.979A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.985G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.986G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.989A>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.992A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1025T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1048G>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1053C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1057G>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1059A>G	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1060G>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
9	c.1061C>A	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1154-81_1154-80insAC	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1154-67C>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1170T>C	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67
	c.1193A>T	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	0,67

Tabla 26. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccce	ddccce	Dccee
1	c.148+18C>A	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54
2	c.150C>T	1,00	0,49	0,49	0,00	0,00	0,72
	c.178C>A	1,00	0,49	0,48	0,00	0,00	0,72
	c.201A>G	1,00	0,49	0,49	0,00	0,00	0,72
	c.203A>G	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,73
	c.307C>T	1,00	0,48	0,48	0,00	0,00	0,71
3	c.336-13T>C	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.336-8A>T	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.361A>T	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.380C>T	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.383G>A	0,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47
	c.455C>A	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
4	c.487-48delT	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.505C>A	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.509G>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52
	c.514T>A	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.544A>T	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.577A>G	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.594T>A	0,47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.602G>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
5	c.667G>T	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697C>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53
	c.712A>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54
	c.733C>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53
	c.744T>C	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53
	c.787A>G	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.800T>A	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54
6	c.916A>G	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.932G>A	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
	c.939+21T>C	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48
	c.939+22G>C	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49
	c.939+23C>T	0,47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46
	c.939+24T>C	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,51
7	c.941T>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.968A>C	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.974T>G	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.979G>A	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.985C>G	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.986A>G	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.989C>A	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.992T>A	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.1025C>T	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.1048C>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.1053T>C	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.1057T>G	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,56
	c.1059G>A	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,54
	c.1060A>G	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58
9	c.1061A>C	0,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57
	c.1170C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1193T>A	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49
	c.1227+62G>A	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50

Tabla 27. Genotipos esperados basados en genotipo, secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla A.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccee	ddccee	Dccee
1	c.148+18C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
2	c.150C>T	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.178C>A	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.201A>G	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.203A>G	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.307C>T	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
3	c.336-13T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.336-8A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.361A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.380C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.383G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.455C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
4	c.487-48delT	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.505C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.509G>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.514T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.544A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.577A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.594T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.602G>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
5	c.667G>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.712A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.733C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.744T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.787A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.800T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
6	c.916A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.932G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+21T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+22G>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+23C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+24T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
7	c.941T>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.968A>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.974T>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.979G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.985C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.986A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.989C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.992T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1025C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1048C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1053T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.105TF>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1059G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1060A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
9	c.1061A>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1170C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1193T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1227+62G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50

Tabla 28. Genotipos observados frente a la secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccee	ddccee	Dccee
1	c.148+18C>A	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
2	c.150C>T	1,00	0,49	0,48	0,00	0,00	0,72
	c.178C>A	1,00	0,48	0,47	0,00	0,00	0,71
	c.201A>G	1,00	0,50	0,48	0,00	0,00	0,73
	c.203A>G	1,00	0,51	0,50	0,00	0,00	0,74
	c.307C>T	0,99	0,50	0,50	0,00	0,00	0,72
3	c.336-13T>C	0,37	0	0	0,00	0,00	0,34
	c.336-8A>T	0,36	0	0	0,00	0,00	0,33
	c.361A>T	0,37	0	0	0,00	0,00	0,34
	c.380C>T	0,36	0	0	0,00	0,00	0,33
	c.383G>A	0,36	0	0	0,00	0,00	0,33
	c.455C>A	0,38	0	0	0,00	0,00	0,34
4	c.505C>A	0,50	0	0	0,00	0,00	0,50
	c.509G>T	0,50	0	0	0,00	0,00	0,51
	c.514T>A	0,50	0	0	0,00	0,00	0,50
	c.544A>T	0,50	0	0	0,00	0,00	0,50
	c.577A>G	0,51	0	0	0,00	0,00	0,51
	c.594T>A	0,49	0	0	0,00	0,00	0,50
	c.602G>C	0,50	0	0	0,00	0,00	0,50
5	c.667G>T	0,52	0	0	0,00	0,00	0,41
	c.676G>C	0,00	0,49	0	0,00	0,00	0,00
	c.697C>G	0,51	0	0	0	0	0,40
	c.712A>G	0,51	0	0	0	0	0,41
	c.733C>G	0,50	0	0	0	0	0,39
	c.744T>C	0,50	0	0	0	0	0,39
	c.787A>G	0,57	0	0	0	0	0,47
	c.800T>A	0,51	0	0	0	0	0,39
6	c.916A>G	0,51	0	0	0	0	0,50
	c.932G>A	0,49	0	0	0	0	0,49
	c.939+21T>C	0,39	0	0	0	0	0,40
	c.939+22G>C	0,43	0	0	0	0	0,44
	c.939+23C>T	0,36	0	0	0	0	0,37
	c.939+24T>C	0,42	0	0	0	0	0,42
7	c.941T>G	0,54	0	0	0	0	0,55
	c.968A>C	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.974T>G	0,55	0	0	0	0	0,56
	c.979G>A	0,54	0	0	0	0	0,55
	c.985C>G	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.986A>G	0,54	0	0	0	0	0,55
	c.989C>A	0,55	0	0	0	0	0,56
	c.992T>A	0,55	0	0	0	0	0,56
	c.1025C>T	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.1048C>G	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.1053T>C	0,55	0	0	0	0	0,54
	c.1057T>G	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.1059G>A	0,53	0	0	0	0	0,53
	c.1060A>G	0,55	0	0	0	0	0,55
9	c.1061A>C	0,55	0	0	0	0	0,55
	c.1154-82_1154-81delAC	0,52	0	0	0	0	0,51
	c.1154-67T>C	0,52	0	0	0	0	0,51
	c.1170C>T	0,53	0	0	0	0	0,53
	c.1193T>A	0,50	0	0	0	0	0,50

Tabla 29. Genotipos esperados basados en genotipos, secuencia de referencia RHCE (SEQ NO: 26) usando la combinación de cebadores de la mezcla B.

Exón	Mutación en referencia a la región codificante	Genotipos					
		DDCCee	ddCcEe	ddCcee	ddccce	ddccce	Dccee
1	c.148+18C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
2	c.150C>T	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.178C>A	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.201A>G	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.203A>G	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
	c.307C>T	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,50
3	c.336-13T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.336-8A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.361A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.380C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.383G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
4	c.455C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.505C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.509G>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.514T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.544A>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.577A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.594T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
5	c.602G>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.667G>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.676G>C	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
	c.697C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.712A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.733C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.744T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.787A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
6	c.800T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.916A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.932G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+21T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+22G>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.939+23C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
7	c.939+24T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.941T>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.968A>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.974T>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.979G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.985C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.986A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.989C>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.992T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1025C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1048C>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1053T>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1057T>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1059G>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1060A>G	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
9	c.1061A>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1154-82_1154-81delAC	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1154-6TF>C	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1170C>T	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	c.1193T>A	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50

Tabla 30. Genotipos observados y esperados para el intrón 2 frente a secuencias de referencia RHD (SEQ ID NO: 117) y RHCE (SEQ ID NO: 120)

Mezcla de cebador	Genotipo	Observado		Esperado	
		RHCEin2	RHDin2	RHCEin2	RHDin2
A	ddccee	0,00	1,00	0,00	1,00
	DDCCee	0,44	0,56	0,50	0,50
	DdCcee	0,29	0,71	0,33	0,67
	ddCCee	1,00	0,00	1,00	0,00
	DDccEE	0,00	1,00	0,00	1,00
	ddccee	0,00	1,00	0,00	1,00
	D?ccEe	0,00	1,00	0,00	1,00
B	ddccee	0,00	1,00	0,00	1,00
	DDCCee	0,29	0,71	0,50	0,50
	DdCcee	0,23	0,77	0,33	0,67
	ddCCee	1,00	0,00	1,00	0,00
	DDccEE	0,00	1,00	0,00	1,00
	ddccee	0,00	1,00	0,00	1,00
	D?ccEe	0,00	1,00	0,00	1,00

Tabla 31. Genotipos observados y esperados para el intrón 2 frente a secuencias de referencia RHD (SEQ ID NO: 117) y RHCE (SEQ ID NO: 120)

5

Mezcla de cebador	Genotipo	Observado		Esperado	
		RHCEin2	RHDin2	RHCEin2	RHDin2
A	DDCCee	0,42	0,58	0,5	0,5
	ddccee	0,00	1,00	0	1
	DdCcee	0,19	0,81	0,33	0,67
	ddCcee	0,31	0,69	0,25	0,75
	ddCcEe	0,29	0,71	0,25	0,75
	ddccee	0,00	1,00	0	1
B	DDCCee	0,25	0,75	0,5	0,5
	ddccee	0,00	1,00	0	1
	DdCcee	0,12	0,88	0,33	0,67
	ddCcee	0,31	0,69	0,25	0,75
	ddCcEe	0,32	0,68	0,25	0,75
	ddccee	0,00	1,00	0	1

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110> Progenika Biopharma S.A.	
5	<120> Detección de alelos basada en consenso	
	<130> CSC/FP7138084	
10	<150> GB 1414350.7	
	<151> 13/08/2014	
	<160> 141	
15	<170> PatentIn versión 3.3	
	<210> 1	
	<211> 33	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Marcador de secuenciación de nueva generación	
25	<400> 1 acactctttc cctacacgac gctcttcga tct	33
	<210> 2	
	<211> 34	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Marcador de secuenciación de nueva generación	
35	<400> 2 gtgactggag ttacagcgtg tgctcttcg atct	34
	<210> 3	
	<211> 20	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 3 tccctcaagc cctcaagtag	20
	<210> 4	
	<211> 20	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 4 tgttgagag aggggtgatg	20
60	<210> 5	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	

	<400> 5 ctgcacagag acggacacag	20
5	<210> 6 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 6 ccctgctatt tgctcctgtg	20
15	<210> 7 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
25	<400> 7 aaaggaacat ctgtgccct	20
	<210> 8 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
35	<400> 8 cccttcagc tgccatttag	20
	<210> 9 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 9 aaatctcgtc tgcttcccc	20
	<210> 10 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
55	<400> 10 aagtgatcca gccaccatcc	20
60	<210> 11 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	

	<400> 11 gtccattccc tctatgaccc	20
5	<210> 12 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 12 aggtgcccaa cagtgtttgt	20
15	<210> 13 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
25	<400> 13 tgagtgagag gcatccttc	20
	<210> 14 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
35	<400> 14 ttggccctt ttctccagg	20
	<210> 15 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 15 gaaacccac caaatggagc	20
	<210> 16 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
55	<400> 16 gaagcccccac caaatggagc	20
	<210> 17 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	

	<400> 17 ggcttcaagt cacacctcct	20
5	<210> 18 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
15	<400> 18 cagaggatgc cgacactcac	20
20	<210> 19 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
25	<400> 19 ccattctgct cagcccaagt	20
30	<210> 20 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
35	<400> 20 cagccagagc cttttctgag	20
40	<210> 21 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 21 cagccctagg attctcatcc	20
50	<210> 22 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
60	<400> 22 agcaggagtg tgattctggc	20
	<210> 23 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	

ES 2 761 567 T3

	<400> 23		
	ctgtagacc caagtgtgc	20	
5	<210> 24		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico		
	<400> 24		
15	tggggagggg cataaatatg	20	
	<210> 25		
	<211> 64956		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 25		
	gacaccccag ccacgccaag ccgggaagtc cccgcctcct ggagctgaac ccgcccctct	60	
	cccagaggtg gagctgcggg gggcggaac aggcacggag aaaataaaca agactaaaaa	120	
	gtcctgagta gcgctgtgtg gccgcaaacc tgaaccacc ttttgcacca cgcgggaccc	180	

ES 2 761 567 T3

ggacagcttc ctgccaccca cccctgagag ggctgcgcgg ccgaccccag tactagaaaa 240
 cactcgtcac ctcaatcaag acgggtacga aggccaacgg acgccttcct ttagaacgct 300
 cagcacacag agcaacttct cagcctact ctcaaatggc gtactccaaa ctagcactcc 360
 cgacgtccag ctgtgaaccc agagcggcgg aaagcccctg aaccagcgc ccgggcatgc 420
 gcagacgcgt tgttggtgtg ggcggtggctc cctccggacc cggcgccccg ccctccgccc 480
 cgtgtccgca tgcgcgactg agccgcgggg gtggtactgc tgcattccgg tgtctgaaga 540
 tccgatgaaa taacatatgc aaaatgattg ggtccgtgat tggcattcca gaaatggtag 600
 ctgttattca gccaacaaat atttattgag cacctactat ggacttccct ggtgctgagg 660
 atacaacagc aaccacagca gtcaaaagtc cctgtcttca tgttgctcag attctcatag 720
 gggaaagcaa ataatgaaca aatacacggc cgggcgcagt ggctcacgcc tgtaatccca 780
 gtactttgcg aggccaaagg gggcaagtca cctgaggtca ggagttcgag accagactag 840
 ccaacgtggt gaaaccctgt cactactaaa aatacaaaaa ttagcgcggt gtggtggctc 900
 atgcctgtag tcccagctac ttgggaggct gaggaaggag aatcgcttga acctaaaagg 960
 cagaagttgc aatgagccaa gatcgtgcca ctgcattcca gcctgggtga cagagtactc 1020
 cgtctaaaaa aaaaacctaa atacacaagt aaaaatatag acctcgtcag atgctagtaa 1080
 gtgctgtgaa ggaaactaaa aggggaacac aaggaaacct tgtcaagggg agaagaaagg 1140
 ggagttgatg ctgtcctttt aaatagggca gtcagaggcc gggcacagtg gttcacacct 1200
 ataatcccag cactttggga gggtgaggtg ggtggatcac ttgaggtcag gagttcaaga 1260
 ccagcctggc caacctggtg aaatcctgtc tctactaaaa aaacaaaaac tagccgggtg 1320
 tggtatcacg cgcctataat cccagctact cgggaggctg aggcgggaga atcacttgaa 1380
 cctgggagggt ggaggttgca gtgagccgag attgtgccat tgaggtccag cctaggcaac 1440
 aagagcaaaa cttcatctca aaaaaaaaaa aaaaatatag gcagtcaggg aaaactttcc 1500
 tgagaagggg atggtggagg atccaggag gtgaggtggg gagcaagcca gtacagttgt 1560
 tccttgactt tcgatggggt tatgtcctga taaagccatg gtaagtagga aatattgtaa 1620
 gtcaaaaatg catttaatac atctaacctc cggaacatca tagcttagtc tcacctacct 1680
 taaacatgct tagaactctt acattagcct acagttgggc aaaatcctct aacacaaagc 1740
 ctattttatg ataaagtatt gaatatctca tgtaatgtac tgagtactgt acggaaagtg 1800
 aaagacggag tgggtgggatg ggaactctaa gcgcggcttc cactgcatgt gtgttgcttt 1860
 cgcgccatca taaagttgaa aagcgtaaag tcaaaccatc gtacgtcgga ggccatctgt 1920
 atctggtagg aggagtgtt cagacagaga gaacagcagg tgcacagagt gcttttttcc 1980
 cagcatttta ttatgaaaaa tttcaaacat ctaccaaaaa aagttgaaag acttgtagag 2040
 tgaaaagcca tacatctcac agctagaatc aacaattaac attttactgt atttggtttt 2100

tgacttatct	atcctagatc	ccttgtgctt	tctgtagcag	gtgacctgcc	ttgaagatth	2160
aaagacagaa	tatcaggaaa	tgtagtcaga	aatggggcc	ttttataaga	gtcagagggg	2220
aagagcaaaa	cctctgcttt	tgacaaatct	gttgggagag	gccaactgca	gggatacctc	2280
ccttttttaa	tgaaagcatt	tctgttctgc	gaggagcggg	atcctcttgt	caagcagtca	2340
gtccctgctg	cttccttact	ggggcaggat	caggacgcac	agggatttgg	agtgccttgg	2400
aaccaaccac	caccacgcc	gtttgccagc	tggtaaacat	gcccacagc	tccgggggtt	2460
ggcattgcct	ggacatcttt	agtgttcac	ttgctgacat	ctggtgccct	cgggcaggta	2520
ggtgcagttg	gctgcctggt	ttacagagct	tgtactgggc	ccaggttagc	agaggtcaca	2580
tccatttata	ccactgcgca	gaggagtcc	ttctcaggaa	accagttta	taagaagtac	2640
tgactgccag	aatagagca	gaaatgagaa	ccaggaggca	attgtgagag	gaatggagac	2700
ttctgacctc	tggggatttg	ggtaccctcc	cccttaattg	ctgttggggg	agcagagggc	2760
ttagaagccc	atgttcctag	acttttagaa	ttggaagaag	acttagaagt	aatctaggct	2820
gggggtcccc	aacccccagg	ctgtggcccg	ttaggaacct	gaccgcacag	catgagggat	2880
aggccagcga	gcactaccgc	ctgagctccg	cctcctgtca	gatcagcagc	ggcattagat	2940
tctcataggg	gcacaaacct	tattgggaac	cgcgcatgag	agggatctag	gttgcgtgct	3000
ccttaggaga	atctaactaa	tgcctgatga	tctgaggtgg	aacagtttca	tccccaaacc	3060
atccctccaa	cctcaccccg	gtccatggaa	aatgtgtctt	ttacaaaacc	cgtccctggt	3120
gcaaaaaagc	ttggggaccc	ctgatctagg	ctacagttaa	gtggtcaaac	accaggtcc	3180
tgaagttagg	ctgcctgggt	ttaaatccca	gctctactgc	ttactagccc	tgtgaccttg	3240
agcaagtcac	ttagtttttc	tgtgcctcag	ttcactcatt	tgtataaat	cctaatagta	3300
cccatcccag	tgtcatgaac	taagttcata	tatgtaaagt	acttagaatg	gtgcctagca	3360
agtacttaat	aacagttagc	tctgaaaatg	tataaagcaa	aattaaccaa	tgttttagtg	3420
gtttgcagcc	aacttttttc	tatgcgtgtg	ctaacatatt	atthttataag	agtgggaata	3480
tattgtacat	gctgttatat	aacttgcttt	ttcactaaac	agtctatcct	ctgtgtcagt	3540
tttgataaaa	gcgttttcct	cttgcttttc	ctgcatatgt	tcagaacctat	catattggta	3600
gcaagtttca	tgtcctgtag	ttttcttaac	caacccctg	ctagtggaca	tttaggttag	3660
tctcagtttt	ttccttctgt	aaataaagct	gcactgagca	agaagtgact	gatgccaagt	3720
gactagatga	ccttaggtat	gacctctctg	ggtcttggtt	tcttggtcta	aaaacaaaat	3780
gacaggattc	gactgggtga	ttaaaatctc	ctctgatcta	cataggaatt	gttttcaaga	3840
cattttctgca	ttcctctagt	gacaggggtg	tcactacctc	atgagtatth	cagtggacaa	3900
ctgtaatggt	caataaagta	tccactttcc	acctccctgc	agctcctggc	cctggcttta	3960

ES 2 761 567 T3

ttctctgggg	ctccacacat	tcagtttaca	ctcagtggcc	agtggctggg	accattgtag	4020
aaaataagga	aactccaatt	ccttccttct	tttcttcctc	tttcatctct	tcctccctct	4080
ctacatccct	ctctctcttc	cttccttcct	cgacacttac	catgtaccag	accttctgcc	4140
aggcacatgg	atgggagcac	aggggaagtt	ggctgcaggg	ttagaactaa	gtcccaagcc	4200
ccctaaagct	catgccaggg	gactggactg	tccagtactg	agggatgggg	atgctgaggg	4260
tggtggcctt	cctcaaagtc	actgtagtgc	cccaggcaga	gtcctgggct	gccctgtgag	4320
gaggtgacca	gaggtagagc	aacttcaccc	taaggctgga	tcaggatccc	ctccaggttt	4380
ttactagagc	caaacccaca	tctcctttct	cttctgccac	cccccttaa	aatgcttaga	4440
aacacataga	tttaaataca	aattcaaagt	taagtaattt	caactgtgta	actatgagga	4500
gtcagttcta	cgtgggtcct	atctgtatcc	tccccagggc	tcagctccat	tctttgcttt	4560
cattcattct	cattcaatac	attgttggtt	agagctcact	gggtgccctc	tctgtcatgt	4620
agtaaggttt	taaaaagaaa	gcctcttctg	agcttcagtt	tccttattca	taaaatagga	4680
gtattgatcc	attccttgct	tttcttacia	ggatatgctg	aagatgactg	aagtacagag	4740
taaagaagga	ttatgtttgg	gtgtcaaagg	aatagaatgc	cctctttcaa	actgagcaca	4800
gcaggaacct	gtaacaggaa	cacagcaact	tgttgaatga	atgacaatat	tggaaaacat	4860
acatttcctc	ccctcccat	catagtccct	ctgcttcctg	gttaactcca	tagagaggcc	4920
agcacaaacca	gccttgacgc	ctgagataag	gcctttggcg	ggtgtctccc	ctatcgctcc	4980
ctcaagccct	caagtaggtg	ttggagagag	gggtgatgcc	tggtgctggg	ggaaccctg	5040
cacagagacg	gacacaggat	gagctctaag	taccgcgggt	ctgtccggcg	ctgcctgccc	5100
ctctggggcc	taacactgga	agcagctctc	attctcctct	tctatTTTTT	taccactat	5160
gacgcttct	tagaggatca	aaaggggctc	gtggcatcct	atcaaggtga	gagttcattg	5220
gaaaagtggg	cacaggagca	aatagcaggg	gcaggggctg	gggaggcctg	tggttctcca	5280
ggggcacaga	tggtcctttc	tacaaaatcc	caaggaaaaa	gattccccca	tcttcttccg	5340
tagattgcac	cgaaattcag	ccaacaatgt	aagctttcct	ttagaagcag	cctgggcatg	5400
ccctcttctg	tgaagcctgc	cttgattttt	cagcacagtg	agaggcatcc	tctttgggtg	5460
tcctcaaatt	ccctctacca	aatggtcttc	ataattctct	gcttctctgc	ttcccttct	5520
ctctcctcag	tggcaaggaa	tttttttatt	tttatagatt	taggggatac	aagtgcagct	5580
atcttatgca	agcaatttca	tgttggtggg	tttttggttt	ttgtttcctt	tttggtggcct	5640
ctcgctcatt	tcttatttct	ttttgaggca	gggtctcact	ctgttgccca	ggctgaagtg	5700
cagtggcatg	atcatgggtc	actgcagcct	tgacctcta	gtctcaagca	atcttccac	5760
ctcagcctcc	caagaagctg	ggaccacagg	agggcaccac	catgcctggc	taattttttt	5820
tttttttttt	tttggtagag	atgtgggtct	ccctgtgttt	cccagactgg	tctcaaactc	5880

ES 2 761 567 T3

ctggacacaa	gcgatcctcc	agcctcagtc	tcccaaagtg	ctggaattac	aggcgtgaag	5940
cactgtgccc	agctctcttg	ctcatatcta	tactagtttt	cttttggaag	cttcagcctg	6000
ttgctacccc	ccacccccac	ccccaccgac	cccagctttc	ttctcactta	ggggctggga	6060
agtctgcatg	ctgtctataa	atccagaacc	agaaggtatg	gctgaagggg	agggtaggat	6120
gatggttatt	ttatatccag	ctaaaaatat	tcccagactg	tgatgagaca	actgtaaata	6180
agacagatgt	ccacaatggg	gtgactttgc	ttttttaaaa	atattgaaat	gagtttcagg	6240
catctcagtg	ggctgatagg	ttgttgataa	tagacagggc	ctccttgaag	aatgtccctg	6300
agacaaagtt	gaagcttgag	cctgggtgag	tccttgcttg	ttcctagggt	gatatgaacg	6360
gctagttaac	tggaagcaaa	gagaagtcac	cctggggggc	atggcagtga	caagtaggac	6420
ttagggaggg	aagcccttat	accattttaag	gtgctggccc	agagaggagc	cttcagtgac	6480
agacaaacaa	gagctggcac	aattttaatt	cacttcaatt	tactctaatt	catttcaatc	6540
caatacaatt	caatgcattc	cattcattca	accatgtatg	acatccaatg	tgggatccag	6600
actcatgatg	attagagctg	atatttatga	gcacttacta	tgtaccaggc	actattctac	6660
atgctttaca	ttgaaccctc	acaataaccc	aatgaggtgg	gtactattat	gatcttcggt	6720
tttcatatga	ggaaactagg	catatggatg	ttgagtaatt	tgcccacggg	cgctcagcta	6780
gcaatagcac	agcgtattta	aatttagcca	ccctggattt	agtttcctta	cacttaacca	6840
ttatgcatca	tggccccatt	ttacagtggg	cttgagtcct	tgtcatataa	cccagtaggt	6900
tagcagccac	tattccaacc	ctgtagattg	actctagggt	ccatgttctt	tacccttgca	6960
ccgtgctact	aacgtaggta	caaaatgtcc	tcagaaactc	actttatacg	gaagctcaga	7020
ggaggggtcca	caaccacagg	aggggagacg	atggtgtcag	gggagggagg	tgactgcccc	7080
gccaggtcct	gaaggctcag	taggaattac	ctgtgggaca	aaggagggtc	atccaagtga	7140
gggcacagtg	ggtgccatgg	cgtgcacaca	caatagagca	gactgagcct	gggcttaaca	7200
ttgcattgcc	ctggagccta	aaaggggaaa	caaagggccg	ggcgacgtgg	ctcacgcctg	7260
taatcccggc	acattgggag	gccaaggctg	gagaatcacc	tgagggttag	agttcgagac	7320
cagcctggcc	aacatggcaa	aaccgcatct	ctactaaaat	tataaaaact	ggctgggtgt	7380
ggtggcacac	gtctataatc	cgagctactt	gggaggccat	tacactccag	cctgggcgcc	7440
agagtgagac	ttcatctcaa	aaaaccaaac	aacaaaaaca	acaacaagaa	caacaaaaaa	7500
acaaagagga	gagcagggac	tgggtgtggg	gactcatgcc	tgtaatccca	aacactttgg	7560
gagaccaagg	caggcagatc	acctgaggtc	aggagttoga	gaccagcctg	gccaacatgg	7620
taaaaccctg	tctctactaa	aaatacaaaa	attagccgga	tgtggtggca	cgtgcctgta	7680
gtcccagctg	cttggggaagc	tgaggggagga	gaattgcttg	aaccacaggag	gcagaggttg	7740

ES 2 761 567 T3

ctgagctgag	aacatgccac	tgcactccac	cctgggtgac	agagtgggac	tctgtctgaa	7800
aaaaataata	gtaataaata	aaaataaaga	gggaagcagc	gggtggcaga	ctcactgggc	7860
tgcatacgaa	gtttggcttc	agtctgaggt	ccgaatagta	aacagcagcg	agacaagt	7920
gggtttgggt	catggaggaa	gccatgccag	ggctgggtgt	gggcacaggg	aaaggggcat	7980
ggcttgagac	accagaccag	cgtggaggct	gtagttagt	attgacctga	ggacttcaac	8040
attctgatgg	tgtacacacg	atTTTTTgag	catgtaccat	ggttatatat	tacactttaa	8100
gtattacttt	aagtattact	acattaatat	atTTTTgtatg	ttacaataaa	tacatacaaa	8160
ttaggaaaat	tgaaagagat	caaaatgaaa	tatataatat	tttcaaatta	ctaatcataa	8220
tggtgtcaat	ctccaggcag	ggtccattgc	tacagttgac	gatagtggat	gaaaattcac	8280
tcctcagagt	cttcttgata	atTTTgaaatt	gtcttgattg	acttgtcaga	tctgattaga	8340
tcaacatggt	ttaaatctcg	aatgtgactg	acagcttgta	cgaggagaag	tttactctg	8400
ccttttccct	ttgtttcact	tgactgccat	tatttctatg	cttccaatct	gtgtttttct	8460
gcacgagttg	gttaagccat	tacttcattt	tgtgaaagtt	tgttgagtta	aacttaggta	8520
acttaatctg	tcaatccact	taattgaatt	cagtcctggg	aaactataat	agattattca	8580
aacctgccaa	ttctaaaaag	acatTTTgag	acaatcagga	aatctgaata	tagcatgaat	8640
atcttacgat	atacaaggat	tattgttaat	tttgttaggt	atgataaaag	catgggtgggt	8700
tgTTTTgtt	ttgtTTTTt	aagtctccat	ctgttagaga	ggcacattga	aatggcatga	8760
tatctggggg	ttgcttttat	gccagaaaaa	agaaaaagta	cagaaggatt	atagaaacaa	8820
gattggtctc	atgtgacaat	catcagagtt	tggagatggg	cacgtagggt	catcgtgctg	8880
ttctctctgt	tttcgtatat	gctttaaaag	ttctgtaata	gttaattaaa	aaaaaaaaaa	8940
aacaccctgg	ctgagcattt	agggaggcca	agtggggagg	atcgcttaaa	ccaaggagtt	9000
caagacgagc	ctaggaaaca	tagggagacc	ccccccatc	tctaaaaaaa	aaaaaaaaaa	9060
aaaaaacttt	aaaatttaac	ccagtgtggt	ggcacatgcc	tatagtccca	gctactcagt	9120
aggctgaggt	gagaggcttg	cttgagcctg	ggagcttgag	gctgcagtgg	gacgggattg	9180
taccacttca	ctccagcatg	ggcgacagag	caagaccctg	tctcaaaaaa	aataaaaaata	9240
tttgaggtga	agcgaggctg	taataacaaa	tttaaaaaata	taaataaaac	ataaaggctg	9300
ggtgtagtgg	ctcacgcctg	taatcccagc	actttgggag	gccaaagcag	gcagatcacg	9360
aggtctggag	atggagacca	tcctggctaa	cacgatgaaa	ccccatctct	acaaaaataa	9420
caaaaaaatt	agccgggtgt	ggtggcgggt	gcctgtagtc	ccagctactt	gggaggctga	9480
ggcaggagaa	tggcgtgaac	ccaggaggcg	gagctttcag	tgagctgaga	ttacgccact	9540
gcactccagc	ctgggcaaca	gagcgagact	ccgtctaaaa	aaaaatgaaa	ataaaaaata	9600
atgaaacata	aaaccctgcc	attagttgca	atatgaagaa	tatagagaaa	tgcatatcaa	9660

atccttctca ttggaccaat attcccttag ggcaccttcc aaagctagga gactcaaggc 9720
 tgtatgacat cctgagcaag tgaggggtgg cttctgggtg aatctgaata ttaaataattt 9780
 gcagaattga aaacttcaca aagtaccttt agagatagaa tagcctagat ccatgtttct 9840
 caaagtgtgg tccccagacc tgctgcctca gcatctcctg gaaatttagt agaaatgcag 9900
 attctcaggc cctaggccag acctactgat cagaagctct gggcctgggg cccagcagtc 9960
 tgtgttttca caagccctct tgggtattct tctgtgcatg aaagttcgag aattcctgga 10020
 gctagactga ttcaaactct gcctctgtat cttagagacc ttgggcagat tagtcaacct 10080
 ctttctgcct ctgtttctac ttctgtcaga ggatgatagt acttgtttca ttaagttgtt 10140
 gaaaggataa atgaattgac acacataaag agtattagct tttattatca aaagcttttt 10200
 ttttgagaca gagttttgct cttattgccc aggggagtg c agtggtgcga tcttggtcga 10260
 ccgcaacctc cacctcccag gttcaagtaa ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg 10320
 gattacaggc atgcgccacc acgcccggct aattttgtat ttttagtaga gatgggggtt 10380
 ctccatgttg gtgaggctgg tctcgaactc ccaacctcag gtgatgcacc cgccttggcc 10440
 tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccgcgcct ggcccaaaag ctttaatttc 10500
 ttaatttttt aaataaaaata aataaaaacta gaattgcttg ttttcttcca gctaccctgg 10560
 tgattgtatt gagcattttc tgggggtgtg gttctttgct gtaatgacta ctgggtctgga 10620
 tgacctgtga tgagaccaga tgggcagggg cagtggagga gattctagag atatttagga 10680
 gataagtcag ctgtacttga tgaaaagagt ggggagttaa ggctggctgc agatgtatga 10740
 tttggcatag agaggtgccg gttcctgaga tgagagacag aaggggaggg acagggtgtg 10800
 aggatgaatg aacaatgata tgttcattct gggcttggag ttaaggggcc tatgatatgc 10860
 ttaggggaag cagagagtat caattacctt ttgctgcata acagccaccc caaacttagt 10920
 ggcttaaaat agtaaccttt taatttactc atgatcatga ttctgtggtg caacaactgg 10980
 gctgggttca gctgggcagt tcttctgtta gtttcaccca gggtcattca tgcactctga 11040
 gtttgggggtg ggatggcctc agatgacctc attcacgtgt ttggcagttg gtgattcact 11100
 gggggccatt actgtaacaa tcgcctacca ggcagagctt ccctaaggct tccaaaactag 11160
 gagactatcc tgggtcctgt gctgtggata ccactcagtc ccccatcccc acccatatt 11220
 cctcaaaggc agagagaggg gctactagaa gacagaggag ttttcccagt gacatgtaaa 11280
 cactccaaac cctggcacct tccacactgc agctttgggtc tgcccctttg ggaaatctct 11340
 gtttttcttc ccaggctgct ggaggggtga gagtcgccgg tagagtagag gctgtgggcg 11400
 aggaggtggc ggcctcctga ggctgcagtg gtctttccag gcagcagtg gagcacaggg 11460
 tggaggtcaa ccctagagcc tgggagagtg aagctgggtg tgacttcaga gctgttggtg 11520

ES 2 761 567 T3

ctgaagtttc tgcaggccag aaggaggggc aagagtggga gggggcgag atccagaatc 11580
 acggaggcag ctgaccggag gaggcagctg cccaagggga tggactcaga aggccaaagt 11640
 gctgttatcc aaacgaactc tttgcaagtg gtctctttgc aacaggcctg ggggagagca 11700
 gtcttgcta aagtacacac gctaatacagc ggccggcacg gggtaacagt tactaacact 11760
 cactacgtac ccaatgctgg gcgaagtgac ttgcatgagc cagcgagctc aatgctcatg 11820
 gcaatcctct gagcagctgg cattgtttca tctcaatttt acagctcagg aagctgggac 11880
 acagaggaag agccaggctc tgaacactga caacctgatt gagagacca cactgttcat 11940
 caccgttacg ctatatatgc tgtatagaaa ggcaggatgg cataatgggt aaacctagggt 12000
 aggtaggggt tgaatcctcc tgctaccatt tactagctct gtgacttga ctagttatag 12060
 cacctctctg tgcctccctt tccccatctc taaaatgggg ataataaatc gtacctccta 12120
 cctgaggctg ttgtgggcta agtctgtaag gcacgtagaa cagtgcctgg aacgtgggggt 12180
 actgtctatc tgtgtgcctg ctgttacaac aatggtgagt attgccttat ctctcgctgc 12240
 tgaactacca ggtagactt ctttctgcaa gtcagtaggc tttcataaac ttttcctgaa 12300
 ggctttccgt agaatgtaca attcccctct ggggccaggc atgggcgccc gggtagcaca 12360
 tccacttctt atcacccctg aacaccttag agcccatcag cttatcaaac cagcagctga 12420
 tgtgagtga gagcagactg tgagaggtgg aggctgatac cagtgaggat gctccaagct 12480
 gggacccagc cctgaagcgg gagcccagat aatggatggg tggaaatggg cctggagccc 12540
 aggagaagtg ggaggatgag ggggcagggg gaggagaagc ctgaaatcaa atgttatctc 12600
 ctgaccagtt tggggtgcat gagctctgtc aacagctcat ggaaactgct gccctaattt 12660
 catcttggtg gctgaggcac aattcctctc tcaggagacag tgtagagcct tggggaggaa 12720
 ggccctgagc gcgtatacct ggaatcaggg aatcgggatc aggggcagca gctgtgccc 12780
 ataaagcccc caccaggat cctctgactt cctcatctct tttttttttt ttttgagctg 12840
 cagtctcact ctgtcatcca ggctggagta cagtgggtcg atctcggtc actgcaacct 12900
 cagccttctg ggttcaagcg attctcctgc ctacgcctcc tgagtagctg ggattacagg 12960
 catgcgccac catgccaggc taatttttgt attttttagta gagacggggt ttcaccatgt 13020
 tggccaggct ggtctcaaac tcctgacttc aagtgatctg ccacacctcag cctcccaaag 13080
 tgctaggatt acagacataa gccactgtgc ctggcctttt tttttttttt tttttttaa 13140
 acagggtctc cctctgtcac ccaggctgct ggagtgtagt ggtgtgaccg cagctcactg 13200
 cagccttaac cttctaggca caagccatcc tcctacctca ccctcctgag tagctgggac 13260
 tacaggcact cgccaccacg cccaagtaat tttgtatctt ttgtagagac aaggtcttgc 13320
 tatgttgctt aggtgtgtct tgaactcctc agctcaagca atcctccctc cttggcctcc 13380
 caaagtgtct ggattgtgct gggattacag gtgtgagcca ccatacctgg tctgacttcc 13440

taatcttttag ggccccaact ctgcccttat ccaggcaact ctctctctccc catcttccac 13500
 taacttctttt ggaatattcc agagctgtaa aagccttaga gagtatcaag tccaactcct 13560
 atgtgttaca gacagggaaa ctgaggccta aagagggtaa tggacttgcc taagatcact 13620
 tagtgaggtg agagaagaaa gagctagaga cagcctagcc tgtgcaagga catagttcca 13680
 ggcattcaga gctgggctct gctgccggca tgtttggggc ctggtagtta gttcactgct 13740
 gaactaccag gttagatttt ctttctccaa gttgtggagc tttcataaac ttttcctgaa 13800
 ggtcttcctt acaatgtaca attctcctct gggcccggtc atgagcgccc ctacaggct 13860
 ctctctggtc cccttctgta aaatgagag aaaatggaag aattgctcta ctcatggaat 13920
 cttcaataag tctgggccct atgcatatag cattgctaca aaatggcaga tgcactttaa 13980
 caatcgtgtt taataaaagg ttggatttgc atatctgaag tggggcatgc agtctccaac 14040
 tgaacacaag cctcactgct cccgcatgtg cactgcacct tcatatacat atttcctgct 14100
 tggctcctga gggaatttga gtaatcccaa gaggaacccc tgtagaaaat gtcccctggc 14160
 cacacacccc cattcctaag gatgcaagca ggagatagaa acattccctg cacctccctc 14220
 cttgttgtca gaagaagtgc aaagagttga atccttctta atgcccactt ctacccacg 14280
 ccccaaatcc ccagggtcca tggaggtcct tgggggcctc ctatatcctg gtggtgtcag 14340
 gttgatttgg aaatgtcagt gtcctccctt gtcctctctg gcagaccctg ggtatgtgta 14400
 tgtttcaatg gaagtgaatt taaatgtact ttataaatca aagacttttt ctgagacttt 14460
 ggagagttcc agtaatgaga gcttctcatt gttatcaagg ccagggtctg agaccagtgg 14520
 cagggtgagtt cctattgctg tgattgtcat gatgatgttg atgaacagtc actatttatt 14580
 gagcgttctc catgtgccag tcactgtact aaacattatt tcctttggat ttcccagaaa 14640
 cctctcaggt ggtcttaatt acccttattc agctgataag gaaagtaagc aacttacaag 14700
 accacagggc tatgaagtgg aaacacataa attgatattt cattttattt atttatttat 14760
 tttgagacag agtctcactg tgtcgcccag gctggagtgc agtgggtgcg tctcagctca 14820
 ctgcaacctc tgcctcccg gttcaagcga ttctcctgcc tgcctccga gtagctggga 14880
 ttacaggtgc ccaccaccac atccagctaa tttttttgta attttagtag agacgggggt 14940
 tcaccatgtt ggccaggcta gtctcgaact gctgacttca tgatctgccc acctcatcct 15000
 cctaaattgg tatctttata tgtccaaaag agtcaactgg tggcaattta gtgaggttta 15060
 atctaatagg aaatgataga gctgggatcg aacagagcca tgtgaactca aaacctatgc 15120
 ttccccttcc acctttttga aaaacattgt ctaggctggg cacgatggct catgcctgta 15180
 atcccagcac tttgggagac ggaggtgggt ggattacatg aggtcaggag ttcgagacca 15240
 gcttggccaa aaattagcca ggcgtgggtg cgcgcgcctg tggttccac tgaagcacag 15300

ES 2 761 567 T3

gaggtgaag cacaagaatc acttgaaccc gggaggtgga ggttgcagcg agccgagatc 15360
 gcaccactgc actccaacct gggcaacaga gagactctgt ctcgaaaaaa aaaaattgtc 15420
 tacatgctgg ttgcagaaaa tttaaacact aaaactaaaa aagtaaaaca cctcccaaac 15480
 ttagagacaa tattaatgac ggaaaaaaaa ttcttcaaga tctctctctc tccagtcatt 15540
 tattcatgtg cgaaaacagt tgggtgattat tgataaaata gcttttagag tttggagcaa 15600
 ttatgtgcat tacatatacc atttgattct ggcaacctaa tgaaggagta tgatcatttc 15660
 ccctatttaa cagacaagaa caagaagagg gagggcagat ggtgtggtag tctaaggcac 15720
 aggctccagc agattatcta ggtgtaaatc ttggctgtag gccaggccct gtggctcatg 15780
 tctgtaatcc catcactttg ggaaaccgag gtgggcagat cacttgaggt caggagtctg 15840
 agaccagctt ggccaacata gcgaaacccc ttctctatta aaaatacaaa aattagccgg 15900
 gcacggtggc aggcacctgt aatcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaactactt 15960
 gaaccagga ggcagaggtt gcagtgagcc aagatcttgc cactgtactc cagcctgggt 16020
 gacgagtga actctatctc gatattaaaa aaaaaaatct tagctctacc caccggggca 16080
 agttacgtaa cgcctctgtg ccttggtttt catatctgta aaatggtgac agtaacagca 16140
 cccacgtcaa agtgtggttg tgagaacgaa acaagatagt ctatgtaaag tgattaaac 16200
 agcgtaggca catggtaaac gcttaggaaa tgtaggctgt tataaagctc agagatgtta 16260
 agtaactaga tcaagatcac acagttagag ggtgccagag tcctgatttg aacccaagtt 16320
 tgtctcgttc tggagctcaa gctgctaacc ctttttcaaa actggaatta aaccaaagtg 16380
 ctcaccctcc gctttgctgg gccctccct gccctcaggt gcgtctcttc cactcacctg 16440
 ccacagcagc ctctgctcag ggtctgagac cgggaaaggt gagggctacc caggtggccc 16500
 tgatgttttc tgccagccag ctcaccaggt ccctcgagc aggcggcaaa gggagggagg 16560
 tttgctgtga agattatgtg gttcccaaca acaagagcgc tgggcctatc tctgccctct 16620
 cttttctgtg tgtcctggga caagtcactt ggcttctgtg gcttcatttt ctcatgtgcc 16680
 cagccagggg gttggccctc atatgcaata acagcagcaa tgacctttac tgagtgtcca 16740
 tgtgctgcaa gcacgtgtgc ttacacttg ttcttattat taggtttaat aatagaataa 16800
 ttgccacatt tactgagcac tcattatggg ccaggccctg ccctaagtgc ttaattagct 16860
 ttagctcctc taatccttat cttatcccca cacggcatgt tatgttatcc ccattattca 16920
 gttgagaaca ttgaggctca aagaggcaaa gtaacttgac caaatacttg taaacgatct 16980
 tgcagcccc ttccagctgc catttagtaa gactctaatt tcataccacc ctaaatctcg 17040
 tctgcttccc cctcgtcctt ctcgccatct cccaccgag cagttggcca agatctgacc 17100
 gtgatggcgg ccattggctt gggcttcctc acctcgagtt tccggagaca cagctggagc 17160
 agtgtggcct tcaacctctt catgctggcg cttggtgtgc agtgggcaat cctgctggac 17220

ES 2 761 567 T3

ggcttcctga gccagttccc ttctgggaag gtggtcatca cactgttcag gtattgggat 17280
 ggtggctgga tcacttctgg gtcatagagg gaatggaccc cgaaaggaca ggttccagaa 17340
 gatctgggat attgccccct ctctgtctag caccagtgtt gtgcaatatt taggacatcc 17400
 ttatactaaa agattattca ttgtttaaaa ttcaaattaa ctgggcatcc tgtattttac 17460
 tggacagccc tactccgtgt atcacaagga atccaggcct acattcctcc tgcatacctt 17520
 ctttcctgtt attgtcgatt atgattttgt aaagttagat aatcaatata agtttatgga 17580
 aaacgtaaga aggaacacg ttagacagag agaaatagac atgccacacc tagagagaca 17640
 ttctattttt tttttttttt ttgagacgga gtttcacttt tgttgcccag gctggagtgc 17700
 aatggcgcta tctcggcaca ccacaacctc agccttctgg gttcaagcga ttctcctgcc 17760
 tcagccgcct gagtagctgg gattacaggc atgtgccacc ggcctgggtt gattttgtat 17820
 ttttagtaga gatagggttt ctccgtgttg gtcaggctag tctcaaactc ctgacctcag 17880
 gtgatccgcc cgcctcggcc tcccaaagtg ctgggattac agacatgagc caccgcgtcc 17940
 agcctgagag acattctctt gaaaagaaag gactttcagc cccctaattg tgctagacaa 18000
 taaatagcca tgcctttatt ttcattaaat tacctgtgct ttgtttacat gcatttgtgt 18060
 gaaatgctaa gaaccatcac aactaatgta tgggtgccaga agtcagaata gttgttacct 18120
 gggcaggagg tggatattga ttaggaagga acacaaaata accgcatggg gtgcagaaaa 18180
 tgttctctat gttcacctgg gtgatgatta cacatcaagc tatacacgtt ttaaaagggc 18240
 attggcactt aataggagga agtaggctaa attttttctt gaaacattgt tttgttttgt 18300
 tcaaacctct gaatccctgt gctgccaga tgatggtaaa cgtcatccta ggcatcttag 18360
 ggacctctca aggccattcc agcctcccct tctaagacct tgctaaacct ctgggcactg 18420
 ctgttaaaaa tttctctatg agccaggaac tgtgctgagc actccacaaa tattattttg 18480
 ttttaactct ccgggtaggg atctaacctg gtatacaggt aaggaagtgg aagctcagag 18540
 agggcaaggc acttgccctg ggccacacag ctaagtgggt gagatggctc caacttttta 18600
 ttataacctt ttccacatgc tccagagtgc tcagaacatg aaacacagtc tagccagctc 18660
 ccgattggcc ctggagggaa aaaactttat atatttttct tttttaaaag gtttagaggc 18720
 tgggcatggt ggttcacacc tgtaatccca gtacttttgg gaaccgaggt gggcagatca 18780
 cttgagccca gaagttaaag accagcctga ctaacacagt gagatcctgt ctctgcagaa 18840
 aatagaaaaa tcagctaggc gtggtggtgt gcacccacag tcccagctac ttgggaggct 18900
 gaggcaggag gatcacctga acccagttag gttgaggctg agtgagccat gatcgtgcca 18960
 cttcactcca gcctggacaa cagagtgaga ccctgtctca aaaaacagtt ttaggggccg 19020
 ggcgcagtgg ttcatgcctg taatcccagc actttgggag gccaaaggcg ggggatcatg 19080

ES 2 761 567 T3

aggtcaggag atcgagacca tcctggctaa ctcggagaaa ccctgtctct actaaaaata 19140
 caaaaaatta gccgggcgtg gtggtgggcg cctgtagtcc cagccactcg ggaggctgag 19200
 gcaggagaat ggctgaacc cgggaggcgg agtttgcagt gaaccgagat ggtgccactg 19260
 cactccagcc tgggtgacag agcgagactc cgtctcaaaa aaaaaaaca aaaacagttt 19320
 taggccaggc gcggtggttc atgcctgtaa tcctagtact ttaggaggcc tagcagggtg 19380
 attacctgag gtcaggagtc cgagaccaac ctgagcaaca tggtgaaatc ctgtctctac 19440
 taaaaacaca aaaattagct ggggtgtggcg gcaggcacct gtaatcccag ctacttggga 19500
 ggctgaggca gggaatcac ttgaaccggg gagggcggagg ctatagttag cggagatcgc 19560
 accattgcac tgtagcctgg gcgacagagt gaggtctctgt ctcaaaaaca aaacaaaaca 19620
 aaaacagtct atgagttaat tcccaccaga attcaataca cacacgcaca catgcacgca 19680
 tacacacact gtgtccacct gggaagtgac aaagggcacc ctgggggatt tcaaagtgtg 19740
 gtggccctgg tttggtgttg ctgccttagc ttaaggtcac accagccttc agcctcctgc 19800
 cccacagtct agggctgctc ccctcatctg atgtccacag ggacctgttt gttcttgact 19860
 caatctagaa agacgagaag ggagagaagt cactcgcagc ctgagtgaac tcccctgccc 19920
 caccctgac tgcttgatc cccctagggg tgaccctgc tgaaactggc tccttcctga 19980
 ccggttcccg tcagggtgtg gctgatgggt ggtgcccagg cctgcccctg gggacgggg 20040
 actctccctt ggcaacactc cagcttgtgc cacttgactt gggactgatt tggttctgtt 20100
 ttgagtcctt tcaggggagg ggcctatctt attcaacgtt gttgtttgtt ttcctcacat 20160
 actgataact tagcaaatgg ctattggagc aaaaatgaaa ataaacggaa ctctgaagtg 20220
 ggatgtttta aaattttatt tattttttta gagacagggt cttgctctgt tgcccagtct 20280
 ggagtgacgt ggtacaatca tagctcattg cagcctgtgc ctctgggct caagtgatcc 20340
 tcccacctca gcctcctgag ttaaattttt ttacaggcgc ctgctaccat gccctgctaa 20400
 tttttgtatt tttagtagac aaggggtttc accagggtgg tcaggttggg ctggaactcc 20460
 cgacctcaag tgatccacct gcctaggcct cccaaagtac tgggattaca ggctgagcc 20520
 actgtgtcca gcctaaaact gtttttgaga cagggtctca ctctgtgtc caggctggag 20580
 tgaagtggca tgttcatggc tactcagcc tcaacctcac tgggttcagg tgatcctcct 20640
 gcctcagcct cccaagtagc tgggactgtg ggtgcacacc accacgccta gctgattttt 20700
 ctattttctg cagagacagg acctcactgt gttgctcagg ctggtctcaa actcctgggc 20760
 tcaagtgatc tgcccacctc ggctctgaaa agtactggaa ttacagcctc ctgagtagct 20820
 gagaccacag gcacacacca ccacacctag cttttttttt ttttgctttt tgtagagatg 20880
 gagtctcact atgttgccca ggctggtctc aaactccagg ccttaagcaa tcctcccacc 20940
 tcagcctccc aaagtgcgaa gattacaggt gtgagccacc attcctggcc ttaaagtgt 21000

ES 2 761 567 T3

gatatTTTTa atgtatTTTTg aaatctgcag gactctccct agaagataat agcaataacc 21060
aactcctTTa ttgtgcttga cgtatatcaa ctcactttgc ccttaccgtg gctccagagg 21120
cattgggtcc accttataaa tggaggcacc aaggcacaga gtgattaaat aaattgccca 21180
ggatcacaca gccagaaagt gtctgagtca agattccagc ccaggcagcc tagacctgag 21240
agcacgctcc taaccactgc acatcactgt cttagcacct cctcagcaca aactggccct 21300
tgaggaatga aataccgccg ccggcacaca cgctcctgag ttaagccttt gtcaatgaaa 21360
tgaacaccca cttaaaagga ataacctgtc caggcacgat ggaacattga gtaaccctt 21420
attctaaatt cctggctccct gtaagactcc ttccccatgc ccttgccctt ttctgacctt 21480
cccctaaagt ccttgaggct taagcgggca tagtctgcag caaacactgg ggaagctgag 21540
tccagacttc agagcacagg ctttgatct aggccagctg gatttgaacc tcacatttgt 21600
gatcagctgg catgactgtt tccaaaaagt ccattttaat cctctacgtg accctctgta 21660
aaatgggata ctgaatggtg agctagcacg attttacaga gagtgaattt tttttgtgtg 21720
tgtgtgaggc agtcttactc tgttgcccag gctggagtgc agtgggtgcag tctcgcccca 21780
ctgaaacctc tgcctcccgg gttcaagcga ctgccatgcc tcagcctcga gagtggctgg 21840
gattacaagc atgcaccacc atgccgggt aatttttgta tttttagttg agacagagtt 21900
tcaccatgtt ggccaggcca ctcttgaacc cctggcctca agtgatccac ctgccttggc 21960
ctcccaaagt gctgggagta caggcatgag ccactgcacc cagccttata gggttaaaat 22020
ttaaagagg tgatgctgtt acaagcctgt ttacaaaat gctcttataa taaatcatta 22080
tcatcactgt tgctgtggtt gtagcatcat catcattaac tcccagaggg aggaggaggt 22140
ctcagagcaa gctgctcagg ggagactgga tgtccatgga ttgtccagct cagtaccact 22200
tcctccagga agtcctccct gataagtcca gtcagcatca ccctctcctt ccaatgaacc 22260
ccactagcct tgtgatatca cagatattct tagttgacag gctcatggtg tagcctgtct 22320
agatcataag tacatTTTTt ttttttttg atcataagta tcttcaagac caaaataatt 22380
ttctactcct gagcatgctc attggtcaaa ggaaggaagg aatcataata gcgttaataa 22440
ggctagcgtc ttttcagaag ttggttcttt gtgccagtct tggtgctaga cacaccgata 22500
ggaagaatac tccttcacat cccaggaca ccaacatggg atacgtttga tcatcattct 22560
taatttgcag aaggagaaat aggctcagtg agatgaaata gccactccag tggcaaggct 22620
gggactggaa gccgggcttg tcctgattcc aaatccagtt tctttccact gccacggaga 22680
cggagagaag ggacagtggc ccagatggg gatggggtga ctggatgtgg gcaggcctgc 22740
gggggaagag tgccctctgt tgagcatccg aatgatggca gcagaaaaga agactgggca 22800
gaatcccagt tatcagatcc cctgagggaa cagtcacccc gatcaccctc agtcagatga 22860

gtgtgtgtag atcaatgcct catagatgaa ggcactgagg cacagagtgg ttaagtcac 22920
tgccagacca catggctcag ggtgcagagg ccaccttaac gggagaagag atggtcactc 22980
cactctgcag catcagcgcc caggtgggta gaaatcttgt cttctattcc cacagaaagt 23040
aggtgccccaa cagtgtttgt tgaaagaatg aatgaatgaa tgaatgaatg aatgaatgag 23100
tgagaggcat ccttccttct cagtcgtcct ggctctccct ctctcccca gtattcggct 23160
ggccaccatg agtgctttgt cgggtgctgat ctgagtgat gctgtcttgg ggaaggtcaa 23220
cttggcgagcag ttggtggtga tgggtgctggg ggaggtgaca gctttaggca acctgaggat 23280
ggcatcagat aatatcttca acgtgagtca tgggtgctggg aggagggacc tgggagaaaa 23340
gggcaaaaag ctccatttgg tggggtttcc agggttttga aaaataaaga caacctgtaa 23400
tcccagctac ttgggagggt gagggaggaa gatcacttga ggccaggagt ttgagaccag 23460
cctgggcac c atagcaagat cctcatctct aaaaagtaat tttttctaaa ttatccagtt 23520
gtggtggcat gcacctgtag tctcagttac tcaggaggct gaggtgtgag ttggaaggat 23580
tgtttgagcc caggagttag ggaccgagct gggcaacata gcaagacctc atctctaaat 23640
aaataggtag gtggatagac agatagatag atagacagac agacagacag acagacaggc 23700
tgggtacagt ggctcacacc tgtaatccca gcactttggg aggccaaagga gggcagatca 23760
cctgagggtca ggagttcaag accagcctgg tcaacatggg ggaacctcat ctctactaaa 23820
aatacaaaat ttagctgggc atggtggcag ggcctgtaa tcccagctac tcaggaggct 23880
gaggcaagag aatcgcttga acccgagagg tggaggttgc agtgaaccga gatcgcgcca 23940
ttgcaactgca gcctggggga caagagcaag acttcactctc aaatttataa taaagaaaaa 24000
agaaaagaaa agattgatag atagatagat atccaaatga gtttacaaaa atgtggtctg 24060
tgcaaatgtt taaacacaac aaaccaatgc ctttaactac tacagtataa tcctgtagga 24120
ttgtgctatt catgatataa ttatggttat ataaaagtaa ttaattctca gagcctcacc 24180
agcagtgggt ccagcaagtt tgtacagcca gcactcttct tcagtcagtg cgtgtcagta 24240
actgcatatg tcctctcatt gggagagcct gtcgaaagtc taaatttgaa ggcagctgtg 24300
aaggtaaggc caatccaaat ggctctccca gatcctctgc tgtaaccctg accctgagtg 24360
aggacatagc caaccttccc atctcatagg tgagaaagct gatgcctgga gagggaagg 24420
gactgccccaa gatcacatag caagatagtg gcagaaccca agcgagaacc cacagttcca 24480
gcctggctta gaagaaagtg cactggactt ggagtcaaag gctggggttt gcatcccagc 24540
tctgccataa atccctgtgt gactctgggc aatttaacct cttagagctt tagtttcttc 24600
atctgtaata tgagggtagc agtactacca catagggttt tgagggagta attgaattaa 24660
tcacatgaga tgatgcatgt ttacaaaaaa aagcatgaag cccctttact gtgcctcagt 24720
gtcccaaagg actttggatt ttactctgag aaatacaggg agaactaggg agtgttgggc 24780

agaggagagc catgatctga cttatgtttt aagatactct ggcttctggg ttcagaaaag 24840
 actgaagggg caagagagga agcaggtgga gaccagagcg gcagtgattg ccatcatcca 24900
 gactcagact aggacaatag ctgtgagagt gatgggaagt gggttgatcc tgactgtatt 24960
 ttaatagcag aattgacagg atttgctgat agactgcacg tggggtggga gagggtaag 25020
 atgacttcaa ggttctcatc tggcacaact cagcggctgc tggtgccatt tactgagatg 25080
 gggaatgttg ggggtgggata gatctgggag ggaaaaccca gagttcagtg tcgaatgtgg 25140
 tagcgttagg gttaaggttg ggggaggggg ggtagagatg tgtatgaaac atcccagtgg 25200
 agacactgaa tggagatgta caagtctgaa gcttagtgga aaggtaggg ctagggatat 25260
 aaatttgga gttgttaca tacagatggt gtttaaagcc atgagacca aggagatcac 25320
 tcaggagtga ggataaagag agatgggaag aagtctgagg actgagtcct agaaccacct 25380
 gcattttaga ggggggacat gtgtaagagc cagcaaagga gacagaattg tgcttgagga 25440
 ggcaggagga agcccaggag agcgtgaggt cctggaaggc aaggaaagag agggccccag 25500
 gtgggctgaa tgctgctgag aggtcaagtc ggatgagggc tgggaagtag ccattggatt 25560
 tggccaggag accttggcat gcatggttg agaggaggat gaaggcaaca gcctggcttg 25620
 actgattcaa gagcaggaga tgagaaagt gagacagcat gcaggggcag ctctgccaaag 25680
 gactttgcta taaaggggaa cagagaaatg gaggagaagc aggagggcaa taatccgata 25740
 gagaggaaaa atctgatgat acagaagaga gatgaactgc aagagtcaag cctttgagtt 25800
 ggaaagcagg agtgggattt tgagcactga tacctttagg ccgatgcagg gacagttcat 25860
 cttttttttt tttttataca acattttatt taaaaaatt attttcatag aatacatttt 25920
 cacattagag attccattg tgcggaaata acaatttatt acttatagtt ttatatgtt 25980
 ggacagattg ttttagaaca agtagaatac atttgagaat taaatctcag ttacaatgg 26040
 ataatatatt gatatgtctc tggggaaact tgcccttaa tggaacttct gtatcttcag 26100
 aagcactcca agcgtttctt cctaggattt agaaatttat aatatgagat agcagcattt 26160
 cctaatttta aaatttcct agtatatgta accatcagta ggtggtatct actgactaga 26220
 gagggaagtt tttgaaaatt aaacactgtc taattttctg caaagttttt attcatgaat 26280
 taagagtatt tccctttgtc cattattccc aaggcaaata tggaaatttg atcatgtact 26340
 aatcataata aagctggatt ctctttaaga gattgagaaa ttaaaaggca aaagctgata 26400
 tatcatgttt agttatatgt tgagtcttat aagaagctgg gaggcaaccc cattaactca 26460
 ccagaataca gaactcagtc tcacaactta gatataattc ctctcaaacc ttttcctcaa 26520
 agattaaatt ctgaaaataa tcttgtgatt aagagaagaa ggctgtccac caatgggctt 26580
 atctgttatt tcttccttat tgtgagctta atggcatgac aaagcagagg caaagaggca 26640

ES 2 761 567 T3

tacatcaatt	cttcaaagta	ggaagtcaaa	aaggtcagag	cttccacagc	atggcaacag	26700
ctttgcagat	gcccacatcg	tgatagttga	aatagcaaag	cccagcaaag	gttaaagctg	26760
aaaatgccaa	aagccctgcc	ttggcagctt	tctgcgaggc	atcccccata	acataatcag	26820
taacaacttg	tccaaggccc	cagtgaccat	gaagagtga	ggctgcagcc	agggaatagt	26880
ccgtcgcaga	gcaaggattc	aaataagcag	ccggaagcag	acccgggagc	aaaacactga	26940
caaccctctc	gctagtccag	tggagagatg	cagccttgga	gccagaatgg	tggtctcggtg	27000
acaagtgtat	gtgctgcact	ccacaccatt	ctgggatagg	tcggtcctga	agaaatgctg	27060
agatatgagc	aggtctgacc	actggagttc	gcagcaacag	agctcggcct	ccttgggcac	27120
cgcaaacggc	actcagcctc	caggggaaccg	ccatctcggt	cctgaggcgg	agagttcatc	27180
ttaacgagag	aaatggcagg	gactgtgaat	aggccggcag	atttggtggc	gggtgccaca	27240
ggttcagctc	cctgcaggga	gaggagaaaa	tgcttacta	attccttgta	ttttctcaga	27300
gaaacaagag	gcaccgtcat	cagcctcatg	tgagggtggg	aaggagggat	ggggtttgcg	27360
gagagggaaa	gtgtgggatg	gtcatctgtg	ggagtggaa	agagtgagag	ggctgcaggg	27420
gtgcagcggg	actgcaggct	ggcaccaggg	tccctagggc	ttgtagttgg	tggaaagtgc	27480
atcagtgacc	agggctgtgt	gcagctgctc	caggcaggtg	tggaaagaag	agagttgaac	27540
ttgccagacc	tggagtgtctg	cccagagtga	gcccacagcc	caggggagac	cagagatggg	27600
gctgtttgca	aaggaggaag	tataacagta	gcccacaaaa	tctgagctgg	ttaagaaagg	27660
agagagagtg	aaaatgggga	gcccagcctg	gcagcctggg	tacacatctc	agctcaaccc	27720
acactagctg	aatccatttg	ggcccttcg	ttgacctctc	tgtgcctcag	tttccctatc	27780
tatagaatgg	ggataagaat	aaggctactt	cctagggtctg	ttgtgaggat	tgaacaagtg	27840
accgaacact	tgttcaattt	tgaacactgt	tctaaagcat	ttaggacagt	gcctggcatg	27900
gggtaagtgt	tgccgcagtg	ctgttatttt	catcatcacc	attgttctca	ggctgcgttg	27960
attggagctg	ctgaaggag	gcaatttaag	gaagtgaagc	ggacagatag	gaggtgggtg	28020
tggttatcag	gtgcgatgct	tgaaactgag	gcttcggagg	caacagttac	tggtaatgac	28080
aaggtctaag	gcttgacagt	gggtggcaga	agtgtaacgc	agggaagag	acgagcggtc	28140
aaggagccga	gaggggaagga	gttgggtgga	ctaagatcat	ttgtggaaga	atgatggaga	28200
gaaaggctga	agggcagggg	ctgacatcat	cagtgaacaa	gaggcggccg	ggaggctgag	28260
accacagcaa	gaaagggaga	gtgtgatggc	atcttcttca	aggagctgg	ggatgtttgg	28320
gggtggaaaa	agaacaatgg	tctgggaggg	aatatgggaa	attttttttt	tttttttttt	28380
tttttttttt	gagatggagt	ttcgctgttg	tcatccaggc	tggattgcaa	tgttgcaatc	28440
ttggctcact	gcaacttctg	ccttccagg	tcaagtgatt	ctcctgtctc	agcttcccca	28500
gtagctgaga	ttacaggcac	acaccaccac	gcctggctta	cttttgtatt	tttagtagag	28560

acggaggtttt gccatgttgg ccaggctggg ctcaaactcc tgacctcagg tgatccaccc 28620
 gccttggcct cccaaagtgc tgggattaga ggtgtgagcc accgcgccc a gcctggaagt 28680
 ttgtatttat taatttttgg ttgtcttcat ctgtgtatgt gactttaacc cctaaatact 28740
 tcagtgtaca tttctttttt tttttttctt tgagacagag tcttgctcca tcaatcaccc 28800
 aggctggagt gcggtggtgt gatctcggct cactgcaacc tccgcctcct ggattcaagc 28860
 aattcttgtg cctcacccctc ccgagtagct gggattaggg gcatgccacc atgccagtt 28920
 aatttttgta tttttagtag agatggagtt tcaccatatt ggccaggctg gtcttgagct 28980
 cctggcctca gttgatccac ctgtctcagc ctcccaaatt gctgagatta caggcgtggg 29040
 ccaccataac cggcctcagt gtatatcttct gatgcagttg ggttctgtat cccctccaa 29100
 tctcatctcg aattgtaatc ccacgtgtt gagggcatga cctcgtggga ggtgattgga 29160
 tcacaggggt ggtttccccc atgctgttct tgtgacagtg agtgggtttt caggagagct 29220
 gatggtttga aagtgtggca cttcctctct ctctttctct ctctctctca cctgacacca 29280
 cgtaagatgt gccttgcttc cttttcacct tccaccatga ttgtaagttt cctgaggcct 29340
 ccccgccat gccaaactgt gagtcaattc agcctctttt gttataaat tacgcagtct 29400
 caggaagtat ctttatagca gtgtgaaaac agactaacac aatttcctaa aacaagggga 29460
 cattctctta cataaccttt tttcagttaa caaaaatgag aaattgacat tgatatatta 29520
 tgattacctt attctcattt caccaatttt ctcaataata tcttttctag aaaaaatat 29580
 atattttttg tggctgagga ttacatcttg catttagttc tcatgtctta ttaattcca 29640
 tcaatctgga gcagtttctt catctttctt tatctttcat gaccttgaca tgttttgaag 29700
 tttcgagcca gttcttttgt agaatgtggg tttgtctgct gttcctcatg attagattgt 29760
 gggatatgcat ttttggtagg aattctccaa gagccgtgtg tgcccttctt agtatatcat 29820
 atcagaagac atgctatcaa tttgccccat tactgggtgt gttaactgtg atcattgggt 29880
 taagatggta cctgccagga tcttccactg caaagttact attttcccct ttgtaattaa 29940
 taaacatctt gtgaggagat aatttcctat agaaatcctg ttgatcatcc aactttcacc 30000
 cactgatttt agtgttcatt gattcttccc tgaataaatt agtactataa taattgccaa 30060
 tgggtggttt ctaattccat ctttcttca gtagttggca ttcttctgta aggaaaagct 30120
 ttcgcttctc tgttcatcca ctcatctatg tacttattta tatcaccatg ggctcctgga 30180
 ttccggttta cacacttcca ttttctgcct tttctctctg cttaatataa ggattaatga 30240
 gaactccctg attcccagga agaaaatgtc agcagagctt tcttaggcgg aatgaagaga 30300
 attcagtgtg agaaccataa aggtgtatct gtgtagtatg gacagtttta aaaaacaaac 30360
 aaacacaaag aacctccaag ggcaggaggt gctgccagac tcaggagggc actagaactg 30420

ES 2 761 567 T3

gctatgagaa gccactgaga tcccaggtag tctgtgctct ccatcttttg gctcttattc 30480
tctccgtaca tctaacatct ctgtacacca gctttctctt tagcgaaaaa cgtgtccctt 30540
ccaccacccc atccacctcc acttgttcct gcattttctat gtcccagatc ctgcagaaaa 30600
caactctttt ctctcagtta gtctcaattc tgtagtccag ggagagagaa tctgatcagt 30660
cccctgggtc atttttccac tctggtccaa gcagctacag ctggcatggg aaatagttca 30720
cacagtaaaa acatggctgt caagaagagg agtaaatctt agaggcagaa cactccctgt 30780
gagccogaac ctcttcctgc tttgttgca tcttcataac gattgcttta aaagactgca 30840
ttgatataac atcatctctc ttctctgcat ctttgacttg ctagcttaac tggctctagag 30900
gagggcttag cactgatttt gagtattcat tttcctcaaa acttcaattc agcctgggtt 30960
tcttcagcag gagggcccg gggaaccaga gccagggacc agagtcatct cagtgcacca 31020
gctcaagaaa tgaatattcc aggccaaaga tccccaaagt ttcttcctga actccttcct 31080
ggtggagttc aaagagatga aaaacacaag cccgcttttc agttcttctc aggaaactgc 31140
atagactttc ctctttatgt atgactgagg gctttttacc atcatttggt cccttcacaa 31200
atatattatt ggtatttact atataccagg gactcttggt gcagtggaaa atacaactct 31260
catggaacgt ctgttccaga aggaaagact gccataaac aataaaatag gcaaaagata 31320
tagcatgtta gagagtggta agtaccacag ataaaaatga aatggagaaa agaaacacga 31380
aaagtggggg agagaggata actgtttgag aggggtggcca ggggcagctt catcttatca 31440
agaggggtgat tttttgagta cagacctgaa ggtaacgagt gcacaagcca tatgggtacc 31500
tgagaacagc ggacagaaca tggcagggtg ctgggagggc tgtttaccag ccacgctgtt 31560
tagaattgtc agcacatggt gataaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaca ggctgggagc 31620
agtggctcat gcctgtaatc ccagcgcttt gggaggccaa ggcggtgga tcacttgagg 31680
tcaggagttc gagaccaggc tggggaacat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 31740
aaattagccg ggcacggtgg tgggtgcctg taatcccagc tacttgggag gctgaagcag 31800
gagaatcgct tgaacccaac ggggtggaggt tgcagtgagc caagatggca ccagtgcact 31860
ctagcctggc gacagagtga gactccgtct caaaaataaa taaataaata aatacaaata 31920
aaaagcagac agacttttta gttggcttta gaattcttag acaccctcta cagacaaggc 31980
accccgattg cttgcaccca ggggtgacta ctccctccac cctgcccttg ttacaccctg 32040
gctgggggtc agcatttcag gcagctgaat gacccaaagt gggaacacgc tagtgggttt 32100
gaggatgagc aagtggagga gggcaatagg aggtgacgcc cgagagggtca ggtgagagtg 32160
gatcctgcag ggtcgtggca agaacctgga ccttgacttt gagtgacatg ggagccgctg 32220
gaggcttctg agcagaggag taacatgatc tgacttgcat tttattttat ttattttatt 32280
gacgcagtgt cactctgtcg ctgaagctgg agtgcagtgg cgacatctca gctcactata 32340

ES 2 761 567 T3

gcctccgcct cccaggttcc agtgaatctc ctgcatcagc ctcccaggtg gataggatta 32400
caagcaagca tcaccacgcc tggctaattt ttgtatTTTT agtagagaca gggTTTTgcc 32460
atgttggcca ggctggtatc gaactcctga cctcaggtga tccaccacc tgcctctccc 32520
aaagtgctgg gattacaggc aaaattagaa tatatctaga atttcctgaa gaccttagtt 32580
tggtattata agaagtctgg ttgcttcatt ttgcaaaatt tatatcactc atcactcccg 32640
cagagttaaa attccgctga gaagtaggaa tcagtgaggt gcgtgtccat gtgggtTTTT 32700
gccacaccta agtgaacctt ggtcaaaagc atataagagc tactgatagg ccgggtgtgg 32760
tggtctatgc ctgtaatctc agcactttgg gagggagga tctcttgagc ccaggagttc 32820
aagaccagcc tgagcaacat agcaagattc catctttaca caaaatttaa aaattggcca 32880
ggcatgggtt tacattcctg taatcccagc tactcaggag gctgaggtgg gaggattgct 32940
tgagcctggg agttggagac tacagtgagc tgtggccaca ccactgcact ccagcttgag 33000
caatggagca agactctgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaagg ccaggcgcag tggctcatgc 33060
ctgtaatccc agcactttgg gagggcagag cgggtggatc gcctgaggtc aggagtttga 33120
gaccagcctg gcaaacacgg tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa ttagcccagc 33180
gtagtggcgc atgcctgtaa tcccagctac tagggaagct gaggcaggag aatcgctga 33240
acctgggagg caaatgttcc agtgagccga gatcgtgcca ttgcaactca gcctgggcag 33300
agcctgctgg gttgggctgg gtaagctctg aacaccagtc tcatggcttc aagtcacacc 33360
tcctaagtga agctctgaac tttctccaag gactatcagg gcttgccccg ggcagaggat 33420
gccgacactc actgctctta ctgggtttta ttgcagacag actaccacat gaacatgatg 33480
cacatctacg tgttcgcagc ctatTTTTgg ctgtctgtgg cctggtgcct gccaaagcct 33540
ctacccgagg gaacggagga taaagatcag acagcaacga taccagttt gtctgccatg 33600
ctgggtaagg acaaggtggg gtgagtgttc tcctacttgg gctgagcaga atggctcaga 33660
aaaggctctg gctgaaaaaa tctccctcct ttaccaagtt cccctgggtg tctgaagccc 33720
ttccatcatg attcatTTct ttgagtgtg tttgctaaat tcataccttt gaattaagca 33780
cttcacagag caggttcagg aggcctgggg tatgcagatt tcaaccctct tggcctttgt 33840
ttccttgtct gtaaaatgtg gttagctggg atcagcttga gagctcggag gggagacgtg 33900
acttccccat ctaactctaa gtgacaaggc tgagactctc cagccctagg attctcatcc 33960
aaaaccctc gaggtcaga cctttggagc aggagtgtga ttctggccaa ccaccctctc 34020
tggtcccccag gcgccctctt cttgtggatg ttctggccaa gtttcaactc tgctctgctg 34080
agaagtcaa tcgaaaggaa gaatgccgtg ttcaacacct actatgctgt agcagtcagc 34140
gtggtgacag ccatctcagg gtcaccttg gtcaccccc aagggaagat cagcaaggtg 34200

ES 2 761 567 T3

agcagggcgc tgcccttggg cagcacttgg gtctaacagg actagcacac atatttatgc 34260
 ccctccccac ccaggggcca gcgtgggttg ggagagggca tgccgggttg tggagctgtg 34320
 cctgcctcta cagtggagct ctaggtagaa tgctgggttg tcacagtggg cctgggactc 34380
 aggagactgt ccagtgatca aaggctttct gggggtagtg attaaatcca tccatgctaa 34440
 catgaaacag acctcagttt gaacccatt tctgctagtt gctaaagtca gtcaccatga 34500
 gcgagagtca gcagcaacag actagactag aattagccag cctctctctt ccccccaaca 34560
 aatttcaaga atggaaccat cagaatcaga agtagagaag tatgtgacac tagccatgtg 34620
 gctctggtca agccacttca acgttttgag tctcagtggc ctcatctgta aagtgggaat 34680
 taagagatgg tgcatgtaaa gtgcttaacg gggagtaa at ggtaggcaaa cattagctgc 34740
 tgctattagt aaagagagac gatggtgtgt gtgagtcttg tgggcagaga tgggtgagag 34800
 gggagacaaa acaagttctc atgatgatgg ggggaaggggc tccagctggt ggtgtcggag 34860
 ggaagtctgg acagaccagt ggtggggctc ggggtgggag cactgggggg gctggagtgg 34920
 aaagaatgtg gccacagatg acagcttcac agcagaattc agtgctaaga ggaagtgagt 34980
 ggccatgagt tccatggtga cagaaagtct aagacacca gcaaggcagg agtgggtgtc 35040
 aactcagggg agcccagagg ctaatcctag gtgagagctg aggtgtcag ataagagcaa 35100
 ggcaaggctc cggttctgga gcagtgaagg acatagcaga gctatgacct aggaacaagg 35160
 ccagcttat tgaaactggg ccagtcaca cagggtggca caggcaccaa gtagccaata 35220
 ataataataa aaacaataac aatgatttgt gtctactggg catttattca tgttctatgc 35280
 cagacactgg gctaagagct ttatatgtgg aaactcattt aatccttaca ataaccttat 35340
 gaagaaggta catccaaaac ccattcttc taggccaggt gcagtggctc acacctgtaa 35400
 tcccaatatt ttgggaggct gaggcaagag gattggttga ggccaggagt tcaagaccag 35460
 ccagggcaac atagcaagac cctgtctcta aaaaataaaa caaaaacca ttcttccgc 35520
 tgcccaggga cacaccacta atgagtgtga tgggtgccta ggatgctgag cacctggact 35580
 tcccagctca ttccctaaat gctgcacaat cagggttaact gtgccctgag cctaagaggc 35640
 agtagtgagc tggcccatca tgtccactga tgaaggacac gtagcccaa cacaggggag 35700
 aagtggtttc aggatcagca aagcaggag gatgttacag ggttgccttg ttcccagcgt 35760
 gctggtcact tgcaagaaga tgggtttctc tctctacctt gcttccttta cccacacgct 35820
 atttctttgc agacttatgt gcacagtgcg gtgttggcag gaggcgtggc tgtgggtacc 35880
 tcgtgtcacc tgatcccttc tccgtggctt gccatggtgc tgggtcttgt ggctgggctg 35940
 atctccgtcg ggggagccaa gtacctgccg gtaagaaact agacaactaa cctcctctgc 36000
 tttggctgaa ggccagcagg acgctgggac ctgatgggcc actgtgcagt gcacagctgc 36060
 attaggcagg tgtcggcgca ttctcttatt ggcttcaacg cctagtgagg gatccatcct 36120

ggctcgggtg cgcatttggt aagatgctcg ggagcaggtg gcagaacca tttgagcttg 36180
 cttgggcatt ggggagaatt tgttatcagg ctactggggt gtcacagaac tcaaggacag 36240
 ggactggagt gttgtgggga gccccgaagc ccctgtttta cttctttctt tgcttttcct 36300
 gaatatctgc tttattctta ctctatagac atgcttcctc ctctttcacc ccacattgtg 36360
 ggggtgtagtc ttttgcttca agaaagcagc ctggtgggat gaatctcttg gcccgaatcc 36420
 caaattctct ggagaagggg ctctttgggt taacttggat aatgttgtct tcagctgggg 36480
 gtgggcacat cgtgcatatg tggctgctgc cggggaacca cgtggatgat gtgagaggag 36540
 cagcaccag aagaggaggt gctgggctga tgggtccaggt cgtgtccact tctgattgtt 36600
 taattcttct tctaagtga tggatctttc tccaatactc agcaaatacct gatcgttcca 36660
 gaatacttca ttatagccaa ttggttataa tgtgcttctc taagagaaat atttagggac 36720
 aacaaatctt catgggtttg aagacttgat ggaggaaaaa ggagtagatt ttcgaaggct 36780
 ggatttgat gaacaggggc tattcagggg gtgcattcca acctaaaatt aggaaaaact 36840
 ggctgggcgc agtggctcac gcgctttggg aggccgaggc gggcagatgg cctgaggtca 36900
 ggagttcaag accagcctgg ccaacatggt gaaacccatc tctactaaaa gtacaaaaat 36960
 tagccaggca tgggtggcggg cacctgtcat cttagcgact caggaggctg agacacgaga 37020
 atcacttgaa cctgggagac agagcttgca gtgagctgaa atcgtgccat ggcactccag 37080
 cctgggcgac agaacaagac tctgtcttaa aaaaaaaaaa agtggtttat atacagagtg 37140
 gaatattatt tagccataaa aagaatgaaa tcctgtcatt tgcagcaaca tggatggaac 37200
 tggaggtaat taaaaaataa aattaaataa ggaaaaacgt atcaatactt cgattaacca 37260
 aaaccagggc aaatctgatt ttcatctttg caaggggaac aaatttcttt tatctcctct 37320
 ggctttgaaa ccctgaaatg aaaggaggaa gggcagaaaa aagaacacat agcaagttat 37380
 catcagtctc agcgcccatc gcattccctg agcttgtttc cttgacttca tcaactggcag 37440
 gactattcaa aaatgattcg ctcattcatt catatattca ttcattcatc attccttcat 37500
 tcaacacata cgttttaaca ctcatcttgc ttttcaagct atagttagt gagcgaaatg 37560
 gatacacaca atacagtgtg agaacagcaa gagggcacat ctgagctagc ctgggatggg 37620
 tctggaaatg cttcctggag cagaggaaac ggttgacagc caagtgttga cagagaagta 37680
 gtattagcca ggcagagaca tggggaatgt attccaggca gaaggcacag tgtgtatgaa 37740
 agcttattgt taagaagagt gtgtggccca accaggaaac agacattcta aaggcatagg 37800
 gtccaccag gagcatggtg gaccagatc cctgaaagat gggaggtgct caggcacact 37860
 tcctgggcta gttgaggagt ctggatattt atttatattt ttatttattt atttatattt 37920
 ttattgagac agagtctcat tctgtcacc aggctggagt gcagtgggtc aatctcagct 37980

ES 2 761 567 T3

cactgcaacc tccacctcct ggggtcaagt gattctccta cctcagcctc ctgagtagct 38040
 gggattacag gtgccacca ccatgcctgg ctaattttcg tgtgtgtatg tattttgttg 38100
 ttgttgttgt tgttgttgtt gttgttgttg agacgggtgc tcgctctttt gcccaggctg 38160
 gagtgcagtg gcgccatctc agcttactgc aagctccgcc tcccgggttc acaccattct 38220
 cctgcctcag cctcctgagt agctgggtct acaggcgccc accaccacgc ccagctaatt 38280
 ttttgtgttt ttagtagaga oggggtttca ccatgttggc cctgctggtc ttgaactccc 38340
 gacttcaggt gatccacca tgtcggcctc ccaaagtgc gggattacag gcatgagcca 38400
 ccgtgccaa cctggatttt tattctgaag actaataggg attctaagga aggaaccagc 38460
 ctgattgaat ttgcatatgt gtccacatct gctggctcac ggctgtgtgg gaggctgagt 38520
 gatggggagg aaggattact gagtaggat ctgaagggtg ggcctcatgc tttctttcta 38580
 accagctgtg ttgtctttgg gatggtgctt aaatttgggc tagaccagtg ggtcttggtc 38640
 acccccagg ggacatctta caatgtctgg aggcgttctt ggttgacaca gtggggtgag 38700
 ggctgctact ggcagctcgt ggggagagac cagggatgct gcttaacatc ctacagtaca 38760
 cagggcagcc cccaccacaa ggaattatca gctgaaattg tgaacagtgt ctacactaga 38820
 cccttgctac tcatagtgtg gtccgtagac cagcagcatt ggcacacct gggaccttgt 38880
 tagaaatgct gttagacccc accccacatc cactaaagcc agctcttcat ttcaacaaac 38940
 tccccgatga tgtgagtga cattcaagtc tgagaagggc ttctttgagg tgagccttag 39000
 tgcccatccc cctttggtgg ccccgatag caagggtgtg tgaaaggggt gggtagggaa 39060
 tatgggtctc acctgccaat ctgcttataa taacacttgt ccacaggggt gttgtaaccg 39120
 agtgctgggg attcccaca gctccatcat gggctacaac ttcagcttgc tgggtctgct 39180
 tggagagatc atctacattg tgctgctggg gcttgatacc gtcggagccg gcaatggcat 39240
 gtgggtcact gggcttacct cccatccct taacactccc ctccaactca ggaagaaatg 39300
 tgtgcagagt ccttagctgg ggcgtgtgca ctcggggcca ggtgctcagt aggcttcggt 39360
 gaatatttgt tggctgattt attcagaaat tctgtccagc ccctaccttg gatggattta 39420
 tcacctctcc aggccacctc ttctttccaa atagggccac ctaggtatag accaaagaca 39480
 cgaaatcttt tgtgatccca caaacacaga gcagggtcaa taggcccaag ccaattgaga 39540
 ctgtgggttca ggtcgtgatg cagagctttg ctgtggacgt gctccactg cgtactagct 39600
 gggcatgtgg cttaaccttt ctcagcctca gtcgcccct tgtaaattga gataatgata 39660
 ctatctcccc tcacaggact gttgggatgc tactggattt aataagctaa tgcagggaca 39720
 tgctaagcac aaccatccc tgaggcccag agaggggtgg gccttggtg aggtctcact 39780
 gcgagggtgg aatgtgggcc tcagaccag aggtaggtcc tgtggcccct agacagtga 39840
 cagcaatggg cagtttgaca caccagagcc ctagccatta ctccctggat gttgtgtgaa 39900

ES 2 761 567 T3

tatttttctgg	acatggctta	tataaaatga	aaaagtgaat	tgggcacgat	acagggatag	39960
attttttagag	atgaactggg	agcatgatga	taatcatatt	cactgataac	atttactact	40020
gttattgact	gctttaaaag	tggtgggcat	tgtgctagaa	accattatat	gcattatctc	40080
cttgaattct	cacaaccgcc	tactgaggta	ttctcagact	ctaagaaatg	agatttaaga	40140
gaagttatct	gccaaggtc	actcggctgg	aacctggctg	taaaaatggc	tgaagcaggt	40200
gatgaggagc	tgatgcgttt	ggacgtgtct	cagagaaatc	atggaggcgc	tgcggttcct	40260
accggttctt	ggatgccttc	tacagagaca	accatagccc	caaattatag	ggatcacata	40320
tcagtgggtg	agacatcctt	gcttgggatg	aggaggggat	gagctgtgtg	aagcaaggcg	40380
cctctgtgat	gggttccagt	gatgtgtctg	ccactgtctt	aataactgtg	caattctaag	40440
cagaaccttt	cctgtctctg	ggcctgagag	ttcccctctg	aaagatgagg	acttgaccta	40500
gcaaggtcct	actcacatgc	ctgtagagaa	caggcagggg	aagttagaaa	aaaaaaaaag	40560
ccagtgaagg	aaggagctc	ttcagcttgc	acccatcatc	acagtgcagg	gacctcaggct	40620
cagtgttgcc	agatccaatg	acttctcaag	agctcaaaat	ctagagtttt	gcatgtgtctc	40680
tccaagtac	tggcagaaaa	ttcaagattg	ttagtaaacac	tgtgtggcta	aattctgctt	40740
gtgggctgcc	tagattccca	attctgtgat	tctgtggttc	tctggaagca	ttggttctcc	40800
acagcacctg	catcacttgg	aaacttgtta	gaaatgcaag	ccctacctac	ggccccaccc	40860
cagacctacc	cagttagaaa	tctgggggtg	ggacctatca	gtccatgttt	gaacaagccc	40920
cacaagtgtt	ctcttgcaag	ctcaagtttt	agaaccactg	acctatagcc	aaaaaagaaa	40980
aagccaatca	gtggttttct	ggtaaaggat	taacttaaca	aactggcttt	ccaagaaaat	41040
aaagccttga	ttggtagcac	ttgcaatttc	tatggtacaa	acgcttcccg	catgactgag	41100
ttcaagctgt	caaggagaca	tcactataca	tggacttggg	aagagatgag	aacaatcagc	41160
ccactgagcc	tatgggaact	ggctccagca	catccctgca	agtcaactct	catcaggggtg	41220
agtgagttga	ggaccaagaa	gcagttatcc	tcttgccttt	gcaggacca	ggcaaaggga	41280
agggcatagt	gacagtgatg	atctctcttc	cggaaagtctt	tggtttgctg	agagtaaaag	41340
gcgtgggctt	caccagtggg	gaagccagtc	atgcagcctt	agtcttggtg	ctgaaactct	41400
ctaaatctca	gttttctatc	tgtaaaatgg	gaaaataaga	cctatgtcac	agggttgctg	41460
tgcagattta	gcaacagaac	atagccccgt	tctttatgat	gactgatgct	gcatccgtat	41520
gaggacatct	ctatgtaatg	gaaagatgga	gagaggatta	agcgcaaagt	cacaacactt	41580
aatgggaact	gtggattagc	tacttggtgg	cattgggcaa	gtcagttgac	tttgcattaa	41640
ttccacaaac	aatatttccc	aatttcttat	tcagatgagc	atatgtgatt	gagtcagatg	41700
ctgtgatcag	aaccaggatg	gagcatttcc	cacaaactgt	gggattttta	agtaatggga	41760

ES 2 761 567 T3

aggcacactg aaatggcact gaatcatgca gttgcagata ctctttttca attctcagtc 41820
 ctttgattac gtcagggaga aaagaaagtc ccacttggc ctgagaatct ctgcaccctt 41880
 ctagctcttg ttaaccactc ttttgaatag cagagaaaac ctcagactgc catatctggg 41940
 agagatttta gcaacatttt gttttcattg tatctctttt tacagctacc tcccatttcc 42000
 cttctatttc aagctagtaa ctcagttttc ttttaaattc aattatttaa atgtaaaaat 42060
 aagtctattt ggagaaaaaa aattttaata gcatctctgg aatgccagta tggctaaatt 42120
 catgaatgtt gtctctcaat gctgaaatct gggaagcatc tggccaagct ttgtggacag 42180
 gcctgcctag tttgaatccc aagagccacc cagtccaagc caaaaacat tggaattctt 42240
 gggtcacttc cctaacctga acttgccctc tgtgaaatag ggacactaat agctcactca 42300
 cagggctgct gtgaggacat gtgttgagct gagggctctg ccaggggaga ccctgtgcag 42360
 ggagactgtt atcatggtga tggatttctg cttcattcat ttctttttcc agacagcatc 42420
 atatagaatg agttgtgggg tggcagtcag cagggttggg tttatcctct attctgccac 42480
 ttattactta aaaaaacccc aaaaaaccca acttatatag tataagctat atccagaaaa 42540
 gtgcaaatat catacaagta ccatttgatg aatcttctga tatccccaca taaccaacac 42600
 ccagaacctc ttcttgtctc attocaggat aaccactaac ctgacttcta acagcatcag 42660
 tcagttttgt ctgtttttgt acattatata tgtgatggtt tgaatgtgtc ccccaaattt 42720
 catgtgctgg aaacttaatc cttcaattca tatgttgatg gtttttggag gaagggcctt 42780
 tgggaagtaa ttaggattag ataaggatcat ggggtgaggt atgatggcac tggtgactta 42840
 taagaagaga aagagaaatc tgagctggca tgctcttgcc ctctcactgt gtgatgactt 42900
 ctccatgtca tgatgcagca agaaggccct caccagatgg tggcaccatg cttttggact 42960
 tcccagcctc tagaactgtg agctaaatca atttattttc tttataatca ccagtttga 43020
 tattttgtca tagcaacaga atatggacaa agaaagaaaa ttaatgcaag aagtagagtt 43080
 tttactgtaa cagattcctg aaaatgtgga agtggtttg gaactgggtg atgggaatag 43140
 gttggaagag ttttgaggag caggctagaa aaagcctgta ttgtcaagaa tggagcatta 43200
 tgccaggcac ggtgtctcag gcttataatc ccagcacttt gggaggccaa agcaggtgga 43260
 tcacctgagg tcaggagtgc gagaccagcc tagctaacat ggtgaaacgc tgtttctacc 43320
 aaaaatacaa aaaattagct gggcgtggtg gcgcacacct gtaatctcag ctactcagga 43380
 ggctgaagca ggagaatcac ttgaaccag gaggcagagg ttgcagtga ctgagatcgt 43440
 gctattgcac tccagcttg gcaacaagag caaaactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaag 43500
 aaagaaaaag aatggagcat taaagacagt tctgcagttc tggtaggggc ttaaaggaag 43560
 accccagaac tagggaaagt ctggaacttc ttaatggtta ctgaagtcgt tgagatcaga 43620
 gtgctgatag aaatatggct ggtaaaggcc attctgatga ggtctcagat agaactgaag 43680

aaccacgtgt tggaaactgg agcaaaggtc atccttttta taaagaagca aagatccttag 43740
ctgaactttt tctgtgccag agtcatttat ggaaggcaga aaatctgtag gtcagccatg 43800
ttgtagggaa tgaaagaaca ttttcagctg agaacactga gagtgtgaca caactaccga 43860
ctgataagaa aactagtaca cataaattag ccaggcgtgg tgggtggcgc ctgtattccc 43920
agctacctgg gaggtgagg caggagaatg gcatgaaccg gggaggcaga gcttgcaagt 43980
agccaagatc gcgccactgc actccagcct gggcgacaga gcaaaaactcc gtctcaaaaa 44040
gaaaaaaaaa aggaagaaag aaaattagta cacatagaac aaagccagag gctgttcatt 44100
aggacaaggg agaaaaactc caaagccatt tcagagatct tcaagactgc ccctcccatt 44160
actggcccag agctctaaga gggcagaatg gtttggaatg accagctgct gccaggggct 44220
gccttggggtc tctgctcccc acatttctgg tgcagcattc ctgagccatc ccagctgtgg 44280
ttcaggtggc cacaggtgtg atgtggaagg taaaagtcac aaaccttggc agcatacaca 44340
tggcactaat tttgcaggtg tgcagaatgc aaaagctgag ggggcatgcc ttcttccacc 44400
tacatttcaa aggggtgctgt gaacagccac ccagagagc ccctagtaga gcagggtcta 44460
gtggagctac aagggtgggg ccaccgcca gacccagaa tggtagagct atcatagtgc 44520
aatgccagct tgggagaact gcaggcatga gactccaacc tgtgcgaagt gcaacatggg 44580
cagaacccag caaaaaccaca ggggcagagc tccccgaagc ttcgggggtc caaattccat 44640
agtgtgtcca ggaggtggca cacagagtaa aagatcattc tgaaggttta aggtttaatg 44700
ttgttttcta tgttgggttt tgtactttcc tggaaccagt tacccttttt cccttgctc 44760
tttttccttt tagaatggga atgtctgtcc tatgcctgtt ccactgttgt attttggaag 44820
tcaataactt gttttgactt tacaggctta cagccagagg gaatctcca tagaatgaat 44880
tgtaccttaa gtctcaccac catctgattt agatgagacc atggactttg gaattttgag 44940
ttggtgctgg aacaagttaa gactttgggg gttgtctaag tgtggtgttt catgcctgta 45000
atcccagtga tttgggaggt tgaggtggga ggattgcttg agcccaggag ctcaagacca 45060
gcctgggcaa catagtgaga cctgtctcta caaaaaataa aaataaaaaa attagccagg 45120
tattgtggca tatacctgta attctagcta ctcaggaggc tgaggtgaga ggatcacttg 45180
agcccaggag tttgaggctg cagtgagcta tggctgtgcc actgcattcc agccagggca 45240
acagagtgag actctgtctc tacaaataaa attaaataaa cttagctgga tatggtggca 45300
cacatctgta gtcctagcta ctcaggaggc tgagacagga ggattacttg agccaaggag 45360
tttgaggctg cagtgagcta tgatcatgcc actgcattcc agcctggatg atagagcaaa 45420
atcccatctc taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacttt agtgctattg 45480
gaatgaattt tgcagtgaag aaggacatgc attttggggg ctggggcagg atgctgtggt 45540

ES 2 761 567 T3

ttgaatgcat ccctcaaatt tcatgtgttg gaaacttaat ctccaaattc atatgttgat 45600
 gaaattggag gtgaagcctt tgggaggtaa ctaggattag ataaagtcag cagggtgggg 45660
 cccctatgat gagactggtg gcttacaaga ggaagagaga actgagctga catgctcttg 45720
 ccctcttgcc atgtgatacc ctctgccatg taatggcagg cacagcaaga aggtcctcaa 45780
 cagatgccag cagcatgttc ttggacttcc cagcctccag aaccatgagc tatatatact 45840
 tattttacaa attaccatt ctgtgttatt ctgttatagc aatagaaaat gaactgagat 45900
 aatatacatg gaatcataca gtaagtctgt gcttttgtat gcttctttta ctcaacattg 45960
 tagttgtgag attcatccag gttgttaagc attgctgtac cctttttcca ctgggatata 46020
 gtgttctgtc atgcttgggt cttaatttat aaaggtgact gagtggcatt ttcttccagt 46080
 attattggaa ggaaagtfff gttgttcaca gttcccctgt aaacaagagg cagaacacgt 46140
 catgcagggc cacacaaaac tgtatcatcc agggaccagg cagcagaaag agagggggaa 46200
 ctgggactat gcctttatga aaaagagtgg tgggagagta actgggtgag ggcatccact 46260
 aatgggcagg aagtgaaaac acatatgtta gaattttag ctgaggggtt tataatatga 46320
 gtttcctatg cctgagaaag ctgacttgca agaaaatgag ataaacaact ttggccatta 46380
 gtgtggccct gtcataaatg aatgccagat aggcaaatag agaataaag aaaagatagt 46440
 tggaacaagt gttccattgt gtgaatgcag cagaatttat ttatccatta ttgaggagga 46500
 tttgggtagt ttccagtttg gagctattat gaatattcta gtattgctcc tatgaacatt 46560
 ctagcacttt ttttttggga gcacacgaat gcacttctgt tgattatatg cctagaagtg 46620
 aaattgttga attatacagt attcacacag tcagctttag tggctactgc taaacaattt 46680
 tctctagtag tttgcgcaa tctaataacc agtagtgtat agaagctcct tttactccac 46740
 attttgccaa cacttggtgt tttccttctt tttgattagt catttagcaa tcaaacctat 46800
 tgtttacatt ttgatatctc caataactaa ctaaattggag cacttttaatt atgctttttg 46860
 gacagttgaa tatcttttct tgtgaaatgt ctattcaagt tagtttgccc attttctatt 46920
 gtggtgttct gtcttttctt tattgatttg taggaattcc ttacgtatcc tggatatgaa 46980
 tcccactttg tgcgttacct ttttccttct ttttttctt ttgaaacaga gtctccttct 47040
 gtcaccagg ctggaatgca gtggcgctat ctacgccac tacaacctct gcctcccagc 47100
 ttcaagcaat tctcatactt catcctcctg agtagcttag attacaggcg catgccacca 47160
 tgcccagcta acttctgtat agacaaaata atttttggta gagacagggt tttgccatgt 47220
 tggacaggct gatcttggac tcctggcctc aactttggcc caccttggcc tcccaaagtg 47280
 ccaggattac aggtgtgagc caccatgccc agcccacctt ttactttctt aatggtgtct 47340
 tttgaacaag agaggttctt aattttaata tagcccaatt tatcattgtt ccctttatgt 47400
 ttagttcttt tatgtccttt ttaagaattt ttgcagccag cgcggtggct cacacctgta 47460

ES 2 761 567 T3

atcccagcac tttgggaggc tgaggctggc ggatcacaag gtcaagagat cgagatcatc 47520
 ctggccaaca tggatgaagc ctgtgcctac taaaaatata aaaaattagc tgggcgttgt 47580
 ggctcttgcc tgtagtctca gctactcggg aggctgagat cacgccactg cactccagcc 47640
 tggtgacaca gcaagactcc atctcaaaaa aaaatTTTTT ttgcaaggtc atgcatatgt 47700
 ccccttgatt ttttctctaa aaatcactta ttattagatc aatgaattga gtaattgact 47760
 acatTTTTca gtcattcaac aaatatttcc ctgaggTTTT gataacctga actgtgtttg 47820
 gagctgggga ggaagcaaac tattgaagat atacaaagat ggcaaagatg agggcctgga 47880
 gcttgccaca cggaaggggg gatggctgcc tgaatggttg ggcaaggtagt tgttgacatc 47940
 tgcactccct acatgagcag cagggtggca actctTTTTa tctTTTTaat ttatttttct 48000
 tttctttctt tctttttttt tttttgagat ggagtctcgc tgtgttgccc aggctggagt 48060
 gcagtggcgt gatctcagct cactgcaaac tccacctccc aggttcacgc cgttctcctg 48120
 cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcgcctgccca ccactcccg ctaatgtttt 48180
 gtatttttag tagagaaggg gtttctactgt gttagccagg atggtctcca tctcctgacc 48240
 tcatgatctg cccgcctcgg cctcccaaag tgtggggatt acagggtgtga gccaccacac 48300
 ccggccttaa tttatttttc tagtctgcag gtaattcttt ttaattctct ccactctcct 48360
 atgatcttat gaggtaggga ctgtcattat ttctccact ttataatgaa caatcagtaa 48420
 agacagggaa gataaccaa tgacatacaa ggtgggggtcc acccatgag gctgcaggct 48480
 tggagctttg ctttgtctta aaaatgagaa catgagctgc ccactcgtt agacaagaaa 48540
 caggaaaggc ttaaaaaact ggcttggtat gtacaactat ccgtggggct gcagtgaacg 48600
 ggctggcagt gccaggtgc aggtgaacc ctgggacaat cacattcagc atccaagggc 48660
 cccgtaata gcttaatgtt tgaattgaac ccctgggggt gccttgaagg agagaggtcg 48720
 tggagtatg ttcaaggggt agggatgggc aggggagatg ggtctgaaag ccaagctcta 48780
 cccacccac cttgccccaa gagaaataga acctcatct ttaattgcct aacgagaaaa 48840
 ctggggctgg ccagatgtgg tggctcatgt ctgtaatccc agcactttgg gaggccgagg 48900
 cgggcagatc acttgaggtc aggagttcga gatcacctg gtcaacatgg tgaaaccccg 48960
 tctctattaa taatacaaaa attatccagg tatggtggcg catgcctgta gtcccagcta 49020
 cttgaggcac aagaatcgct tgaacctggg ggacagaggt tgcaagtgagc cgaccactgc 49080
 actccagtct ggacgacaga gtgagactcc atctcacaaa caaaaacaga aaaaaaaaaa 49140
 aaaaaagag agagagagaa aactggaggc tctgagaggt tgagggactt gccagggtc 49200
 ttgcagctag taagtacag agctgggact tgagcttggg tttctgact cctggtctgg 49260
 ttcattatcc atgaggtgct gggaactaaa ataagccaca atcttggaa ctccgtcgcc 49320

ES 2 761 567 T3

tccctccctc ccacatgtct gcgtggcttt ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc 49380
 agggagagga cccttgtttt cctcatggcc cttcctggca atggcactac tgacaccgac 49440
 agtccttttt gtccctgatg acctctgctg cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg 49500
 tcatttctag gattggcttc caggtcctcc tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg 49560
 tgatagctct cacgtctggt ctctgacag gtcagtgtga ggccacctt cttccaccat 49620
 tgccaggaca cagcaccac gtccagagcg caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg 49680
 ccccatctcc ttccctgagg atcacataat ttcagaattg gaaaggttct tagaggtcac 49740
 ctgctgctaa tgtggactgt gaggccaggg cagggaaggg acatccctga gggtataagt 49800
 aggggtgagt gcaacgttgc agacttttga acccagggct ggtgatcaca ctgagttttg 49860
 cacagaagcc cgagaaaatc cttacacca aaagcctacc ttttatttct gaggacaccc 49920
 ataatactat tttattcaac agatatttat tcaatatcca ctatgagcca ggcactgggg 49980
 acacagcagt gagcaaaaca aattccctga ccccatggaa ttgaccttct agtgggggaa 50040
 ggtatttagca ataaatagac aaataagtgt ctactacgcc agatgggaag aagtggctgt 50100
 gaagacagag caaactagag aaacatagag tcaatgtggg atgggggtgt cttttagggg 50160
 ggtggtcagg gaaagcttat ctgagtagtt agcttttaag cagagacccc aatgaagagg 50220
 agggagatat gcgatgcatt tagttagggg aagaacattc catgaaaata ggatagcaag 50280
 tgcaaaggcc ctgagacagc agcatgcttt gtgtgttgag ggaacagtaa ggagaccagt 50340
 gtggttggtg tgaatggagt gagaaggagc agcaggggtt gagggcagaa tggtagtgag 50400
 gagcaggccc ttataaaaaga tgggaagcca ctggagatct ttcaacaaag gggaaaagta 50460
 tgtttctggt cttgcaataa aatagaacag caaaaaatct aggggagttg ctaattagcc 50520
 agttttactt atatgccagg tgaaaatatg tggctaggtg cagtggctca tacctgtaat 50580
 tgcagcagtt tgggagaccg aagtgggcag atcatctgag atcaggattc aagaccagca 50640
 tggccaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaattaaa aaataagcca ggcgtggtgt 50700
 tggatcccag ctacttggga ggctgaggca gtagaattgc ttgaaccgag gaggcagagg 50760
 ttgcagtgag ccgagactct gtctaaaaaa aaagaaaaaa agaaaataca cattcaggcc 50820
 aggtgcagtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggctgagaca ggtagatcac 50880
 ttgaggtcag gagttcgaga ccagcctgac caacatggca aaacctgtc tctaccagaa 50940
 atacaaaaat tagccaggcg tggtagcgtg tgcctgtagt cccagctact ggggaggctg 51000
 aagtagggga atggcttgac ccagggaggt ggaggttata gtgagtcgag gttgcaccac 51060
 tgccctccag cctaggtgac agagtgagac tgtctcaaaa aaaaaagaaa gaaaatatac 51120
 attccatcca gaactgttca cttttattct acaagcaaac atcttttatt ggtagacac 51180
 ccatatatgt gtccctaagc aggaggtgaa tgccaaataa gagacaaatg gcgtaagaca 51240

ctatgagttg tgtgacgttg ggcatgtcac tttactccct ctgagccttg gttagcttct 51300
 ctgtaaaatg aaaggattat ggtaactaag ctggcttcct tccagcttta acaaactgta 51360
 tggaggtact ttttgaggtt acctgggtaa tttttgagtg tgagattggc tagaattgct 51420
 ttaatatacc atgtctggcc ttagcttttt gcagagtctt tgtgaagaag cagaggcgga 51480
 gtagcgtaa ttccgtaagt taacgttcag ttcgtggcag ctggcaatcc aaccctggga 51540
 aaggctgccg gatttagcaa aaatgcaagg tgtctgtttt taaatttgaa atgaattggg 51600
 tatcctgcat tttatttggc aaccctgtcc tgggactcac actattcact gttatcactg 51660
 gtatgttcaa agtgggtgctg acttgccctc tgtcttgcaa agtaccagga ggtcttttct 51720
 tattcttcac tggagtcaaa aaagagaata gaggaaaaga caatcatatt gttcctttaa 51780
 gagttaagac caacaagttt tcttctttac atgttggttt tgacatgagc aaactggtga 51840
 ttaaaaacaa cttgggtggc tcatacttgt aatcccagca ccttgggaag ctgaggtggg 51900
 agaatagctt gaggccagga gttcaagcca gggcaacata gtgagacccc atctctacaa 51960
 aagatacaaa aattagccag gcgtggtggt acacctgtag tcccagctgc tctggaggct 52020
 gagatgggag gatcagttga gcttgggagg cagaagttgc agtgagctga gatcatgcca 52080
 ctgcactcca gcctggacaa cagagcaaga ccctgtctca aaaaaggaaa caaaacaact 52140
 tggacaatgg aagggggaaa aagttcctca agcagccaaa attgcaccaa atggactccc 52200
 agaagacaag catttaattt gttaattgag ccctctatgg gcctgtctgt atttatttaa 52260
 gaaacaatcc tatcaagcat agttattggg tttctcagcc caggtagatt agaaatagca 52320
 gattagaggt gggctaggtt tctagaggta aagtacacca gcagaagtta gaagtgaag 52380
 caaagagcct aacagaggaa gagaaattct ttttttttcc tttttttaga cgcagttttg 52440
 ctcttggtgc ccaggctgga gtgcaatggc gctatctcgg ctactacaa cctcagcctc 52500
 ctgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccagtag ctgggattac aggcattgcac 52560
 caccacaccc ggctaatttt gtatttttag tagagacagg gtttctccat gttggtcatg 52620
 ctggtctcga actcctgacc tcaggtgatc cggccacctt ggcctcccaa agtgctggga 52680
 ttacagggat aagccactgc gaccggccga caaattctta aaactggaca caagaacaca 52740
 aaacgcttgg gctgctgaga gattagaaca acaaccctcc acagctacac accttttcca 52800
 cgttatatgg cacgttataa gtgggtgttc ctagtgatgg ttctgatttt ttttaaaaaa 52860
 agtctaaata tgtttaatgt tgtctcagaa gacaaaatat attttagaca gatattcctc 52920
 agtgatgagt aagcctcagc tatctgaaa attcatgcag gcgccagaga tcgttactga 52980
 gtaattcaag ctaactgcgt catgctggtt gtaccctgca tgccaatatc agctaaaagc 53040
 agcaccacga aagggaata cgaatctcac taagcactcg ccattcttg ttaacgacac 53100

tggaaactgat catccttaat aatacacaga taaatctatc aggagcattt ccttgcttcc 53160
 tgtgaaagga agcactcatt ccatgtgtcc tgtgaaattc atccaacttc aggaagctgg 53220
 aggaatacat atggccaagc tatctgggca gagagtagac agggaatgga ggttggggcac 53280
 agtggctcac acctgtaatc gcagccattt agaaggcaaa ggcgggcaga tcacttgagc 53340
 tcaggtgttc aagaccagcc tgggcaacat ggctaagtcc tgtctctgca aaaaatacca 53400
 aaaactgagc tggatatggt agcacacacc tgtggtccca gctacttggg aggctgaggt 53460
 gggagggttg cttgaccccc ggagtttgag gctgcaatga gctgtgattg tgccactgca 53520
 ctccagcctg gataacagaa tgagactctg tccccaaaat aaaaaataaa atcaaagaca 53580
 cttaaaaaga tggggaaaag gaaggacagg cacttaagca agttataagc tactttccta 53640
 actacacaag tggaatctta agctgaggtt cccaggagtt gactggagcc agagaagaca 53700
 gacctatagg agcacccaat tggagtcacc ctccatagta gcccatatgt cttacatgga 53760
 tcagctttcg tggggccctt ttactccatc tggggaaggg cgtcagatct gtggctctca 53820
 tgtactgtc agtacactgc cattcccagt tctttttttc aaaaaaaaaa aaaaaatgtc 53880
 tacagaatcg gccaggtgtg gtggctcatg cctgtaatac tagcactttg gaaggctgag 53940
 gtgggtggat cacctgaggt cgggagttcg agaccagcct ggccaacatg gtgaaactcc 54000
 atcttacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa attagctgga tgtggtggca ggcgcctata 54060
 atctcagcta cttgggaggc tgaggcagga taatcgcttg aacctgggag gcagaggctg 54120
 cagtgagccg agatcacgcc attgtactcc agcctgggag atagagtgag actctgtctc 54180
 aaaataaata aaataaaata aaataaaata aaataaaata ggctacagaa ttaagctggt 54240
 ccaggaatga cagggttcc atttatttgt ctttcaattg tgggagaaaa aggatttctg 54300
 ttgagatact gtcgttttga cacacaatat ttcgattaat cttgagatta aaaatcctgt 54360
 gctccaaatc ttttaacatt aaattatgca tttaaacagg tttgctccta aatcttaaaa 54420
 tatggaaagc acctcatgag gctaaatatt ttgatgacca agttttctgg aaggtaagat 54480
 tttcaccta ttaacgtgat agattttgag tgcatgaact taaaaacata cctgagtata 54540
 tatgttgact tgctgtttat gagtaaaaca aaaacaaaaa tggagtaagg agcattgcag 54600
 gaggaactag aggagaaaca aatccatgat atgcatgtgt gtgggggagg gtggcgggga 54660
 ggtggtaaag gtcaccattt ccctgatacc tcaaattcat tcagagtcag ggatgagaca 54720
 gctttcactg gccacacttc ccctccccct atctgcagtc ctcagcgtag ccaaatagtc 54780
 tgacatgcgg gtgacagaac cccacaatgc aaaagctgga agaaacctca agccttgag 54840
 tccaaccct tttttgacag atgctaagag tggagacatg acttatcaag atcttacaac 54900
 tggctgggca cgggtggctca cgctgtgat cccagcactt tgggaggctg aggtggggcg 54960
 atcacctgag gccaggagtt cgagaccagc ctggccaacg tgcgaaacc ccatctctac 55020

taaaaataca aaagttagct ggggtgtggtg gcacatgcct gtaatcccag ttactcagga 55080
 ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctgg gaagcgaagt ttgcagtgat ctgagatcat 55140
 gccactgcac tccagcctgg gtgacagagc gagactttgc ctcaaaaaca aaacaaaaca 55200
 attgtacata tttaaagtgt tgtaaccaag tgagttacag agaaacacca cactttgagc 55260
 ctaattcagg agtcctttat tagccggcga cctagagacg actagtgtc aaaattctct 55320
 cggcccaaaa gaaggggcta gattttcttt tataccttgg tttagaaagg ggagcgggaa 55380
 ttgagctgaa gcaatcttac agaagtaaaa caggcaaaaa agttaaaaag acaaatggtt 55440
 acaggaaaac aaacagttcc aggtgcagga gctttaaaagc catcacaagg tgacaggtgc 55500
 gggggctctg ggtgctatct gccggacaca aacgcagggg cactagagta ctatcacccg 55560
 ggcaaattcc tgggaactgc ggacacagct tgccacagta cttatcagc taattgcact 55620
 ctttgatgtg ctgggagtca gcttgcacaa gttaagtcct tgaggaagg ggtgggtaag 55680
 gagcccttaa cgtcttgcaa atgaaggagc cgaatggaat ccctccggct ttcttagcta 55740
 agagagagtc aatcaagtta atacaagtta gggatcacaa aaagtatata atttgatata 55800
 ttttaacgta tttatacact gaagagacca tcaccaccat caagacaagg agcacaccca 55860
 tcacttccac acacttcctc ctgctccttt gaaattcctc cctccctacc cacctggtcc 55920
 cacccaaagg caaccactga actactttct gtcactaagg tttgcatttt ctgtaatttt 55980
 tttgtttgag acagggctc actccgccac ccacaccgta atgcagtggc accatcatgg 56040
 ctactgtag cctcaacctc cccaggtca ggagatcctc cccctcagc ctctgagta 56100
 gctaggacca caggtgtagg ccaccatggc aggctaattt ttgtattttt ttgtagagat 56160
 ggggtttcac cgtattacct aggtggtct cgaactcatg ggttcaagca atcctcctgc 56220
 cttggcctct caaagtgtg ggattatagg catgagccac tgtgccagc cctctgtaat 56280
 gttacacaaa gggaatcatg cagcacgtac tgcccttggc ctggcttctt ttgctcagca 56340
 tgattattct gagaatcatc cgtgttggtg cgtgtaactg acttcatcag cttctctctg 56400
 cagctgtcag ctcttggtt ctccaacag ccaatctctc tttatccct gcaagtgttc 56460
 ttgcctattt agcagaatca aggtactcta tcgaaaagac tcgaaaatt ggtttaatct 56520
 attcattcat tcctcaggtt tttatcgaat aactattcta taccaagtac tatgctaata 56580
 aaccaaggac agcacaaaaca ggagaaatct ccagctcagt cacttgagtt gcaataaata 56640
 tttgctggat aggtcaggtg cagtggctca cacttgtaat cccagcactt tggggattac 56700
 tgagacggga ggatctcttg agcccaggag gccaaaggctg cagagaacca tgatcatgcc 56760
 actgcactcc agcctgggtg acagagtgg atcctgtctc tgaaaaaaaa tatttgctgg 56820
 ataaattaag gaaatctgac gaaccccatc agtagccatt gcagcaacag gtaaaactaga 56880

acgagtgatga atttgaatg aggaacccg atgttggcca tcattctgta atgtcatgta 56940
 ttatgtaatg tattatatat taatgtatgt attatgtagg caagttcctt gacctctctc 57000
 actggttaaca taagagtagt aatctttgtg ctacttcact gggttatattt aaagatcaag 57060
 tgaggtaata atgtctgtaa caacattctg taaaatgcaa accgccacat gaatgtgaaa 57120
 gtttattact agggatttag ccaaccacaa gggaatgtgt gagcataaga gctatcatat 57180
 tgcaagccta cagtttctga ttttgtgcta ggtgcttttc cacattacct gattttatcc 57240
 tcacaacagc cctgcataaa agtaagtatg tcgccaggt gcggtggctc atgcctataa 57300
 tcccagcact ttgggagccc gaggtgggca aatcacttga gatcaggagt ttgaaaccag 57360
 cctggtcaac gtggtgcaac cctgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaat tagacaggcg 57420
 tgggtggtgga tgcctgtaat ccagctact tgggaagctg aggcaggaga atggcttgag 57480
 cccgggagat ggagattgca gtgagatgag attgcgccac tgcactccag cctgggtgac 57540
 agagcaaggc tatgtctcaa aagagaaaaa aaaagtaagt atctcagtct tgaagatgat 57600
 gaaatggagg cctagagaga ttaagtaact tgcccaaat gacagaacta atgcatagaa 57660
 aagaagaaat gtgatgtctt ttggctccaa agacacccca catatgcgtt gggtacagtt 57720
 actagagaaa agttattcca cccccacccc acccccagaa atcttctgac ttgttttctc 57780
 gcagttgagt aggaccattt attcggcagt gtaccattct cagcttgagc ttgaaagcca 57840
 aatatccatt aaagaggcaa ggatgcaaac ttgctaagct gataaatcca ggggtgattt 57900
 tttttttttt tgcaaaccat ccaacaagac attttaataa ctcatgaat ttcatagaac 57960
 tgactgccag gattggaaaag acattaaagc cagctcagcc actgcctcgc tggttggcca 58020
 gaccaogcct ggcaattctg ggaggagca ctcaccaccc cccaagggca cccatctcat 58080
 cctccgaagg tttatgaaaa tgcactcatc atttgctaatt tcattccact acgtgtatta 58140
 cctaatttgt gacacgatgt gaagtaccag agagataatt ctataataaaa tatagttatg 58200
 ggtctcaagg agccagatat gctaattctc tctcctcctg cagtttacag tggctctcac 58260
 cagatactta ttacaaaaa ttcagtttat tatttatttt tttgagacag agtcttgctc 58320
 tatagctcag gctagagtgt aatggtgtga tctcggtcct cttcaacctc tgcctcccag 58380
 gttcaagtga ttctcctgcc tcaacctccc aagtagctgg gactacaggc acctgccacc 58440
 acggctaatt tttggagttt tagtagagac agggtttcac cacgttggcc aggctggcct 58500
 cgaactcctg acctcaggtg atctgccac atcagcctcc caaatggtg ggattacagg 58560
 cgtgagccac catgcccggc caaaacttca gtttataaca caatctttca cgtgtcttct 58620
 gctttcatta aaagaataga cagttccctt ctttatttca gtttaataaa ccatggattt 58680
 tatttcatgc tttgcaaac acaagggtc actgacatgc acttcttaaa ctaattctgg 58740
 ctggtgcct gtaattccag cactttggga ggctgaggcc gacagatcac ttcaagtcag 58800

ES 2 761 567 T3

gagttcaaga ccagcctggc caatatggtg aaaccacgtc tctacaaaa atataaaaa 58860
 ttagccaggt gtggtggtgc gtgactataa tcccagctac tcaggggcct gaggcagaaa 58920
 aatcacttga acccgggagg cggagggttac agtgagctga gatcgcgcca ctgcactcca 58980
 gcctggggcg cagagtgaga ctctgtctca aaaaataaat aaatacaaat aatgtaaaat 59040
 acgaaacaag caatcctggc agtagctgct ggaatgagag gagggagagg tcatagggag 59100
 gtcggggaca atggagcatg gagttgtgtt ggatttggct aagcagcagg aagtgcaagg 59160
 cattccaagc aagaggaggg gggcaggttg ggagcatctg caagaacaga agcagcatga 59220
 gcaacctggc tcggcagtgt gtgaaaaggc tgaaagggtg ctagagccac ttcaatttca 59280
 tccttcaggc aaatgggaaa ttcccaaagg tttgagtggg gaagcaatgc ctacaatgaa 59340
 agtttgagag tgaagcagag tgatcgaatt aagcatgtag gccgagttct gaaataactg 59400
 caatgtgctg aagatcatcc attggcttct gaatgagtat ttgcagttta ttttttaaaa 59460
 tgattttatt gccagaag ataaacacta ctgttttggg acaaaaacat acaaaaatgt 59520
 gttgagtccc tcttgctgtt ttacgcgaag ttttaaaaat ctactcttgt cacagtggta 59580
 tcaccctac ttctgatttc aaataaatgt tctagagaca cagtaagggc ccaacaaacg 59640
 cttgttcaac aacacaagga gagccagctt ttaaagtagg aaaacaggcc gggcgccgtg 59700
 gctcacacct gtaatcccaa cactttggga ggctgaggtg ggcagatcac ttgaggtcag 59760
 gagttcaaga acagcttggc caacatggtg aaaccctgtc tctactaaaa acacaaacat 59820
 tagccaggcg tggtggtgca caccagtagt cccagctatt caggaggctg aggcaggaaa 59880
 atggcttgaa ctggggaggc agtgggtgca gtgagccgag atcgtgccac tgcactccag 59940
 cctgggggac agagggagac tccatctcaa aataaaacaa aacaaaacca aatcatacaa 60000
 aaacattagc tgggtgtggt ggtgcatacc tgtaatccca gctacttggg aagctgaggc 60060
 agaattactt gaacccctgg ggggaggttg cagtgagctg agatcttgcc actacactcc 60120
 agcctgggca acagagttag gagactctgt ctcaaaaaat atatatatta aaaaaaagaa 60180
 aaaaaaaagt aaactaggaa aacacatcag cagcctgcc aacagactccc ctagcctcgg 60240
 tgagggccag tgttctggga ggcagatctg aattctagtc ctagttcacc cactggcagg 60300
 ctggtgccct tgggcaggtc gcttctctgg ggctcagttt cttcctctat aaaatgagat 60360
 caaatcccat gttctaagag tttgtgctct ggagtcagac agatctgggt tctaccactg 60420
 ccagctctgt gatctttag cttcagctct gtcactctgac atggagataa cagtaactgt 60480
 ctactgtgt tgtaggggt taaaggagat aatgtatgtg aaatgttagc aaacaagtgt 60540
 tagctaccct gatttccggt ttcagagttc tgtggtccca gtttatgcc catgcagtga 60600
 cgttgtatgg taggctgtgg tgtggcacca cttcagaact cagcgcatgc acagcttgca 60660

gaagagaagg ccagaggaga cctaagaagg ctcttcgaac acttgaaaga ccggcatgta 60720
 ggccggggcgc agtgactcac gcctgtaatc ccagcagttt tggaggtcga ggcgggtgga 60780
 tcacctgagt ttgggagttt gataccagcc tgaccaacaa ggtgaaaccc cgtctctact 60840
 aaaaaataca aacattagct gggcatggtg gcggtgacct gtaatcccag ctactccggt 60900
 ggttgaggca gaattgcttg aaccgggag gcagagggtg cagttagctg agattgcatc 60960
 actgcactcc agcctgagac aagagcgaac ctccatctca aacaaaacaa acaaccaacc 61020
 aaacaaaacc aaaaaaaaaa ctggcatgta gaagaaaaat actttttctc tacacttctc 61080
 caaagaattt aactaggccc aggggaggtg cagtataaat ttctaacaat ctcaactgtc 61140
 tgccaaatgg aatgagctac ttcatatggc agtagtgagt cctctgtctt tggaggcatt 61200
 caaataaaag ccagatggcc atttatcaac aatccatgta aaacgtaga tgaaataaaa 61260
 cctatatatc caagatctct tccaattcag attttatgaa agaatttcta aggtctttgt 61320
 aatgagacat ttaggctgtt tcaagagatc aagccaaaat cagtatgtgg gttcatctgc 61380
 aataaaaatg tttgttttgc ttttacagtt tcctcatttg gctgttggtt ttaagcaaa 61440
 agcatccaag aaaaacaagg cctgttcaaa aacaagacaa ctctctctca ctgttgacctg 61500
 catttgtacg tgagaaacgc tcatgacagc aaagtctcca atgttcgagc aggcactgga 61560
 gtcagagaaa atggagttga atcctttctc tgccactctt tgaggagaat ctcaccattt 61620
 attatgcact gtagaataca acaataaaat acagccatgt accacataac aacatcttgg 61680
 taaacaacag actgcatata tgatggtggt catccagtaa gctaagggtt atttattatt 61740
 attccttggt tttttttttt tttttttttt tttgagatgt agtcttactc tgtcaccag 61800
 gctagagtgc aatggcacca tcttggtcct ctgcaacctc tacctcctgg gttcaagcaa 61860
 atctcctgcc tcagcctcca aagtagctgg gattacaggc acccaccaca tctggctaatt 61920
 tttttgtatt tttagtaaag atggggtttc accatgttgg ccaggctgat ctcaaactcc 61980
 tgacctcaag tgatctgcc gcctcgacct cccaaagtgc tggaaccaca ggcctgagcc 62040
 actgtgcccc gccttggttg cttttttaac agataacagt gtgctcatag aaactgcttt 62100
 gacatgactg caatcatgtg cttcatagaa acttaattag attataccac tagagtcttc 62160
 agatttttat actttttttt tttgaaacgg agtctcactc tgtcaccagg ctggagtgc 62220
 gtgccgcaat ctgggtcac tgcaacctcc gcctcccagg ttcaagcaat tctcctgcct 62280
 cagcctcccg agtagctgga attacaagtg cgcactacca caccagcta atttttgcat 62340
 ttttacttga cagggtttca ccatgttggc taggatagtt tcaccaggat ctcttggcct 62400
 catgatcagc ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccaccgtgcc 62460
 cagcctatac ttcccttttt gaataccatt tgggtgtttg aagaattaac agctttgtga 62520
 acgtggcagt gcttgtgatt caggcttcca ttgagaccaa ggggagaacc tggttgcagg 62580

acaaacagac ggacagcgtg tggcagtggt taaatgctct tctgaaggct gatacgacag 62640
 ctctctgtgc actgattgca tatgcatccc aagattatat tattgttttc tactgctatg 62700
 tgtcacactt tgccaaacag gatgtggaaa atgaataagc ggttttctta ggcacttctt 62760
 aacagacaat tgggtcaaaat gaactccatt gcttaagaaa cacataaaca ccatttagtc 62820
 actgaacata gctatatgta tggttgttac tatgggaaat cttgttttgc caattttctt 62880
 tgaaaattct ggcagaccaa ggttcttttt gtttacataa tacttgaaaa ataaaaatga 62940
 acaagctaac aaactaccaa gttttcactt acataaatgt agttgcatac agaaaatgtg 63000
 actgtgaatt aatttttcta ggacttttaa actataagca ctatttgcac aaaagagaac 63060
 caatctatca attacaaact cacataaatt tacagatttt ttttttctta cacagcacat 63120
 aaaacagaag gaatttgaag ccaccctcca aacacagggg aaggaggctg tgtgtatatc 63180
 ctcatgtctt ttcacattct aagggtggtc cactcagtga ctgaaatcct taagcgttgt 63240
 attagtctgc ttgggctacc ataacagcag cttaaaactgt tgtttagcca ctgagactta 63300
 aacaacagaa atttatttcc ttatagttct ggaggctgga agttcaagggt gccggcaagg 63360
 ttggtttctg gtgagacctc tctccctgtc ttgcagatgg ctgcctcctc cctgtgtcct 63420
 catagagcct gtcttctgct tttacacttc tgggtgtcatc ttcctttttt tttttttttt 63480
 tttttttttt ttgagacaga gtctcgctct atcgcccagg ctggagtgca gtggcccgat 63540
 ggatctcggc tactgcaac ctctgcctcc cagggttcaag caattctcct gcctcagcct 63600
 cccaagtagc tgggactaca ggtgcccacc atcatgcctg gctaattttt gtatttttag 63660
 tagagacagg gtttcaccat attggccagg ctggtctcga actcctgacc ttgtcatctg 63720
 cctgcctcgg cctcccaaag tgctaggatt acaggcgtga gccaccgcac ccggcctctt 63780
 cctcttctta taaggacacc agtcctatta gattagggct ccaccctcat aacctcattt 63840
 gaccttaact attatttctt taaagcacct atttccaaat atagtcactt taggggttag 63900
 ggcttcaaaa gatgaatctg agggagctca attcagtaaa tagcagtagt cattaatgga 63960
 caatgtatac aaagataatt tcgtgattac tgtccttatg cataaacgtc ctgagtgttc 64020
 cactgcgttt atccagattt agtatcacia agactttgct ctgagaaaaa tgtgattttt 64080
 tttttttttt ttttttgaga cagagtcttg ctctgtcacc caggatggag tgcagtgggtg 64140
 caatctcggc tactgaaac ctccgcctcc cagggttcacg ccattctcct gcctcaatct 64200
 cccgagtagc tgggactaca ggcgtccgcc aagatgccca gctaattttt tttttttttt 64260
 ttttttttga gacggagtct cgctctgtta ccaggctgg agtgcagtgg cgcgatctcg 64320
 gctcactgca agctccgcct cccgggttca cgccattctc ctgcctcagc ctccggagta 64380
 gctgggacta caggcgcccg ccactacgcc cggctaactt ttttgtattt ttagtagaga 64440

ES 2 761 567 T3

cgggggtttca ccatgttagc caggatgggc tcaatctcct gacctcgtga tccacctgcc 64500
 tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc atgagccacc gcgcccagca gattttttttt 64560
 tttttttttg agatggagtc ttgctctggt gcccaacctg gagtgcagtg ttatgatttt 64620
 ggctcactgc aacctctacc atgttcaagc gattctccca cctctgcctc ccgtgtagct 64680
 gggatcacag gcacacgcca ccacacctag ctactttttg tatttttagt agaaatgggg 64740
 tttcaccatg ttggccagga tgggtccgaa ctctgacct caagtgatcc tctgcctcg 64800
 gccttccaaa gtgctgggat tacagggtgtg agccactgtg cctggccaaa aatgtgattt 64860
 cttatttccc acattgccaa ttccatttca attaactata atagctatgt ctattgagca 64920
 ctcaagcgta ttctagaaac tgttcctgat tctggg 64956

<210> 26
 <211> 65624
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 26

acccttggcg tggacacatt tccagggagg gaccggagga cctcctacct cattgggtcac 60
 tgccagtgc tgagcttgac tcaggtagga gggcatggca ggtattctca gggagtctgg 120
 tgtttacaga aaagtcatga ttacacgtga aagctgtggg ctccctggct tgattcacca 180
 cacctgcagg aagcctggct gctcagacca gcacgccgtg gacatagcac cacttgctca 240
 gcttcatttc cgtaactcag gctgccaggc ctgctgacaa attttcacgt ttgtaataac 300
 cctgtgagga gaccagagta catcttactt gactcataag gaaattgaga ctgggtgatt 360
 tagtaacttg ggaggcagaa ttgcaaagtg attagcaaca caagccatgg tgtcagatgg 420
 atctgggtta ggtccacct ctgccgttta ttagctgtgt ggctttgggt actcacgcca 480
 cctctctgag cagcagtttc ctcttttgta agcgtaatga tgcctacact cacaggcttg 540
 agaggaagat ccgatgaaat agcatatgca aaatgattgg ttccgtgctt ggcattccag 600
 aaatggtagc tggtattcag ccaacaaata tttattgagc acctactatg gacttccctg 660
 gtgctgagga tacaacagca accacagcag tcaaaagtcc ctgtctttat gttgctcaga 720
 ttctcatagg ggaaagcaga taatgaacaa atacacggcc agacgcagtg gctcacgcct 780
 gtaatccag tactttgcga ggccaagggt ggcaagtcac ctgaggtcag gagttcgaga 840
 ccagcctagc caacatggtg aaaccctgtc actactaaaa atacaaaaat tagcgcagtg 900
 tgggtggctca tgcctgtagt ccagctact tgggaggctg aggaaggaga atcgcttgaa 960
 cctaaaaggc agaagttgca atgagccaag atcgtgccac tgcattccag cctgggtgac 1020
 agagtactcc atctaaaaaa aaaacctaaa tacacaagta aaaatataga cttcgtcaga 1080
 tgctagtaag tgctgtgaag gaaactaaaa gggaacaca aggaaccctt gtcaagggga 1140

ES 2 761 567 T3

gcagaaaggg gagttgatgc tgtcctttta aatagggcaa tcagaggcca ggcacagtgg 1200
ctcacactta taatcccagc actttgggag ttcgaggcag gtggatcact tgaggtcagg 1260
agttcaagac cagccaggcc aatgtggtga aaccctgtct ctactaaaac tacaaaaact 1320
agccaggtgt ggtatcgcgt gcctataatc ccagctactc gggaggctga ggcgggagaa 1380
tcgcttgaac ctgggaggcg gaggttgcag tgagccgaga ttgtgccatt gcagtccagc 1440
ctgggcaaca agagcaaaac ttcattctaa aaaaaaacac agcaaaaaag ggcagtcagg 1500
gaaaacttcc ctgagaaggg gatggtggag tacagatcca gggaggtgag gtggggagca 1560
agccagtaca gttgttcctt gactttcgat gaggttatgt cctgataaag ccatggtaag 1620
taggaaatat tgtaagtcaa aaatgcattt aatacaccta acctacgaa catcatagct 1680
tagtgtcacc taccttaaac atgcttagaa cgcttacatt agcctacggt tgggcaaaat 1740
catctaacac aaagcctatt ttatgataaa gtattgaata tctcatgtaa tgtactgagt 1800
actgtacgga aagtgaagaa cggagtgggtg ggatgggaac tctaagcacg gcttccactg 1860
catgtgtgtt gctttcgcgc catcataaag ttgaaaagcg ttaagtcaaa ccaccgtacg 1920
tcggaggcca tctgtatctg gtaggaggag tgtttcagac agagagaaca gcaggtgcaa 1980
tagagtgcctt ttttcccagc attttattat gaaaaatttc aaacatctac caaaaaagt 2040
tgaaagactt gtacggtgaa aagccataca tctcacagct agaatcaaca attaacattt 2100
tactgtattt ggtttttgac ttatctatcc tagatccctt gtgctttctg tagcaggtga 2160
cctgccttga agattttaaag acagaatata gggaaatgta gtcagaaaat ggggcctttt 2220
ataagagtca gaggggaaga gcaaaaactc tgctttcgag aaatctgtcg ggagaggcca 2280
actgcaggga tacctccctt ttttaatgaa agcatttctg ttctgcgagg agcgggatcc 2340
tcttgtcaag cagtcagtc cgtctgcttc cttactgggg caggatcagg acgcacaggg 2400
atttgagtg ccttggaacc aaccaccacc cacgctgttt gccagctggt aaacatgcct 2460
gtcaggtcta ggggttgga ttgcctggaa atcttttagt ttcattctgc tgacatctgg 2520
tgccctcggg taggtaggtg cagttggctg cctggtttac agagcttgta ctgggccag 2580
gttagcaggg gtcacatccc tttatcccac tgtgcagggg agttccttct caggaaaccc 2640
agtttataag aagtactgac tgccagaaat agagcagaga tcagaaccag gaggcaattg 2700
tgagaggaat ggagacttct gacctctggg gattggggta ccctccccct taattgctgt 2760
tggggtagca gagggcttag aagcccatgt tcctagactt ttagaattgg aagaagactt 2820
agaagtaatc taggctgggg gtccccaacc ccaggctgt gggccgtag gaacctgacc 2880
gcacagcatg aggggtaggc cagcgagcac taccgcctga gctccgcctc ctgtcagatc 2940
agcagcggca ttagattctc acaggggcac aaaccctatt gggaaccgcg catgagaggg 3000
atctaggttg cgtgctcctt aggagaatct aactaatgcc tgatgatctg aggtggaaca 3060

ES 2 761 567 T3

gtttcatccc cacaccatcc ctccaacctc accccgggtcc atggaaaaat tgtcttctac 3120
 aaaacccgtc cctggtgccca aataggttgg ggaccctga tctaggctac agttaagtgg 3180
 tcaaacaccc aggtcctgaa gttaggctgc ctgggtttaa atcccagctc tactgcttac 3240
 tagccctgtg accttgagca agtcacttag tttttctgtg cctcagttta ctcatattgta 3300
 ataaaagctt aatagtaccc atcccagtgat catgaactaa gttcatatat gtaaagtgtc 3360
 tagaatggtg cctagcaagt acttagtaac agttagctct gaaaatgtat aaagcaaaat 3420
 taaccaatgt tttagtgggt tgcagccaac ttttttctat gcgtgtgcta acatattatt 3480
 ttataagagt gggaatatat tgtacatgct gttatataac ttgctttttc actaaacagt 3540
 ctatcctctg tgtcagtttt gataaaagcg ttttctctt gcttttcctg catatgttca 3600
 gaaccatcat attggtagca agtttcatgt cctgcagttt tcttaaccaa cccctgcta 3660
 gcggacattt aggttagtct cagttttttc cttctgtaaa taaagctgca ctgagcaaga 3720
 agtgaccgat gccaaagtac tagatgacct taggtatgac ctctctgggt cttggtttct 3780
 tgggtctaaaa acaaaatgac aggattcgac tgggtgatta aaatctcctc tgatctacat 3840
 aggaattgtt ttcaagacat ttctgcattc ctctagtac aggggtgctca ctacctcatg 3900
 agtatttcag tggacaactg taatggtcaa taaagtatcc actttccacc ttccacttcc 3960
 ctgtagctcc tggccctggc tttattctct ggggctccac acattcagtt tacactcagt 4020
 ggccagtggtc tggggccatt gtagaaaatg aggaaactcc aattccttcc ttcttttctt 4080
 cctctttcat cccttcttcc ctccctacat cctctctct cttccttctc tccttgacac 4140
 ttacatgta ccagacctc tgccaggcac atggatggga gcacagttcc gggaagtgg 4200
 ctgcagggtt agaactaagt cccaagcccc gtaaagctca tgccagggga ctggactgtc 4260
 cagtactgag ggatgggat gctgaggctg gtggccttcc tcagatgac ttagtgccc 4320
 caggcagagt cctgggctgc cctgtgagga ggtgaccaga ggtagagcaa cttcacccta 4380
 aggctggatc aggatccct ccagggtttt actagagcca aaccacatc tcctttctct 4440
 tctgccaccc ccccttaaaa tgcttagaaa cacatagatt taaatacaag ttcaaagtga 4500
 agtaatttca actgtgtaac tatgaggagt caattctacg tgggtcctat ctgtatcctc 4560
 cccagggtc agctccattc tttgttttca ttcatctca ttcaatacat tgttgtaag 4620
 agctcactgg gtgccctctc tgtcatgtag taagggttta aaaagaaagc ctcttctgag 4680
 cttcagtttc cttatttata aaataggagt attgatccgt tccttgcttt tcttacaagg 4740
 atatgctgaa gatgactgaa gtacagagta aagaaggatt atgtttgggt gtcaaaggaa 4800
 tagaatgccc tctttcaaac tgagcacagc aggaacctgt aacaggaaca cagcaacttg 4860
 ttgaatgaat gacaatattg gaaaacatac atttctctcc ctcccatca tagtccctct 4920

ES 2 761 567 T3

gcttccgtgt	taactccata	gacaggccag	cacagccagc	cttgcagcct	gagataaggc	4980
ctttggcggg	tgtctcccct	atcgctccct	caagccctca	agtaggtgtt	ggagagaggg	5040
gtgatgcctg	gtgctggtgg	aaccctgca	cagagacgga	cacaggatga	gctctaagta	5100
cccgcggctc	gtccggcgct	gcctgccctc	ctgggcccta	acactggaag	cagctctcat	5160
tctcctcttc	tattttttta	cccactatga	cgcttcctta	gaggatcaaa	aggggctcgt	5220
ggcatcctat	caaggtgaga	gttcattgga	acagtgggtca	caggagcaaa	tagcaggggc	5280
aggggccccg	gaggcctatg	gttctccagg	ggcacagatg	ttcctttcta	caaaatcccg	5340
aggaaaagat	cccccatct	tcttccgtag	attgcaccga	aattcagtca	acaatgtaag	5400
ctttccttta	gaagcagcct	gggcatgcc	tcttctgtga	agcctgcctt	gatttttcag	5460
cacagtgaga	ggcatcctct	ttgggtgttc	tcaaattccc	tctaccaa	aatggtctata	5520
attctctgct	tctctgcttc	cccttctctc	tccttagtgg	caaggatttt	ttttattttt	5580
atagatttag	gggatacaag	tgcagctagc	ttatgcaagc	aatttcattgt	tgttggtgtt	5640
tcgggttttg	tttccttttt	gtggcctctc	gtcattttct	tatttctttt	tgagacaggg	5700
tctcactctg	ttgccaggc	tgaagtgcag	tggcatgatc	atggttcact	gcagccttga	5760
cctcctagtc	tcaagcaatc	ttcccacctc	agcctcccaa	gaagctggga	ccacaggagg	5820
gcaccaccat	gcctggctaa	attttttttt	tttttttgta	gagatgtggg	tctccctgtg	5880
tttcccagac	tgggtctcaa	ctcctggaca	caagcgatcc	tccagcctca	gtctcccaaa	5940
gtgctggaat	tacaggcggtg	aagcactgtg	cccagctctc	ttgctcatat	ctatactagt	6000
tttcttttgg	aagcttcagc	ctgttgctac	ccccaccccc	cacccccacc	gacccagct	6060
ttcttctcac	ttaggggctg	ggaagtctgc	atgctgtcta	taaatccaga	accagaaggt	6120
atggctgaag	gggagggtag	gatgatggtt	attttatatt	cagctaaaaa	tattcccaga	6180
ctgtgatgag	acaactgtaa	ataagacaga	tgtccacaat	ggtgtgactt	tgctttttta	6240
aaaatattga	aatgagtttc	aggcatctca	gtgggctgat	aggttgttga	taatggacag	6300
ggcctccttg	aagaatgtcc	ctgagacaaa	gttgaagctt	gagcctggtt	gagtgcctgc	6360
ttgttcctag	gttgatatga	acggctagtt	aactggaagc	aaagagaagt	catcctgggg	6420
gccatggcag	tgacaagtag	gacttaggga	gggaagccct	tataccattt	aagggtgctgg	6480
cccagagagg	agccttcagt	gacagacaaa	caagagctgg	cacaatttta	attcattttca	6540
atttacttta	attcattttca	atccaataca	attcaatgca	ttccattcat	tcaaccatgt	6600
atgacatcca	atgtgggatc	cagacacatg	atgattagaa	ctgatattta	tgagcactta	6660
ctatgtacca	ggcactattc	tacatgcttt	acattgaacc	ctcacaataa	cccaatgagg	6720
tgggtactat	tatgatcttc	gtttttcata	tgaggaaact	aggcatatgg	atgttgagta	6780
atttgcccaa	ggtcgctcag	ctagcaatag	cacagcgtat	ttaaatttag	ccaccctgga	6840

tttagtttcc	ttacacttaa	ccattatgca	tcatggcccc	at tt t tacagt	ggcgttgagt	6900
catttgatcat	ataaccacgt	aggtgtagca	gccactattc	caaccctgta	gattgactct	6960
aggggtccatg	ttctttaccc	ctgcaccgtg	ctactaacgt	aggtacaaaa	tgtcctcaga	7020
aactcacttt	atatggaagc	tcagaggagg	gtccacaacc	caggcagggg	agacgatggg	7080
gtcaggggag	gcttctggag	ggaggtgcct	gccagaccag	ctcttgaagg	ctcagtagga	7140
attacctgtg	ggacaaaggc	gggtcatcca	agtgagggca	cagtgggtgc	cattgcgtgt	7200
gcacacacta	gagcagactg	agcttgggct	taacattgca	ttgccctgta	gcctaaaaag	7260
agaagcaagg	ggctgggcga	ggtagctgac	acctgtaatc	ccagcacttt	gggaggccaa	7320
ggctggagaa	tcacctgagg	ttaggagttc	aagaccagcc	tggccaacat	ggcaaaaacc	7380
catctctact	aaaattataa	aaactagccg	ggtgtggtgg	cacacgtctg	taatcccagc	7440
tacttgggag	gccattacac	tccagcctgg	gcgacagagc	aagacttcat	ctcaaaaaac	7500
caaacaaaaa	caacaacaac	aacaaaaaac	aaagaggaga	gcagggactg	ggtgtggtgg	7560
ctcatgcctg	taatcccaaa	cactttggga	ggccaaggcg	ggcagatcac	ctgagggtcag	7620
gagttcgaga	ccagcctggc	ccatatggtg	aaaccctgtc	tctactaaaa	atacaaaaat	7680
tagccggatg	tgggtggcacg	tgcctgtagt	cccagctgct	tgggaagctg	agggaggaga	7740
attgcttgaa	cccaggaggt	agaggtagct	gagctgagaa	tacgccactg	cactccagcc	7800
tgggtgacag	agtgggactc	tgtctgaaaa	aaataatagt	aataaataaa	aataaacagg	7860
gaagcagtgg	gtggtagact	cactgggctg	catacggagt	ttggcttcag	tctgaggtcc	7920
gaatagtaaa	caggagcgcg	acaagtttgg	gtttgggtca	tggcggatgc	catgccaggg	7980
ctggtgttgg	gcacagggga	aggggcatgg	cttgagacac	aagaccagcg	tggaggctgt	8040
agtgtagtat	tgacccgagg	gcttcaacct	tctgatgggtg	tacacaccat	tttttgagca	8100
tgtaccatgg	ttatatgtta	cactttaagt	attactacat	taatataatt	tgtatgttat	8160
aataaatata	tacaaattag	gaaaattgaa	agagatcaga	atgaaatata	taatattttc	8220
aaattactaa	tcataatggt	gtcaatctcc	aggcaggggc	cattgctaca	gttgacgata	8280
gtggatgaaa	attcactcct	cagagtcttc	ttgataatct	gaaattgtct	tgattgactt	8340
gtcagatctg	attagatcga	cattttttta	atctcgaatg	tgactgacag	cttgtacaag	8400
gagaagtttc	actctgcctt	tcctttttgt	tcacttgact	gccattattt	ctctgcttcc	8460
aatctgtgtt	tttctgcacg	agttgggtta	gccattactt	cattttgtga	aagtttggtg	8520
agttaaactt	aggtaaacta	atctgtcaat	ccacttaatt	gaattcagtc	ctggtaaact	8580
ataatagatt	attcaaacct	gccaattcta	aaaagacatt	ttgagacaat	caggaaatct	8640
gaatatagca	tgaatatctt	acgatataca	aggattattg	ttaattttgt	taggtatgat	8700

ES 2 761 567 T3

aaaagcatgg	tgggtttttt	ttttgttttt	gttttttaag	gctctatctg	ttagagagggc	8760
acattgaaat	ggcatgatat	ctgggggtttg	ctttcataacc	agaaaaaaga	aaaagtagag	8820
aaggattata	gaaacaagat	tgggtctcatg	tgacaatcat	cagagtttg	agatgggcac	8880
gtagggcat	cgtgctgttc	tctctgtttt	catatatgct	ttgaaagttc	tgtaatagtt	8940
aattaaaaaa	aaaaaaaaca	ccctggctga	gcacttaggg	aggccaagt	gggaggattg	9000
cttaaaccaa	gaagttcaag	accagcctag	gaaacatagg	gagaccccc	cccgccatct	9060
ctaaaaaaa	aaaaaaaaaa	ctgtaaaatt	taaccacagt	tggtggcaca	tgctgtagtt	9120
cccagctact	cagtaggctg	aggtgagagg	cttgcttgag	cctgggagct	tgaggctgca	9180
gtgggacggg	attgtaccac	ttcactccag	catgggcgac	agagcaagac	cctgtctcaa	9240
aaaaaaatga	aaatatattga	ggtgaagcga	gactgtaata	acaaatttaa	aaatataaat	9300
aaaacataaa	ggctgggtgc	ggtggctcac	gcctgtaatc	ccagcacttt	gggaggccaa	9360
ggcaggcaga	tcacgaggtc	tggagatgga	gaccatcctg	gctaacaatga	tgaaacccca	9420
tctctactaa	aaatacaaaa	aattagctgg	gtatggtggc	gggtgcctgt	agtcccagct	9480
acttgggagg	ctgaggcagg	agaatggcgt	gaaccacagg	ggcgagcctt	tcagtgcagct	9540
gagattacac	cactgcactc	cagcctgggc	aacagggcga	gactccatct	caaaaaaaaa	9600
atgaaaataa	aaataaataa	aacataaaaac	cctgccatta	gttgcaacat	gaagaatata	9660
gagaaatgcg	tatcaaatcc	ttctcattgg	accaatattc	ccttagggca	ccttccaaag	9720
ctaggagact	caaggctgta	tgacatcctg	agcaagtgcg	gggtggcttc	tggtggaatc	9780
tgaatattaa	atatttgcag	aattgaaaac	ttcacaaagt	accttttagag	atagaatagc	9840
ctagatccat	gtttctcaaa	gtgtgggtccc	cagacctgct	gcctcagcat	ctcctggaaa	9900
tttagtagaa	atgcagattc	tcaggcccta	ggccagacct	actgatcaga	agctctgggc	9960
ctggggccca	gcaatctgtg	ttttcacaag	ccctctgggt	gattcttctg	tgctgaaag	10020
ttcgagaatt	cctggagcta	gactgattca	aatcttgcct	ctgtatctta	gagaccttgg	10080
gcagattagt	caacctcttt	ctgcctctgt	ttctacttct	gtcagaggat	gatagtactt	10140
gtttcattaa	gttggtgaaa	ggataaatga	attgacacac	ataaagagta	ttagctttta	10200
ttatcaaaaag	cttttttttt	ttgagacaga	gttttgctct	tattgcccag	gggagtgcag	10260
tgggtgcgatc	ttgggtcacc	gcaacctccg	cctcccaggt	tcaagtaatt	ctcctgcctc	10320
agcctcccga	gtagctggga	ttacaggcat	gcgccaccac	gcccggctaa	ttttgtattt	10380
ttagtagaga	cggggtttct	ccatgttggt	caggctggtc	tcgaactccc	aacctcaggt	10440
gatccacccg	cctcggcctc	ccaaagtgc	gggattacag	gcgtgagcca	ccatgcctgg	10500
cccaaaagct	ttaatttctt	aattttttta	ataaaataaa	taaaactaga	attgcttgtt	10560
ttcttccagc	tacctgggtg	attgtattga	gcattttctg	gggtgtgtgt	tctttgctgt	10620

aatgactact ggtctggatg acctgtgatg agaccagatg ggcaggggca gtggaggaga 10680
ttctagagat atttaggaga taaagtcagc tgtacttgat gaaaagagtg gggagttaag 10740
actggctgca gatgtatgat ttggcataga gaggtgccag ttcctgaggt gagagacaga 10800
aggggaggga caggttgtga ggatgaatga acaatgatat gttcattctg ggcttggagt 10860
taaggggcct atgatatgct taggggaagc agagagtatc aattacctat tgctgcataa 10920
cagccacccc aaacttagtg gcttaaaata gcaacctttt aatttactca tgatcatgat 10980
tctgtggtgc aacaactggg ctgggttcag ctgggcagtt cttctgttag tttcacccag 11040
ggtcattcat gcatctgcag tttgggggtg gatggcctca gatgacctca ttcacatggt 11100
tggcaattgg tgattcactg ggggccatta ctgtaacaat cgcctaccag gcagagcttc 11160
cctaaggcta ccaaactggg agactatcct gggtcctgtg ctgtggatac cactcagtcc 11220
cccatcccca cccatactc ctcaaaggca gagagagggg ctactagaag acagaggagt 11280
tttcccagtg acatgtaaac actccaaacc ctggcacctt ccacactgca gctttggtct 11340
gcccctttgg gaaatctctg tttttcttcc caggctgctg gaggggtgag agtcgccggt 11400
agagtagagg ctgtgggcga ggaggtggcg gcctcctgag gctgcagtgg tctttccagg 11460
cagcagtggg agcacagggt ggaggtcaac cctagagcct gggggagtga agctggttct 11520
gccttcagag ctcttggtgc tgaagtttct gcaggccaga gggaggggca agagtgggag 11580
ggggtgcaga tccagaatca cagaggcagc tgaccggagg aggcagctgc ccaaggggat 11640
ggactcagaa ggccaaagtg ctgttatcca aacgaactct ttgcaagtgg tctctttgca 11700
acaggcctgg gggagagcag tcttgccata agtcacaccg ctaatcagcg gccggcacgg 11760
ggtaacagtt actaacactc actacgtacc caatgctggg caaagtgact tgcagagcc 11820
agcgagctca atgctcatgg caatcctctg agcagctggc attgtttcat ctcaatttta 11880
cagctcagga agctgggaca cagaggaaga gccaggctct gaacactgac aacctgattg 11940
agagaccac actgttcac cccgttacgc tatatatgct gtatagaaag gcaggatggc 12000
ataatggtta aacctaggta ggtagggttt gaatcctcct gctaccattt actagctctg 12060
tgacttggac tagttatagc acctctctgt gcctcccttt cccctctctt aaaatgggga 12120
taataaatcg tacctcctac ctgaggctgt tgtgggctaa gtctgtaagg cacgtagaac 12180
agtgcctgga acgtggggta ctgtctatct gtgtgcctgc tgttacaaca atggtgagta 12240
ttgccttacc tctcgctgct gaactaccag gttagacttc tttctgcaag tcatgaggct 12300
ttcataaact tttcctgaag gctttccgta gaatgtacaa tttccctctg ggcccaggca 12360
tgggcgcccg ggtaggacat ccacttctta tcaccctga acaccttaga gcccatcagc 12420
ttatcaaacc agcagctgat gtgagtgcag agcagactgt gagaggtgga ggctgatacc 12480

ES 2 761 567 T3

agtgaggatg ctccaagctg ggacccagcc ctgaagcggg agcccagata atggacgggt 12540
 ggaaatgggc ctggagccca agagaggtgg gaggatgagg gggcaggggg aggagaagcc 12600
 tgaaatcaaa tgttatttcc tgaccagttt ggggtgcatg agctctgtca acagctcatg 12660
 gaaactgctg ccctaatttc atcttggttg ctgaggcaca attcctctct cagggacagt 12720
 gtagagcctt ggggaggaag gccctgagcg catatacctg gaatcaggga atcgggatca 12780
 ggggcagcag ctgtgcccga taaagccccc acccaggatc ctctgacttc ctcatctctc 12840
 tttttttttg agccggagtc tcaactctgtc atccaggctg gagtacagtg gtgcgatctc 12900
 ggctcactgc aacctcagcc ttctgggttc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt 12960
 agctgggatt acaggcatgc gccaccatgc caggctaatt ttgtattttt agtagagacg 13020
 ggatttcacc atgttgcca ggctggcttc aaactcctga cttcaagtga tctgccacc 13080
 tcagcctccc aaagtgctag gattacaggc ataagccact gtgcccggcc tttttttttt 13140
 tttttttttt tttttttaa aaaaggggtct ccctctgtcg cctaggctgc tggagtatag 13200
 tgatgtgatc gtggctcact gcagccttaa cttctaggc acaagccatc ctcccacctc 13260
 accctcctga gtagctggga ctacaggcac ttgccaccac gccaagtaa ttttgtattt 13320
 tttgtagaga caaggtcttg ctatgttgcc taggctggtc ttgaactcct cagctcaagc 13380
 aatcctcctt ccttggcctc ccaaagtgtc gggattacag gtgtgagcca ccacacctgg 13440
 tctgacttcc taatctttag ggccccaact ctgcccttat ccaggcaact ctctctccc 13500
 catcttcac taacttcttt ggaatattcc agagctgtaa aagccttaga gagtatcaag 13560
 tccaactcct atgtgttaca gacagggaaa ctgaggccta aagagggtaa tggacttgcc 13620
 taagatcgct tagtgagggtg agagaagaaa gagctagaga cagcctagcc tgtgcaagga 13680
 catagttcca ggcattcaga gctgcgctct gctgccggca tgtttggggc ctggtagtta 13740
 gttcactgct gaactaccag gttagatttt ctttctccaa gttgtggggc tttcataaac 13800
 ttttctgaa ggtcttcctt acaatgtaca attctcctct gggcccggtc atgagcgccc 13860
 ctcacaggct ctctctggtc cccttctgta aaatgagagg aaaatggaag aattgctcta 13920
 ctcatggaat cttcaataag tctggaccct atgcatatag cattgctaca aaatggcaga 13980
 tgcactttaa caatcggtt taataaaagg ttggatttgc atatctgaag tggggcatgc 14040
 agtctccaac tgaacacaag cctcactgct cccacatgtg cactgcacct tcatatacat 14100
 atttctgct tggctcctga ggggaatttga gtaatcccaa gaggaacccc tgtagaaaat 14160
 gtcccctggt cacacacccc cattcctaag gatgcaagca ggagatagaa acattccctg 14220
 cacctccctc cttgctgtca gaagaagtgc aaagagttga atccttccta atgccactt 14280
 ctcacccacg ccccaaattc ccaggctccg tggaggtcct tgggggtctc ctatatcctg 14340
 gtggtgtcag gttgatttgg aaatgtcagt gtcctccctt gtcctctctg gcagaccctg 14400

ggtgtgtgta cgtttcaatg gaagtgaatt taaatgtact ttataaatca aagacttttt 14460
 ctgagacttt ggagagttcc agtaatgaga gcttctcatt gttatcaaag ccagggtctgg 14520
 agaccagtgg cagggtgagtt cctattgctg tgattgtcat gatgatgttg atgaacagcc 14580
 actatatttatt gagtgttctc catgtgctag gcactgtact aaacattatt tccttcggat 14640
 gtcccagaaa cctctcaggt ggctctaatt acccttattc tgttgataag gaaagtaagc 14700
 aacttagaag accacagggc tatgaagttg aaacacgtaa attgatattt tattttattt 14760
 atttatttat ttatttattt tgagacagag tctcactgtg tcgcccaggc tggagtgcag 14820
 tgggtcgggtc tcagctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagcgatt ctctgcctc 14880
 agcctcccga gtagctggga ttacaggtgc ccgccaccac atccagctaa tttttttgta 14940
 attttagtag agacgggggt tcaccatgtt ggccaggcta gtctcgaact gctgacctca 15000
 tgatctgccc acctcatcct cctaaattgg tatttttata tgtccaaaag agtcaactgg 15060
 tggcaattta gtgaggttta atctaatagg aaatgataga gctgggatcg aacagagcta 15120
 tgtgaactca aaacctatgc tcccccttcc accttttcga aaaacattgt ctaggctggg 15180
 cacggtgggt catgcctgta atcccagcac tttgggagac ggaggtgggt ggattacatg 15240
 aggtcaggag ttccagacca gcttggccaa aaattagcca ggcgtgggtg tgccgcgcctg 15300
 tggttcccac tgaagcacag gaggtgaag cacaagaatc acttgaacct gggaggcaga 15360
 ggttgacgca aaccgagatc gcaccactgc actccaacct gggtaacaga gagactctgt 15420
 ctcgaaaaaa aaaaaattgt ctacatgctg gttgcagaaa atttaaacac taaaactaaa 15480
 aaagtaaaac atctcccaa gttagagaca atattcatga tgggaaaaaa aaaattcttc 15540
 aagatttctc tctctccagt catttattca tgtgcgaaaa cagttggtga ttattgataa 15600
 gaagagggag ggcagatggt gtggtagtcc aaggcacagg ctccagcaga ttatctaggt 15660
 ttaaactctg gctgtaggcc aggcctgtg gctcatgtct gtaatcccat cactttggga 15720
 aaccgaggtg ggcagatcac ttgaggtcag gagtttgaga ccagcttggc caacatagtg 15780
 aaaccccttc tctattaaaa atacaaaaat tagccgggca cgggtgggtgg cacctgtaat 15840
 cccagctact tgggaggctg atgcaggaga atcacttgaa cccaggaggc agagggtgca 15900
 gtgagccaag atctcgccac tgtactccag cctgggtgac aagagtgaaa ctctatctca 15960
 aaattaaaaa aaaaaaatct tagctctacc caccggggca agttacataa cgcctctgtg 16020
 ccttggtttt catatctgta aatggtgac agtaacagca cccatgtcaa agtgtggttg 16080
 tgagaacgaa acaagatagt ctatgtaaag tgattaaaac agcgtaggca catggtaaac 16140
 gcttaggaaa tgtaggctgt tataaagctc agagatgtta agtaactaga tcaagaccac 16200
 acagttagag agtgccacag tcttgatttg aacccaaatt tgtctcgttc tggagctcaa 16260

ES 2 761 567 T3

gctgctaacc ctttttcaaa actggaatta aaccaaagtg ctcaccctcc gctttgctgg 16320
gcccctccct gccctcaggt gcatctcttc cactcacctg ccacagcagc ctctgctcag 16380
ggtctgagac tgggaaaggt gagggctacc caggtggccc tgatgttttc tgccagccag 16440
ctcaccaggt ccctcgagc aggcggcaaa gggagggagg tttgctgtga agattatgtg 16500
gttcccaaca acaagagcac tgggcctatc tctgccctct cttttctgtg tgtcctggga 16560
caagtcactt ggcttctgtg gctttatttt ctcattgtgc cagccagggg gttggccctc 16620
atatgcaata acagcagcaa tgacctttac tgagtgtcca tgtgcatcaa gcacgtgtac 16680
tttacacttg ttcttattat taggtttaat aatagaataa ttgccacatt tactgagcac 16740
tcattatggg ccaggccctg ccctaagtgc ttaattagct ttagctcctc taatccttac 16800
cttatcccca cagggcatgt tatgttatcc ccattattca gttgagaaca ttgaggctca 16860
aagaggcaaa gtaacttgac caaatacttg taaacgatct tgcattgccc ttccagctgc 16920
catttagtaa gactctaatt tcataccacc ctaaaatctg tctgcttccc cctcctcctt 16980
ctcaccatct cccacccag cagtcggcca agatctgacc gtgatggcgg cccttggctt 17040
gggcttcctc acctcaaatt tccggagaca cagctggagc agtgtggcct tcaacctctt 17100
catgctggcg cttggtgtgc agtgggcaat cctgctggac ggcttcctga gccagttccc 17160
tcctgggaag gtggtcatca cactgttcag gtattgggat ggtggctgga tcacttctgg 17220
gtcatagagg gaatggacct cgaaaggaca ggtccagaa gatctgggat attgccccct 17280
ctctgtctag caccagtgt gtgcaatatt taggacatcc ttatgctaaa agattattca 17340
ttgtttaaaa ttcaaattta actgggcatc ctgtatttta ctggacagcc ctactctgtg 17400
tatcacaagg aatccaggcc tacattcctc ctgcatcctt tctttcctgt tattgtcgat 17460
tatgattttg taaagttaca taatcagtat aagtttatgg aaaacgtaag aaggaaacac 17520
gttagacaga gagaaataga catgccacac ctagagagac attctatttt ttttttttct 17580
tttttgagac ggagtttcgc ttttgttgcc caggctggag tgcaatggcg ctatctcggc 17640
acaccacaac ctcagccttc tgggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc 17700
tggtgattata ggcattgtgc accacacctg gctgattttg tatttttagt agagataggg 17760
tttctctgtg ttggtcaggc tagtctcaaa ctcctgacct caggtgaccg gcctgcctcg 17820
gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg agccaccgag tccagcctga gagacattct 17880
cttgaaaaga aaggactttc agccccctaa agctactaga caagaaatag ccatgccttt 17940
attttcatta aattacctgt gctttgttta gatgcctttg tgtgaaatgc taagaacct 18000
cacaactaat gtatggtgcc agaagtcaga atagtgttta cctgggcagg aggtggatat 18060
tgattaggaa ggaacacaaa atagccccat ggggtgcaga aaatgttctc tgtgttcacc 18120
tgggtgatga ttacacatca agctatacac attttaaaag ggcattggca cttaatagaa 18180

ES 2 761 567 T3

ggaactaggc taaatTTTTT cctgaaacat tgttttgttt tgttcaaacc tctgaatctc 18240
 tcagctcccc agatgatggt aaacgtcatc ctaggcatct tagggacctc tcaaggcctc 18300
 tcaaggccat tccagcctcc ccttctaaga ccctgctaaa cctctgggca ctgctgttaa 18360
 acatttctct atgagccagg aactgtgctg agcactccac aaatattatt ttgtttaact 18420
 cttccaggta gggatctaac ctggtataca ggtaaggaag tggaagctca gagagggcaa 18480
 ggcacttgcc tagggccaca cagctaagtg gtggagatgg ctctaacttt tttttataac 18540
 cttttccaca tgctccagag tggtcagaac atgaaacaca gtctagccag ctctgactg 18600
 gccctagagg aaaaaaactg tatgtatttt tcttttttaa aaggtttaga ggctgggcat 18660
 ggtggttcac gcctgtaatc ccagtacttt tgggagctga ggtgggcaga tcacttgagc 18720
 ccaggagttt gagaccagcc tgagcaacgc agtgagacct tgtctctgca gaaaatagaa 18780
 aaatcagcta ggcgtggtgg tgtgcaccca cagtccagc tacttgggag gctgaggcag 18840
 gaggatcacc tgaaccagc gaggctgagg ctgagtgagc catgatcgtg ccactttact 18900
 ccagcctgga caacagagtg agaccctgtc tcaaaaaaca gttttagggg ccgggcgcgg 18960
 tggctcatgc ctgtaatccc agcacttttg gaggtggggg tgggcagatc atgaggtcag 19020
 gagatggaga ccatcctggc taactcggag aaaccctgtc tcgactaaac atacaaaaaa 19080
 ttagctgggc gtggtggcgg gcgcctgtag tcccagccac tcgggaggct gaggcaggag 19140
 aatggcgtga accttgagg cggagtttgc agtgagccga gatcgtgcca ctgcactcta 19200
 gcctgggcga cagagcgaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaccaaaaac aacagtttta 19260
 ggccaggcgc ggtggttcat gcctgtaatc ctagtacttt aggaggccta gacagatgga 19320
 ttacctgagg tcaggagttc gagaccgacc tgagcaacat ggtgaaatcc tgtctctact 19380
 aaaaacacaa aaattagctg ggcattgtgg caggcacctg taatcccagc tacttgggag 19440
 gctgaggcag gcgaatcact tgaaccggg aggccgaggc tatagtgagc cgagatcgcg 19500
 ccattgcact gtgcctggg cgacagagtg aggtccgtc tcaaaaacaa aacaaaacaa 19560
 aaaccatctt agagttaatt cccaccggga ttcaatacac acacacacac acacacacac 19620
 acgcacgcac gcacgcacgc ccgcatacac aactgcac cactggaaa gtgacaaagg 19680
 gcaccctggg gggaattcaa atggtggtgg ccctggtttg gtgttgctgc cttagcttaa 19740
 ggtcacacca gccttcagcc tcctgcccc cagtctaggg ctgctccctt catctgatgt 19800
 ccacagggac ctgttcattc ttgactcaat ccaggaagat gagaagggag agaagtcact 19860
 cgcagcctga gtgaactccc ttgctccacc cctgactgct tggatcccc taggggtgac 19920
 ccctgctgaa actggctcct tcctgaccgg ttcccgctag ggctgtgctg atgggtggtg 19980
 cccaggcctg cccctgggga cggggtactc tcccttgcca aactccagc ttgtgccact 20040

ES 2 761 567 T3

tgacttggga ctgatttggg tctgttttga gtcccttcag gggagggggcc tatcttattc 20100
 aacgttggtt tttgttttcc tcacatactg ataacttagc aaatggctat tggaacaaaa 20160
 atgaaaataa atggaaccct gaagtgggat gttttaaatt tttatttatt attttttttag 20220
 agacaggggc ttgctctggt gcccagtcgt gagtgcagtg gtacaatcat agctcactgc 20280
 agcctctgcc tcctggggtc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt taaatttttt 20340
 tacagacgcc tgctaccatg cccgggtaat ttttgtgttt ttagtagaga cgggggtttca 20400
 ccaggtgggt caggttggtc tcgaactcct gacctcaagt gatccacccg cctaggcctc 20460
 ccaaagtact gggattacag gcgtgagcca ctgtgcccg cctaaaactg tgtttgagac 20520
 aggtgtcac tctgtgtgcc aggtggagt gaagtggcat gttcatggct cactcagcct 20580
 cagcctcact gggttcaggt gatcctcctg cctcagcctc ctaagtagct gggactatgg 20640
 gtgcacacca ccacgcctag ctgatttttc tgtcttctgc agagacagga cctcactgtg 20700
 ttgctcaggg tggctcaaaa ctctggggt caagtgatct gccacctcg gctccgaaaa 20760
 gtactggaat tacagcctcc tgagtagctg agaccacagg cacacaccac cagccttagc 20820
 tttttttttt ttttttttgc tttttgtaga gatggagtct cactatgttg ccaggctgg 20880
 tctcaaactc caggccttaa gcaatcctcc cacctcagcc tcccaaagt ctaagattac 20940
 aggtgtgagc caccattcct ggccttaaaa gtgtgatatt tttaatgtat tttgaaatct 21000
 gcaggactct ccctagaaga taatagcaat aaccaactcc tttattgtgc ttgacgtata 21060
 tcaactcact ttgcccttac cgtgggtcca gaggcattgg gtccacctta taaatggagg 21120
 caccaaggca cagagtgatt aaataagttg cccaggatca cacagccaga aagtgtctga 21180
 gtcaagattc cagcccaggc agcctagacc tgagagcacg ctccctaacca ctgcacatca 21240
 ctgtcttagc acctcctcag cacaaactgg cccttgagga atgaaatacc gccgccggca 21300
 cacacgctcc tgagttaagc ctttgtcaat gaaatgaaca ccacttaaa aggaataacc 21360
 tgtccaggca cgatggaaca ttgaataaacc ccttattcta aattcctggt ccctgtaaga 21420
 ctccctcccc atgcccttg ccttttatga ccttccccta aagtccttga ggcttaagcg 21480
 ggcatagtct gcagcaaaca ctggggaagc tgagtccaga cttcagagca caggcttttg 21540
 atctaggcca gctggatttg aacctcacat ttgtgatcag ctggcatgac tgtttccaaa 21600
 aagtccattt taatcctcta cgtgaccctc tgtaaaatgg ggatactgaa cgggtgagcta 21660
 gcacgatttt acagagagtg aatttttttt tttttttttt tttgtgagac agagtcttac 21720
 tctgtogccc aggttgaggt gcagtgggtc aatctcggct gactgcaacc tctgcctccc 21780
 gggttcaagc gactgccatg cctcagcctc gagagtggct gggattacaa gcatgcacca 21840
 ccatgcccg gtaatttttg tatttttagt tgagacagag tttcaccatg ttggccaggc 21900
 cactcttgaa ccctggcct caagtgatcc acctgccttg gcctcccaa gtgctgggag 21960

tacaggcatg agccactgcg cccagcctta taggggttaa atttaaaaga ggtgatgctg 22020
 ttacaagcct gttttacaaa atgctcttat aataaatcat tatcatcact gttgctgtgg 22080
 ttgtagcatc atcatcatta actcccagag ggaggaggga gtctcagagc aagctgctca 22140
 ggggagactg gatgtccatg gattgtccag ctcatgacca cttcctccag gaagtcctcc 22200
 ctgataagtc cagtcagcat caccctctcc ttccaatgaa cccactagc cttgtgatat 22260
 cacagatatt cttagttgac aggctcatgg tgtatgtagc ctgtctagat cataagtaca 22320
 tttttttttt ttttgatca taagaacctt caagaccaa ataattttct cctcctgagc 22380
 atgctcattg gtcaaggga ggaaggaatc gtaatagtgt taataaggct agtgtctttt 22440
 caggagtggg ttctttgtgc cagtcttggg gctagacaca ccgataggaa gaatactcct 22500
 tcacatcccc aggacaccaa catgggatac gtttgatcat cattcttaat ttgcagaagg 22560
 agaaataggc tcagtgagat gaaatagcca ctccagtggc aaggctggga ctggaagccg 22620
 ggcttgctct gattccaaat ccagtttctt tccactgcc cggagaggga gagaaggagc 22680
 agtggcccca gatgaggatg gggtgactgg atgtgggcag gcctgcgggg gaagagtgcc 22740
 ctctgttgag catccgaatg atggcagcag aaaagaagac tgggcagaat ccagttatc 22800
 agatcccctg aggaacagt cccccgatc accctcagtc agatgagtgt gtgtagatca 22860
 atgcctcata gatgaaggca ctgaggcaca gagtgggttaa gtcactctgc agaccacatg 22920
 gctcagggtg cagaggccac cttaacggga gaagagatgg tccactccact ctgcagcatc 22980
 agcgcccagg tgggtagaaa tcttgtcttc tatttcacaa gaaagtaagg tgcccaacag 23040
 tgtttggtga atgaatgaat gaatgaatga atgagtgaga ggcaccttc cttctcagtc 23100
 atcctggctc tccttctcac cccagttatt cggtggcca ccatgagtgc tatgtcgggtg 23160
 ctgatctcag cgggtgctgt cttggggaag gtcaacttgg cgcagttggg ggtgatgggtg 23220
 ctggtggagg tgacagcttt aggcaccctg aggatgggtc tcagtaatat cttcaacgtg 23280
 agtcatgggt ctgggaggag ggacctggga gaaaagggcc aaaagctcca tttggtgggg 23340
 cttccggggg tttgaaaaat aaagacaacc tgtaatccca gctacttggg aggttgagga 23400
 gggaagatca cttgaggcca ggagtttgag acccgccctg gcatcatagc aagatcctca 23460
 tctctaaaaa gtaatttttt cttaaattatc cagttgtggg ggcattgcacc tgtagtgtca 23520
 gttactcagg aggtgaggt gtgagttgga aggattgctt gagcccagga gttagagatg 23580
 aacctgggca atatagcaag acctcatctc taaataaata ggtaggtgga tagatagata 23640
 gatagataga tagatagata gatagacaga cagacagaca gacagacaga cagacaggct 23700
 gggtagagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggccaaggag ggcagatcac 23760
 ctgaggtcag gaggtaaga ccagcctggg caacatgggg gaacctcatc tctactaaaa 23820

atacaaaatt	tagctgcgca	tggtggcagg	tgccctgtaat	cccagctact	caggaggctg	23880
aggcaagaga	atcgcttgaa	cccggagggt	ggaggttgca	gtgaactgag	atcgcgccat	23940
tgcaactgcag	cctgggggac	aagagcaaga	cttcatctcc	aataaaaaaa	aaagaaaaaa	24000
gaaaagaaaa	gattgataga	tagatagata	cccaaattgag	gttacaaaag	tgtgggtctgt	24060
gcaaattgttt	aaacacaaca	aaccagtgcc	tttaactact	acagtataat	cctgtaggat	24120
tgtgctattc	atgatgtaat	tatggttgta	taaaagtaat	taattctcag	agcctcacca	24180
gcagtgggtc	cagcaagttt	gtacagccag	catcttcttt	cagtcagtg	gtgtcagtaa	24240
ctgcacatgt	cctctcattg	ggagagcctg	tcgaaagtct	aagtttgaag	gcagctgtga	24300
aggtaaggcc	aatccaaatg	gctctcccag	ctcctctgct	gtaaccctga	ccctgagtga	24360
ggacatagcc	aaccttccca	tctcataggt	gagaaggctg	atgcctggag	aggggaagg	24420
actgcccag	atcacatagc	aagatagtgg	cagaacccaa	gcgagaaccc	acagttccag	24480
cctggcttag	aagaaagtgc	actggacttg	gagtcaaagg	ctgggggtgtg	catcccagct	24540
ctgccataaa	tccctgtgtg	actctgggca	atttaacctc	ttagagcttt	agtttcttcg	24600
tctgtaatat	gagggtagca	gtactaccac	atagggtttt	gagggagtaa	ttgaattaat	24660
cacatgaaat	gatgcacgtt	tacaaaaaaa	agcatgaagc	ccctttactg	tgccctcagta	24720
tcccaaagga	ctttggattt	actctgagaa	atacagggag	aactagggag	tgttgggcag	24780
aggagagcta	tgatctgact	tatgttttaa	gatactctgg	cttctgggtt	cagaaaagac	24840
tgaaggggca	agagaggaag	caggtggaga	ccagagcagc	agtgatggcc	atcatccaga	24900
ctcagactag	gacaatagct	gtgagggtgg	tgggaagtga	ttggatcctg	actatatttt	24960
aatagcagaa	ttgacaggat	ttgctgatag	actgcacgtg	gggtgggaga	gggtcaagat	25020
gacttcaagg	ttctcatctg	gcacaactca	gcagctgctg	gtgccattta	ctgagatggg	25080
gaacattggg	gtgggataga	tctgggagg	aaaaccaga	gttcagtgtc	gaatgtggta	25140
gcgttaggg	taaggttgg	gcgggtagag	atgtgtatga	aacatcccag	tggagacact	25200
gaatggagat	gtacaagtct	gaagcttagt	ggaaagggtta	gggctaggga	tataaatattg	25260
ggagtgtgta	caatacagat	ggtgtttaaa	gccatgagac	ccaaggagat	cactcaggag	25320
tgaggataaa	gagagatggg	aagaagtctg	aggactgagt	cctagaacac	cctgcatttt	25380
agagggggga	catgtgtaag	agccagcaaa	ggagacagaa	ttgtgcttgg	agaggcagga	25440
ggaagcccag	gagagcgtga	ggtcctggaa	ggcaaggaaa	gagagggccc	caggtgggct	25500
gaatgctgct	gagaggtcaa	gtcggatgag	ggctgggaag	tagccattgg	atttgacaag	25560
gagaccttgg	catgcatggt	tgtagaggag	gatgaaggca	aaagcctggc	ttgactgatt	25620
caagagcagg	agatgagaaa	gtggagacag	catgcagggg	cagccctgcc	aaggactttg	25680
ctctaaagg	gaacagagaa	atggaggaga	agcaggagg	caataatccg	atagagagga	25740

aaaatctgat	gatacagaag	agagatgaac	tgcaagagtc	aagcctttga	gttggaagc	25800
aggagtggga	ttttgagcac	tgataccttt	aggccgatgc	agggacagtt	catctttttt	25860
aaaattatta	ttattatata	acattttatt	taaaaattta	ttttcacaga	atacatcttc	25920
acattagaga	ttcccattgt	gcgaaaataa	caattttatta	cttatagttt	tatatattgtg	25980
gacagattgt	tttagaacia	gtagaatata	tttgagaatt	aaatctcagt	ttacaatggg	26040
taatattttg	atacgtctat	ggggaaactt	gcccttaaata	ggaacttctg	tatcttcaga	26100
agcactccaa	gcgtttcttc	ctaggattta	gaaattttata	atatgagata	tcagcatcttc	26160
ctaattttta	aatttcctta	gtatatgtaa	ccatcggtag	gtggtatcta	ccgactagag	26220
agggaagttt	ttgaaaatta	aacactgtct	aattttctgc	aaagttttta	ttcatgaatt	26280
aagagtattt	cccttagtcc	attattccca	aggcaaata	ggaagtttga	tcatatgcta	26340
atcatactaa	agctggattc	tctttaagag	attgagaaat	taaaaggcaa	aagctgatata	26400
atcatgttta	gttatactgt	gagtcttata	agaagctggg	aggcaacccc	attaactcac	26460
cagaatacag	aactcagtct	cacaacttaa	atataattcc	tctcaaacct	tttctcctcaa	26520
gttaaattct	gaaaataatc	ttgtgattaa	gagaagaagg	ctgtccacca	atggacttat	26580
ctgttatttc	ttccttattg	tgagcttaata	ggcatgacaa	agcagaggca	aagaggcata	26640
catcaattct	tcaaagtagg	aagtcaaaaa	ggtcagagct	tccacagcat	ggcaacagct	26700
ttgcagatgc	ccacatcgtg	atagttgaaa	tagcaaagcc	cagcaaaggt	taaagctgaa	26760
aatgccaaaa	gccctgcctt	ggcagctttc	tgcgaggcat	ccccatgaac	atagtcagta	26820
acaacttgtc	caaggcccca	gtgaccatga	agagtgaggg	ctgcagccag	ggaatagtcc	26880
gtcgagagc	aaggattcaa	ataagcagcc	ggaagcagac	ccgggagcaa	aacactgaca	26940
accctctcgc	tagtccagtg	gagagatgca	gccttgagc	cagaatggtg	gctcgggtgac	27000
aagtgtatgt	gctgcactcc	acaccattct	gggataggtc	ggtcctgaag	aaatgctgag	27060
atatgagcag	gtctgaccac	tggagtctgc	agcaacagag	ctcggcctcc	ttgggcaccg	27120
caaacggcac	tcagcctcca	gagaaccgcc	atctcgttcc	tgaggcggag	agttcatctt	27180
aacgagagaa	atggcagggg	ctgtgaatag	gccggcagat	ttggtggcgg	gtgccacagg	27240
ttcagtctcc	tgacgggaga	ggagaaaatg	ccttactaat	tccttgtatt	ttctcagaga	27300
aacaagaggc	accgtcatca	gcctcatgtg	aggggtggga	ggagggatgg	ggtttgcgga	27360
gagggaaagt	gtggtatggt	catctgtggg	agtgggaagag	agtgagaggg	ctgcaggggt	27420
gcagcgggac	tgacggctgg	caccagggtc	cctagggtct	gtagttggtg	gaaagtgcata	27480
cagtgaccag	ggctgtgtgc	agctgctcca	ggcaggtgtg	gaagaagcag	agttgaactt	27540
gccagcctg	gagtgtgtgc	cagagtgagc	ccaaagccca	agggagacca	gagatggggc	27600

ES 2 761 567 T3

aaaatctgat gatacagaag agagatgaac tgcaagagtc aagcctttga gttggaaagc 25800
 aggagtggga ttttgagcac tgataccttt aggccgatgc agggacagtt catctttttt 25860
 aaaattatta ttattataca acatttttatt taaaaattta ttttcacaga atacattttc 25920
 acattagaga ttccatttgt gcgaaaataa caattttatta cttatagttt tatatttgtg 25980
 gacagattgt tttagaacaa gtagaatata tttgagaatt aaatctcagt ttacaatggg 26040
 taatattttg atacgtctat ggggaaactt gcccttaaatt ggaacttctg tatcttcaga 26100
 agcactccaa gcgtttcttc ctaggattta gaaatttata atatgagata tcagcatttc 26160
 ctaattttta aatttcctta gtatatgtaa ccatcggtag gtggtatcta ccgactagag 26220
 agggaagttt ttgaaaatta aacactgtct aattttctgc aaagttttta ttcattgaatt 26280
 aagagtattt cccttagtcc attattccca aggcataat ggaagtttga tcatatgcta 26340
 atcatactaa agctggattc tctttaagag attgagaaat taaaaggcaa aagctgatat 26400
 atcatgttta gttatactgt gagtcttata agaagctggg aggcaacccc attaaactcac 26460
 cagaatacag aactcagtct cacaacttaa atataattcc tctcaaacct tttcctcaaa 26520
 gttaaattct gaaaataatc ttgtgattaa gagaagaagg ctgtccacca atggacttat 26580
 ctgttatttc ttccttattg tgagcttaat ggcatgacaa agcagaggca aagaggcata 26640
 catcaattct tcaaagtagg aagtcaaaaa ggtcagagct tccacagcat ggcaacagct 26700
 ttgcagatgc ccacatcgtg atagttgaaa tagcaaagcc cagcaaaggt taaagctgaa 26760
 aatgccaaaa gccctgcctt ggagcgtttc tgcgaggcat ccccatgaac atagttagta 26820
 acaacttgct caaggcccca gtgaccatga agagttaggg ctgcagccag ggaatagtcc 26880
 gtcgagagc aaggattcaa ataagcagcc ggaagcagac ccgggagcaa aacactgaca 26940
 accctctcgc tagtccagtg gagagatgca gccttgagc cagaatggtg gctcgggtgac 27000
 aagtgtatgt gctgcactcc acaccattct gggataggtc ggtcctgaag aaatgctgag 27060
 atatgagcag gtctgaccac tggagttcgc agcaacagag ctcggcctcc ttgggcaccg 27120
 caaacggcac tcagcctcca gagaaccgcc atctcgttcc tgaggcggag agttcatctt 27180
 aacgagagaa atggcagggg ctgtgaatag gccggcagat ttggtggcgg gtgccacagg 27240
 ttcagtctcc tgcagggaga ggagaaaatg ccttactaat tccttgattt ttctcagaga 27300
 aacaagaggc accgtcatca gcctcatgtg aggggtgggaa ggagggatgg ggtttgcgga 27360
 gagggaaagt gtggtatggt catctgtggg agtggaagag agtgagaggg ctgcaggggt 27420
 gcagcgggac tgcaggctgg caccagggtc cctagggctt gtagttggtg gaaagtgcac 27480
 cagtgaccag ggctgtgtgc agctgctcca ggaggtgtg gaagaagcag agttgaactt 27540
 gccagcctg gagtgtgtcc cagagtgagc ccaaagccca agggagacca gagatggggc 27600

tgtttgcaaa ggaggaagta taacagtagc ccacaaaatc tgagctgggt aagaaaggag 27660
 agagagtga aatggggagc ccagcctggc agcctgggta cacatctcag ctcaaccac 27720
 actagctgaa tccatttggg ccccttcgtt gacctctctg tgcctcagtt tccctatcta 27780
 tagaatgggg ataagaataa ggctacttcc tagggctgtt gtgaggattg aacaagtga 27840
 cgaacacttg ttcaattttg aatactgttc taaagcattt aggacagtgc ctggcatggg 27900
 gtaagtgttg cggcagtgtt gttattttca tcatcaccat tgttctcagg ctgcgttgat 27960
 tggagctgct gaaggaggc aatttaagga agtgagccgg acagatagga ggtggtggtg 28020
 gttatcaggt gcgatgcttg aaactgaggc ttcggaggca acagttactg gtaatgacaa 28080
 ggtctaaggc ttgacagtgg gtggcagaag tgtaacgcag ggaaagagac gagcgtcaa 28140
 ggagccgaga gggaaggagt tgggtggact aagatcattt gtggaagaat gatggagaga 28200
 aaggctgaag ggcaggaact gacatcatca gtgaccaagg ggcggccagg aggctgagac 28260
 cgcagcaaga aaggagagt gtgatggcat cttcttcaag ggagctgggg atgtttgggg 28320
 tggaaaaaag aacaatggtc tgggagggaa tatgggaagt tttttttttt ttttccagat 28380
 ggagtttcgc tgttgtcacc caggctggat ggcaatgttg caatctcggc tctactgcaac 28440
 ctctgccttc caggttcaag tgattctcct gtctcagctt cccgagtagc tgagattaca 28500
 ggcacacacc accacgcctg gcttactttt gtatttttag tagagacgga gttttgccat 28560
 gttggccagg ctggtctcaa actcctgacc tcaggtgatc caccgcctt ggcctcccaa 28620
 agtgctggga ttagaggtgt gagccaccgc gccagcctg gaagtttgta tttattaatt 28680
 tttggttgct ttcactctgt tatgtgactt taaccctaa atacttcagt gtacatttct 28740
 tttttttttt tttttttttt tgagacagag tcttgctcca tcaccaggc tggagtgcag 28800
 tgggtgtgat tcggctcact gcaacctccg cctcctggat tcaagcaatt cttgtgcctc 28860
 accctcccga gtagctggga ttaggggcat gccaccatgc ccagttaatt tttgtatttt 28920
 tagtagagat ggagtttcac catattggcc aggtgtgtct tgagctcctg gcctcagttg 28980
 atccacctgt ctcagcctcc caaattgctg agattacagg cgtgggccac cataaccggc 29040
 ctcagtgtat atttctgatg cagttgggtt ctgtatcccc ctccaatctc atctcgaatt 29100
 gtaatctcca cgtgttgagg gcaggacctt gtgggaggtg atgggatcac aggggtggtt 29160
 tccccatgc tgttcttggt acagtgagtg ggttttcagg agagctgatg gtttgaaagt 29220
 gtggcacttc ctctctctct ttctctctct ctctcacctg ccaccacgta agatgtgcct 29280
 tgcttccctt tcaccttcca ccatgattgt aagtttctct aggcctctcc ggccatgcc 29340
 aactgtgagt caattcagcc tcttttgttt ataaattacg cagtctcagg aagtatcttt 29400
 atagcagtgt gaaaacagac taacacaatt tctaaaaca aggggacatt ctcttacata 29460
 accattgttc agttaacaaa aatgagaaat tgacattgat atattatgat taccttattc 29520

tcatttcacc	aatTTTTtca	ataatatcct	ttctagaaaa	aaatacatat	TTTTTgtggt	29580
cgaggattac	atcttgcatt	tagttctcat	gtcttattaa	attccatcaa	tctggaacag	29640
tttcttcac	tttctttatc	tttcatgacc	ttgacatggt	ttgaagtttc	gagccagttc	29700
TTTTgtagaa	tgtgggtttg	tctgctgttc	ctcatgatta	gattgtgggt	atgcattttt	29760
ggtaggaatt	ctccaagagc	cgtgtgtgcc	cttcttagta	tatcatatca	gaagacatgc	29820
tatcaatttg	ccccattact	gggtgtgtta	actgtgatca	ttgggttaag	atgggtacctg	29880
ccaggatctt	ccactgcaaa	gttactattt	tcccctttgt	aattaataaa	catcttgtga	29940
ggagataatt	tcctatagaa	atcctgttga	tcatccaact	ttcaccact	gatttttagtg	30000
ttcattgatt	cttccttgaa	taaattagta	ctataataat	tgccaatggt	ggTTTTctaa	30060
ttccatcttt	ccttcaatag	ttggcattct	cctgtaagga	aaagctttcg	cttctctgtt	30120
catccactca	tctatgtatt	tgtttatatt	accatggact	cctggattcc	ggtttacaca	30180
cttccatttt	ctgccttttc	tctctgctta	atataaggat	taatgagaac	tccctgattc	30240
ccaggaagaa	aatgtcacca	gagctttctt	aggtggaatg	aagagaattc	agtgtaaagaa	30300
ccataaaggt	gtatctgtgt	agtatggaca	gttttaaaaa	acaaacaaac	aaaaagaacc	30360
tccaagggca	ggaagtgtctg	ccagactcag	gagggcacta	gaactgacta	tgagaagcca	30420
ctgagatccc	aggtagtctg	tgctctccat	cttttggtct	tgattctctc	tgtacatcta	30480
acatctctgt	acaccagctt	tctctttagc	gaaaaacgtg	tcccctccac	ccacccatcc	30540
acctccactt	gttcctgcat	ttctatgtcc	cagatcctgc	agaaaacaac	tcttttctct	30600
cagttagtct	caattctgta	gtccagggag	agagaatctg	atcagtcccc	tgggtcattt	30660
ttccactctg	gtccaagcag	ctacagctgg	catgggaaat	agttcacaca	gtaaaaacat	30720
ggctgtcaag	aagaggagta	aatttcagag	gcagaacact	ccctgtgagc	ccgaacctct	30780
tcctgctttg	ttgcagtctt	cataacgatt	gctttaaaag	actgcattga	tataacatca	30840
tctctcttct	ctgcatcttt	gacttgctag	cttaactgggt	ctagaggagg	gcttagcact	30900
gattttcagt	attcattttc	ctcaaaactt	caattcagcc	tgggtttctt	cagcaggagg	30960
gctcggggga	accagagcca	gggaccagag	tcatttcagt	gcaccagctc	aagaaatgaa	31020
tattccaggc	caagaatccc	caagtgttct	ttctgaagtc	cttcctggtg	gagctcaaag	31080
agatgaaaaa	cgcaagcccg	cttttcagtt	cttatcagga	aactgcatag	actttcctct	31140
ttatgtatga	ctgagggctt	tttaccatca	tttgttcact	tcacagatat	ttatttggtta	31200
tttactatat	accaggcact	cttgtggcag	tggaaaatac	aactctcgtg	gaacatctgt	31260
tccagaagga	aagactgcc	ataagcaata	aaataggcaa	aagatatagc	atgttagaga	31320
gtggtaagta	ccacagagaa	aaataaaatg	gagaaaagaa	acacgaaaag	ttggggagag	31380

aggacaactg tttgaggggg tggccagggg cagcttcac tcatcaaggg ggtgattttt 31440
 tttgagtaca gacctgaagg taacgagtgc acaagccaca tgggtacctg agaacagcgg 31500
 cagaacaatg gcaggggtgct gggaggggcta tttaccaccc atgctgttta gaattgtcag 31560
 cacatgggtga taaaaaaaaa aataggctgg gtgcgggtggc tcatgcctgt aatcccagcg 31620
 ctttgggagg ccaaggcgga tggatcactt gaggtcagga gttcgagacc aggctgggga 31680
 acatggtgaa acccctctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcaca gtggtgggcg 31740
 cctgtaatcc cagctacatg ggaggctgaa gcaggagaat cgcttgaacc cagtgggtga 31800
 agtttgaggt gagccaagat ggcaccactg cactccagcc tggcgacaga gcgagactcc 31860
 gtctcaaaaa taaataaata aataaataaa aataaaaagc agacagactt tttagttggc 31920
 tttagaattg ttagacaccc tctgcagaca aggcaccccg attgcttgca cccagggtgg 31980
 actactccct ccatcctgcc cttgttacac cctggctggg ggtcagcatt tcaggcagct 32040
 gaatgaccca aagtgggaac acgctagtgg gtttgaggat gagcaagtgg aggagtcaa 32100
 taggaggtga cggccgagag gtcaggtgag agtggatcct gcagggtcgt ggcaagaacc 32160
 tggaccttga ctttgagtga catgggagcc gctggaggct tctgagcaga ggagtaacat 32220
 gatctgactt gcattttatt ttattttatt atttgacgca gtctcactct gtcgccgaag 32280
 ctggagtga gtggcgccat ctgagctcac tacagcctct gcctcccagg ttccagtga 32340
 tctcctgcct cagcctccca ggtagatggg attacaagca agcatcacca cgctgggcta 32400
 atttttgtat ttttagtaga gacagggttt tgccatgttg gccaggctgg tatcgaaactc 32460
 ctgacctcag gtgatccacc cacctcagcc tcccaaagtg ctgagattac aggccttgagc 32520
 caccacgccc ggcctgactt gcattttaac agggtcactc tgtctgctgt gtggagaaca 32580
 gtccgcagga agacaagggt ggaaatgggg agaccagtta ggaggttact gtaacaattt 32640
 ggggtagcgg tgatgggtggc ttaaaccaag atgggggtcag tgggaaatgg tgctaaaaat 32700
 cctgccaatt ctgggtattt ttagaaagca cagctgacag ctttctccag tagcccacta 32760
 aataagttat gaagcattac taaaatgtga tagtcatgat gcaaaattag aatatatcta 32820
 gaatctcccg aagaccttag tttggtatta caagaagtct ggttgcttca tgttgcaaaa 32880
 tttatatcac tcatcactcc tgcagagtta aaattccgct gagaagtagg aatcagtga 32940
 gtgcgtgtcc atgtgggttt ttgccacacc taagtgaacc ttggtcaaaa gcatataaga 33000
 gctactgata ggccgggcgt ggtggctcat gcctgtaatc tcagcacttt gggagggaag 33060
 gatctcttga gcccaggagt tcgagaccag cctgagcaac atagtgagat tccatcttta 33120
 cacaaaaatt aaaaattggc caggcatggg tgtgcactcc tgtaatccca gctacttagg 33180
 aggcgtgaggt gggaggattg cttgagcctg ggagttggag actacagtga gctgtggcca 33240
 caccactgca ctccagcttg agcaatggag caagactctg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 33300

aaaaaaaaa	gaggccgggc	acagtggctc	atgcctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	33360
gaggcggtg	gatcgctga	ggtcaggagt	ttgagaccag	cctggcaaac	acggtgaaac	33420
cccatctcta	ctaaaaatac	aaaattagcc	cagcgtagtg	gcgcatgcct	gtaatcccag	33480
ctactaggga	agctgaggca	ggagaatcgc	gtgaacctgg	gaggcaaagt	ttccagtga	33540
ccgagatcgt	gccattgcac	tccagcctgg	gcaaagcctg	ctgggttggg	ctgggtaagc	33600
tctgaacacc	agtctcgtgg	cttcaagtca	cacctcctaa	gtgaagctct	gaactttctc	33660
caaggaccat	cagggtcttc	ccctgggcag	aggatgccga	cactcactgc	tcttactggg	33720
ttttattgca	gacagactac	cacatgaacc	tgaggcactt	ctacgtgttc	gcagcctatt	33780
ttgggctgac	tgtggcctgg	tgctgcca	agcctctacc	caagggaacg	gaggataatg	33840
atcagagagc	aacgataccc	agtttgtctg	ccatgctggg	taaggacaag	gtggggtgag	33900
tgggtctcata	cttgggctga	gcagaatggc	tcagaaaagg	ctctggctga	aaaaatctcc	33960
ctcctttacc	aacttcccct	gggtgtctga	agcccttcca	tcatgattca	cttctttgag	34020
tagtgtttgc	taaattcata	cctttgaatt	aagcacttcc	ttttaggggac	ctctcttcat	34080
taatatccac	tagaaaggag	agactcatta	tgtgtgagtt	tcaataagtt	tatccaatcc	34140
ctttgttttc	aactgaaagg	agggaaacgg	acaagtgaag	aaggtagggc	ccaggagtga	34200
aggaacaagg	gtgggaatag	taataatggt	gtactttgaa	aatctactgg	gaaaatgatg	34260
aacttagact	gctgggagag	gctaatagaa	aatcgggcag	tgagcttgat	agtaggcaaa	34320
ggactatcag	gccacggggt	caagttaaag	cagcacattc	attaaaaaaa	aaaaataaag	34380
cgtttggggc	aggcgtggtg	gctcaagcct	gtaatcccag	cactttggga	ggccaagggtg	34440
ggtggatcac	ctgaggtcag	gagttcgaga	ccagcctggc	caacagggcg	aaaccccatc	34500
tctactaaaa	atacaaacia	atcagctggg	catggtggtg	cacgcctgta	atcccagcta	34560
cttgggaggc	tgaggcagga	gaatcttttg	aatccagggtg	gtggagggtg	cagtgaacca	34620
agatcgcgcc	actgcactcc	agcctgggca	acagagcaag	agtcctcttc	aattaaaaag	34680
aaaaaaaaat	taaaataaagc	atgtgaccat	cacagagcag	gttcaggagg	cctggggtat	34740
gcagatttca	accctcttgg	cctttgtttc	cttgtctgta	aaatgtgggt	agctggatc	34800
agcttgagag	ctcggagggg	agacgtgact	tccccatcta	actctaagtg	acaaggctga	34860
gactctccag	ccctaggatt	ctcatccaaa	accctctgag	gctcagacct	ttggagcagg	34920
agtgatgattc	tggccaacca	ccctctctgg	cccccaggcg	ccctcttctt	gtggatgttc	34980
tggccaagtg	tcaactctgc	tctgctgaga	agtccaatcc	aaaggaagaa	tgccatgttc	35040
aacacctact	atgctctagc	agtcagtgtg	gtgacagcca	tctcagggtc	atccttggct	35100
cacccccaaa	ggaagatcag	catggtgagc	agggcgctgc	ccttgggcag	cacttgggtc	35160

taacaggact	agcacacata	tttatgcccc	tccccacccc	agggccagcg	tgggttggga	35220
gagggcatgc	cggttgggtg	agctgtgcct	gcctctacag	tggagctcta	ggaagaatgc	35280
tgggtgggtca	cagggggcct	gggactcagg	agactgtcca	gtgatcaaag	gctttctggg	35340
gggagtgatt	aaatccatcc	atgctaacat	gaaacagacc	tgagtttgaa	ccccgtttct	35400
gctagttgct	caagtcagtc	accatgagcg	agagtcagca	gcaacagact	agactagaat	35460
tagccagcct	ctctcttccc	cccaacaaat	ttcaagaatg	gaaccatcag	aatcagaagt	35520
agagaagtat	gtgacactag	ccatgtggct	ctggtcaagc	cacttcaacg	ttttgagtct	35580
cagtggcctc	atctgtaaag	tgagaattaa	gagatgggtc	atgtaaagtg	cttaacgggg	35640
agtaaagtgt	aggcaaacat	tagctgctgc	tattagtaca	gagagacaat	ggtgtgtgtg	35700
agtcttgtgg	gcagagatgg	gtgagagggg	agacaaaaca	agttctcatg	atgatggggg	35760
caggggggtcc	agctgggtgt	gtcggaggga	agtctggaca	gaccagtggg	ggggctcggg	35820
tgggaggcac	tgggggggct	ggagtggaaa	gaatgtggcc	acagatgaca	gcttcacagc	35880
agaattcagt	gctaagagga	agtgagtggc	catgagttcc	atggtgacag	aaagtctaag	35940
acacctagca	aggcaggagt	gggtgtcagc	tcaggggaagc	tcagaggcta	aacctaggtg	36000
agagctgagg	gtgtcagata	agagcaaggc	aaggctccgg	ttctggagta	gtgaaggaca	36060
tagcagagct	ataaccacag	aacaaggccc	agcttattgg	aactgggacc	agtcacacag	36120
ggtggcacag	gcaccaagta	gccaataata	ataataaaaa	caataacaat	gatttatgtc	36180
tattgggcat	ttattcatgt	tctatgccag	acactggact	aagagcttta	tatgtggaaa	36240
ctcatttaat	cottacaata	accttatgaa	gaaggtagat	ccaaaacccc	attcttctag	36300
gccaggtgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	caatattttg	gaaagctgag	gcaagaggat	36360
tgggtgaggc	caggagttca	agaccagccc	aggcaacata	gcaagaccct	gtctctaaaa	36420
aataaaaaca	aaaccatttc	ttcccgctgt	ccagggaacac	accactaatg	agtgtgatgg	36480
gtgcctagga	tgctgagcac	ctggacttcc	cagctcattc	cctaaatgct	gcacaatcag	36540
ggtaactgtg	ccctgagcct	aagaggcagt	agtgagctgg	cccaccgtgt	ccactgatga	36600
aggacacgta	gccccaacac	aggggagagg	tggtttcagg	atcagcaaag	cagggaggat	36660
gttacagggt	tgccttggtc	ccagcgtgct	ggtcacttgc	agcaagatgg	tgttctctct	36720
ctaccttgct	tcccttacct	acacgctatt	tctttgcaga	cttatgtgca	cagtgcgggtg	36780
ttggcaggag	gcgtggctgt	gggtacctcg	tgtcacctga	tcccttctcc	gtggcttgcc	36840
atgggtgctg	gtcttgtggc	tgggctgatc	tccatcgggg	gagccaagtg	cctgccggta	36900
agaaactaga	caactaatgc	tctctgcttt	ggctgaaggc	cagcaggacg	ctgggacctg	36960
atggggcact	gtgcagtgca	cagctgcatt	aggcaggtgt	tgggtgattc	tcttattggc	37020
ttcaacgcct	agcgagggat	ccatcctggc	tgggtggcac	atttgtaaag	atgctgggga	37080

gcaggtggca gaacccattt gagcttgctt gggcactggg gagaatttgt taccaggcta 37140
caggggtgtc acagaactca aggacagggg ctggagtgtt gtggggagcc cagaagcccc 37200
tgttttactt ctttctttgc ttttcctgaa tatctgcttt attcttactc tatagacctg 37260
cttcctcctc tttcacccca cattgtgggg tgtagtcttt tgcttcaaga aagcagcctg 37320
gtggatggaa tctcttggcc ccaatcccaa attctctgga gaaggggctc tttggtttaa 37380
cttgataat gttgtcttca gctgggggtg ggcacatcgt gcatatgtgg ctgctgccgg 37440
ggaaccacgt ggatgatgtg agaggagcag caccagaag agggagtgtg gggctgatgg 37500
tccaggctgt gtccacttct gattgtttta ttcttcttct aagtggatgg atctttctcc 37560
aatactcagc aaatcctgat cgttccagaa tacttcatta tagccaattg gttataatgt 37620
gcttctctaa gagaaatatt tagggacaac aaatcttcat gggtttgaag acttgatgga 37680
ggaaaaagga gtagattttc gaaggctgga tttggatgaa caggggctat tcagggagtg 37740
cattccaacc taaaattagg aaaaactggc tgggcgcagt ggctcacgcg ctttgggagg 37800
ccgaggcggg cagatggcct gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtgaa 37860
accatctcta ctaaaagtac aaaaattagc caggcgtggg ggcgggcacc tgtcatctta 37920
gctactcagg aggctgagat gcgagaatca cttgaacctg ggagacagag cttgcagtga 37980
gccgaaattg cgccactgca ctccagcctg ggcgacagaa caagactctg tcttaaaaaa 38040
aaaaaagtgt tttatataca gagtggaata ttatttagcc ataaaaagaa tgaaatcctg 38100
tcatttgcag caacatggat ggaactggag gtcattaaaa aataaaataa aataaataag 38160
gaaaaacgta tcaatacttc gattgaccaa aaccagggca aatctgattt tcatctttgc 38220
aaggggaaca aatttctttt atctcctctg gctttgaaac cctgaaatga aaggaggaag 38280
ggcagaaaaa agaacacata gcaagttacc atcaggctca gcgccatcg cattccctga 38340
gcttgtttcc ttgacttcat cactggcagg actattcaaa aatgattccc tcattcattc 38400
atatattcat tcattcatca ttccttcatt caacacatac gttttaacac tcatcttgct 38460
tttcaagcta tagtttagtg agcgaaatgg atacacagaa tacagtgtga gaacagctac 38520
agggcacatc tgagctagcc tgggatgggt ccggaaatgc ttcctggagc agaggaaacg 38580
gttgacagcc aagtgttgac agagaagtag tattagccag gcagagacat ggggaatgta 38640
ttccaggcag aaggcacagt gtgtatgaaa gcttattggg aagaagagtg tgtggcccaa 38700
ccaggaaaca gacattctga aggcataagg tccaccagcag agcatgggtg acccagatcc 38760
ctgaaagatg ggaggtgctc aggcacactt cctgggctag ttgaggggtc tggattttta 38820
tttacttatt tttttattta ttgagacaga gtctcgttct gtcaccagcag ctggagtgca 38880
gtggtgcaat ctcagctcac tgcaacctcc acctcctggg ttcaagtgat tctcctacct 38940

ES 2 761 567 T3

cagcctcctg agtagctggg attacaggtg cccaccacca tgcctggcta atttgtgtgt 39000
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt tttgttggtt ttgttggtgt tgagacgggtg 39060
 tctcgctctt ttgccaggc tggagtgcag tggcgccatc ttggcttact gcaagctctg 39120
 cctcccgggt tcacaccatt ctctgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggcgc 39180
 cctccaccac gccagctaa ttttttgtgt ttttagtaga gacggggtt cgccatgttg 39240
 gccatgctgg tcttgaactc ttgacttcag gtgatccacc cacgttggcc tcccaaagtg 39300
 ctgggattac aggcattgag caccgtgcc gacctggatt tttattctga agactaatgg 39360
 ggatcctaag gaaggaacca gcctgactga atttgcata gtgtccacat ctgctggctc 39420
 atggctgtgt gggaggctga gtgatggga ggaaggatta ctgagtaggg atctagaggt 39480
 gtggcctcat gctttctttc taaccagctg tgttgcctt gggatgggtc ttaaatttgg 39540
 gctagaccag tgggtcttgg tcacccccca ggggacatct gacaatgtct ggaggcgttc 39600
 ttggttgaca cagtggggtg agggctgcta ctggcagctc gtggggagag accaggaatg 39660
 atgcttaaca tcctacagt caccaggcag ccccatcac aaggaattat cagctgaaat 39720
 tgtgaatagt gcctacacta gacccttgc actcatagt tggccgtag atgagcagca 39780
 ttggcatcac ctgggacctt gttagaaatg ctcttagacc ccaccccaca tccactaaag 39840
 ccagctcttc atttcaacaa actccccatt gatgtgagta cacattcaag tctgagaagg 39900
 gcttctttga ggtgagcctt agtgccatc cccatttggg ggcgccggat accaagggtg 39960
 tgtgaaaggg gtgggtaggg aatatgggtc tcacctgcca atctgcttat aataacactt 40020
 gtccacaggt gtgttgtaac cgagtgcctg ggattcacca catctccgtc atgcactcca 40080
 tcttcagctt gctgggtctg cttggagaga tcacctacat tgtgctgctg gtgcttcata 40140
 ctgtctggaa cggcaatggc atgtgggtca ctgggcttac ccccatccc cttaacactc 40200
 ccctccaact caggaagaaa tgtgtgcaga gtccttagct ggggcgtgtg cactcggggc 40260
 caggtgctca gtaggcttcg gtgaatat tttgttgctgat ttattcagaa attatgtcca 40320
 gccctacct tggatggatt tatcacctct ccaggccacc tcttctttcc aaataggacc 40380
 acctaggtat agaccaaga cacgaaatct tctgtgaccc cacaacacac gagcaggtca 40440
 aataggccca agccaattga gactgtggtt caggctcgtg tgcagagctt tgctgtggac 40500
 gtgctccac tgcgtactag ctgggcatgc ggcttaacct ttctcagcct cagtgcgccc 40560
 cttgtaaatg gagataagga tactatctcc cctcacaggg ctgttgggat gctactggat 40620
 ttaataagct aatgcaggga catgctaagc acaaccatc cctgaggccc agagaagggt 40680
 gggcctcggc tgaggctctca ctgtgaggtg ggaatgtggg cctccagacc agaggtaggt 40740
 cctgtggccc ctagacagt gacagcaatg gtcagtttga cacaccagag ccctagccat 40800
 tacttcctgg atgttgtgtg aatatcttct ggacatggct tatataaaat gaaaaagtga 40860

attgggcacg atatagggat agatTTTTtag agatgaactg atagcatgat gataatcata 40920
 ttcactgata acatttacta ctgttattga ctgctttaa agtggtgggc attgtgctag 40980
 aaaccattat atgcattatc tccttgaatt ctcaaacccg cctactgagg tattctcaga 41040
 ctctaagaaa tgagatttaa gagaagttat ctgcccaagg tcacccggct ggaacctggc 41100
 tgtaaaaatg gctgaagcag gtgatgagga gctgatgtgt ttggacgtgt ctcaagagaaa 41160
 tcatggaggc gctgggggtc cttccgggtc ttggatgcct tctacagaga caaccatagc 41220
 cccaaattat agggatcaca tatcagtggg tgagacatcc ttgcttggga tgaggagggg 41280
 atgagctgtg tgaagcaagg tgccctctgta atgggttcca gtgatgtgtc tgccactgtc 41340
 ttaataactg tgcaattcta agcagaacct ttcctgtctc tgggcctgag agttcccctc 41400
 tgtaagatga ggacttgacc tagcaaggct ctactcagat gcctgtagag aacaggcagg 41460
 ggaagttaga aaaaaaaaa gccagtgaag gaaggagct cttcagcttg caccaccat 41520
 cacagtgcag ggacccaggc tcagtgttg cagatccaat gacttctcaa gagctcaaaa 41580
 tctagagttt tgcatgtgct ctcccaagta ctggcagaaa attcaagatt gttagtaaca 41640
 ctgtgtggct aaattctgct tgtgggctgc ctagattccc aattctgtga ttctgtggtt 41700
 ctctggaagc attggttctc cacagcacct gcatcacttg gaaacttgtt agaaatgcaa 41760
 gccctaccta cggtcccccacc ccagacctac ccagttagaa atctgggggt gggacctatc 41820
 agtccatgtt tgaacaagcc ccacaagtgt tctcttgcaa gctcaagttt tagaaccact 41880
 gacctatagc caaaaaagaa aaagccaatc agtggtttgc tggtagagga ttaacttaac 41940
 aactggcttt ccatgaaaat aaagccttga ttggtagcac ttgcaatttc tatggtacaa 42000
 acgcttccca catgactgag ttcaagctat caaggagacg tctactgcaca tggacttggg 42060
 aagagatgag aacaatcagc ccaactgagcc tatgggaact ggctccagca catccctgca 42120
 agtcaactct catcagggtg agtgagttga ggaccaagaa gcagttatcc tcttgccttt 42180
 gcaggaccca ggcaaaggga agggcatagt gacagtgatg atctctcttc cggaagtctt 42240
 tggtttgctg agagtaaaag gcgtgggctt caccagtggg gaagccagtc atgcagcctt 42300
 agtcctggta ctcaaaactc ctaaactctca gttttctatc tgtaaaatgg gaaaataagt 42360
 cctatgtcac agggttgctg tgcagattta gcaatagaac atagccccgt tctttatgat 42420
 gactgatgct gcatcagtat ggggacatct ctatgtaatg gaaagatgga gagaggatta 42480
 agtgcaaagt cacagcactt aatgggaact gtggattagc tacttgggtg cattgggcaa 42540
 gtcagttgac tttgcattaa ttccacaaac aatatttccc aatttcctat tcagatgagc 42600
 atatgtgact gagtcagatg ctgtgatcag agccaggatg gagcatttcc cacaaactgt 42660
 gggattttta agtgatggga aggcacactg aaatggcatt gaatcatgca gttgcagata 42720

ES 2 761 567 T3

ctctttttca attctcagtc ctttgattac atcagggaga aaagaaagtc cccacttggg 42780
 ctgagaatct ctgcaccctt ctagctcttg ttaaccactc ttttgaatag cagagaaaaac 42840
 ctcagactgc catatctggg agagatttta gcaacatttt gttttcattg tatctctttt 42900
 tacagctacc tcccatttcc cttctatttc aagctagtaa cacagttttc ttttaaattc 42960
 atttatttta atgtaaaaat aagtctattt ggagaaaaaa aatttttaat agcatctctg 43020
 gaatgccagt atggctaaat tcatgaatgt tgcctcaaa tgctgaaatc tgggaagcat 43080
 ctggccaagc tttgtggaca ggccttccca gtttgaatcc caagagccac tcattccgag 43140
 ccacaaaaca ttggaattct tggttcactt ccctaacctg aacttgtcct ctgtgaaata 43200
 gggacattaa tagctcactc acagggctgc tgtgaggaca tgtgttgagc tgagggctctg 43260
 gccaggggag accctgtgca gggagactgt tatcatgggtg atggatttct gcttcattca 43320
 tttctttttc cagacagcat catatagaat gagttgtggg gtggcagtcg gcaggtttgg 43380
 gtttatcctc tattctgcca cttattactt aaaaaaaaaa acccaactta tatagtataa 43440
 gctatatcca gaaaagtgca aatatcatatc aagtaccatt tgatgaatct tctgatatcc 43500
 ccacataacc aacaccaga acctcttctt gtctcattcc aggataacca ctaacctgac 43560
 ttctaacagc atcagtcagt tttgtctggt tttgtacatt atatatgtga tgggttgaat 43620
 gtgtcccca aatttcatgt gctagaaact taatccttca attcatatgt tgatgctatt 43680
 tggaggaagg gcctttggga agtaattagg attagataag gtcattgggtg gaggtatgat 43740
 ggcactgggtg acttataaga agagaaagag aaatctgagc tggcatgctc ttgccctctc 43800
 accgtgtgat gacttctcca tgtcatgatg cagcaagaag gccctcacca gatgggtggca 43860
 ccatgctttt ggacttccca gcctctagaa ctgtgagcta aatcaattta ttttctttat 43920
 aatcaccagc tttgatattt tgtcatagca acagaatatg gacaaagaaa gaaaattaat 43980
 gcaagaagta gagtttttac tgtaacagat tcctgaaaat gtggaagtgg ctttggaact 44040
 ggggtgatggg aatagggttg aagagttttg aggagcaggc tagaaaaagc ctgtattgtc 44100
 aagaatggag cattaggcca ggcacggtgg ctcagactta taatcccagc actttgggag 44160
 gccaaagcag gtggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggct aacatgggtga 44220
 aacgctgttt ctacaaaaa tacaaaaaat tagctgggca ctctggcgca cacctgtaat 44280
 cccagctact caggaggctg aagcaggaga atcacttgaa cccaggaggc agaggttgca 44340
 gtgagctgag atcgtgctat tgcaactccag cttgggcaac aagagcaaaa ctccaactca 44400
 aaaaaaaaaa aaaaagaaaa agaaaaagaa tggagcatta aagacagttc tacagttctg 44460
 gtgagggtctt aaaagaagac ccagaaacta gggaaagtct ggaacttctt aatgggtact 44520
 gaagtcgttg agatcagaat gctgatagaa atgtggctgg tgaaggccat tctgatgagg 44580
 tctcagatgg aactgaagaa ccacgtgttg gaaactggag caaaggtcat cctttttata 44640

aagaagcaaa gatcttagct gaactttgtc tgtgccagag tcatttatgg aaagcagaaa 44700
atccgtaggt caccatggt gtagagaatg aaagaacatt ttcagctgag aaaactgaga 44760
gtgtgaccaa gctaccgatt gataagaaaa ctagtacaca taaattagcc aggcgtggtg 44820
gtgggcgcct gtagtcccag ctacatggga ggctgaggca ggagaatggc atgaacccgg 44880
gaggcagagc ttgcagttag ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcgacaaagc 44940
gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaggaagaa agaaaattag tacacataga 45000
acaaagccag aggctgttca tcaggacaag ggagaaaaac tccaaagcca tttcagagat 45060
cttcaagact gccctccca ttactggccc agagctctaa gagggcagaa tggtttgga 45120
tgaccagctg ctgcccaggg ctgccttggg tctctgctcc ccacatttct ggtgcagcat 45180
tcctcagcca tcccagctgt ggttcaagtg gccacaggtg tgatgtgga ggtaaaagtc 45240
ataaaccttg gcagcataca catggcacta attttgcagg tgtgcagaat gcaaaagctg 45300
agggggcatg ccttctccca cctacatttc aaaggggtgct gtgaacggcc accccagaga 45360
gccctagta gagcaaggtc tagtggagct acaaggggtg ggccaccgcc aagaccccag 45420
aatggtagag ctatcatagt gcaatgccag cttgggagaa ctgcaggcat gagactccaa 45480
cctgtgcgaa gtgcaacatg ggcagaacc agcaaaacca caggggcaga gctccccgaa 45540
gcttcggggg tccaaattcc atagtgtgtc caggaggtgg cacacagagt aaaagatcat 45600
tctgaaggtt taaggtttta tggtgttttc tatgttgggt tttgtacttt cctggaacca 45660
gttacccttt ttcccttgcc tctttttcct tttagaatgg gaatgtctgt cctatgcctg 45720
ttccactgtt gtatttttga agtcaataac ttgttttgac tttacaggct tacagccaga 45780
gggaatctcc catagaatga attgtacctt aagtctcacc cacatctgat ttagatgaga 45840
ccatggactt tggaattttg agttggtgct ggaacaagtt aagactttgg gggttgtcta 45900
agtgtggtgt ttcatgcctg taatcccagt gatttgggag gctgaggtgg gaggattgct 45960
tgagcccagg agttcaagac cagcctaggc aacatagtga gacctgtctc tacaaaaata 46020
aaaataaaaa gttagccagg tattgtggca tgtgcctgta attctagcta ctcaggaggc 46080
tgaggtgaga ggatcacttg agcccaggag tttgaggctg cagttagcta tggtcgtgcc 46140
actgcattcc agccagggca acagagttag actctgtctc tacaaataag attaaataaa 46200
cgtagctgga gatggtggca cacgtctgta gtcttagcta ctcaggaggc tgagacagga 46260
ggattacttg agccaaggag tttgaggctg cagttagcta tgatcatgcc actgcattcc 46320
agcctggatg atagagcaaa atcccatctt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatat 46380
atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat actttggtgc tattgggatg 46440
aattttgcac gtacgaagga catgcatttt gggggctggg gcagaatgct atggtttgaa 46500

ES 2 761 567 T3

tgcacccctc aaatttcatg tgttggagac ttaatctcca aattcatatg ttgatgaaat 46560
 tggaggtgaa gcctttggga ggtaactagg attagataaa gtcacagggg tggggccct 46620
 atgatgagac tgggtggctta caagaggaag agagacctga gctgacatgc tcttgccctc 46680
 ttgccatgtg ataccctctg ccatgttatg gcacagcaag aaggtcctca acagatgcca 46740
 gcagcatgct cttagacttc ccagcctcca gaacctagag ctatatataa ttattttata 46800
 aattacccat tctgtggtat tctgttatag caacagaaag tgaactgaga taatatacat 46860
 ggaatcatatc agtaagtctg tgcttttgta tgcttctttt actcaacatt gtagttgtga 46920
 gattcatcca gggtgttaag cattgctgta ctttttttcc actgggatat agtgttctgt 46980
 catgcttggg tcttaattta taaaggtgac tgagtggcat tttcttccag tattattgga 47040
 aggaaagttt tgttggtcac agttcccctg taaaaaagag gcagaacacg tcttgccagg 47100
 ccacacaaaa ctgtgtcatc cagggaccag gcagcagaaa gagaggggga actgggccta 47160
 tgcctttatg aaaaagagtg gtgggagagt aactgggtga gggcatccac taatgggcag 47220
 gaagtgaaaa cacatatgtt ggaatttgta gctgaggggt ttataatatg agtttcccat 47280
 gcctgagaaa gctgacttgc aagaaaacga gataaacaac tttggccatt agtgtggccc 47340
 tgtcataaat gaatgccgga tagacaaatc gagaatctaa gaaaagatag ttggaacaag 47400
 tgttccattg tgtgaatgca gcagaattta tttatccatt attgaggagg atttgggtag 47460
 tttccagttt ggagctatta tgaatattct agtattgctc ctctgaacat tctagcactt 47520
 ttgttttttg agcacacgaa tgcacttctg ttgattatat gcctagaagt gaaattgttg 47580
 agttatacag tattcacaca gtcagcctta gtggctactg ctaaacagtt ttctctagta 47640
 gtttgcgcca atctaatac cagtagtgta tagaagctcc ttttactcca cattttgtta 47700
 acacttgggtg ttttccttct ttttgattag tcatttagca gtgaaacctt ttttttacat 47760
 tttgatatct ccaataacta actaaatgga gcacttttaa tatgcttttt ggacagttga 47820
 atatcttttc ttgtgaaatg tctattcaag ttagtttgcc cattttctat tgtggtgttc 47880
 tgtctttttc ttattgattt taggaattcc ttacatatcc tggatatgaa tcccactatg 47940
 tggcttacct ttttccttct ttctttttga aacagagtct ccttctgtca cccaggctgg 48000
 aatgcagtgg cgctatctca gctcactaca acctctgcct cccaggttca agcaattctc 48060
 atacttcagc ctctgagta gcttagatta cagggtgcat ccaccatgcc caccgaattt 48120
 ttgtatagac aaaataattt ttggtagaga cagggttttg ccatgttggc caggctgac 48180
 ttgaatccta gcctcaactt tggccacact tggcctcca aagtgccagg attacaggtg 48240
 tgagccacca tgccagccc accttttact ttcttaatgg tgtcttttga acaaggaggt 48300
 tcttaatttt aatatagccc aatttatcat tgttcccttt atgcttagtt cttttatgtc 48360
 ctgtttaaga atttttgcag ccagctcggg ggctcacacc tgtaatcca gcactttggg 48420

ES 2 761 567 T3

aggctgaggc tggcagatca caaggatcaag agatcgagat catcctggcc aacatggtga 48480
 aaccctgtcc ttactaaaaa tacaaaaaat tagctgggctg ttgtggctct tgcctgtagt 48540
 ctcagctact cgggaggctg agatcacgcc actgcactcc agcctggtga cacagcaaga 48600
 ctccatctaa aaaaaaaga aatttgcaag gtcacgcata tgtccccctg aatttttttc 48660
 taaaaatcac ttaatttttag atcaatgaat tgagtaattg actccatttt tcagtcattc 48720
 aacaaacatt tccctgaggt tttgataacc tgaactgtgt ttggagctgg ggaggaagca 48780
 aactattgaa tatatacaaa gatggcaag atgagggcct ggagcttgcc acacggaagg 48840
 ggggatggct gcctgaatgg ttgggcagggt agttgttgac atctgcactc cctacaagag 48900
 cagcaggggtg gcaactcttt ttatcttttt aatttatatt tcttttctct ttttttttg 48960
 agatggagtc ttgctctgtt gccaggctg gagtgacgtg gcgtgatctc agctcactgc 49020
 aaactccacc tcctgggttc acaccgttct cctgcctcag cctcctgagt agctgggact 49080
 gcaggcacct gccaccactc ccggctaatt tttgtatatt ttagtagaga aggggtttca 49140
 ctgtgttagc caggatggtc tccatctcct gacctcatga tccaccgcc tcggcctccc 49200
 aaagtgcggg gattacaggt gtgagccacc acaccggcc ttaatttatt tttctagtct 49260
 gcaggtaatt ctttttaatt ctctccactc tcctatgatc ttatgaggta gggactgtga 49320
 ttatttctcc cactttataa tgaacaatca gtaaagacag ggaagataac caaatgacat 49380
 acaagggtggg gtccacccca tgaggctgca ggcttgagc tttcctttgt cttaaaaatg 49440
 agaacatgag ctgcccacct gttgagacaa gaaataggaa aggcttaaaa aactggcttg 49500
 ttgtgtacaa ctatccgtgg ggctgcagtg aacgggctgg cagtgccag gtgcatgctg 49560
 aaccctggga caatcacatt cagcatccag gggccccctg aatagcttaa tgtttgaatt 49620
 gaaccctggg ggttgccctg aaggagagag atcctggaag tatgttcaag gggtagggat 49680
 gggcagggga gatgggtctg aaagccaagc tctaccacac ccaccttgcc ccaagagaaa 49740
 tagaaccttc atctttaatt gcctaacgag aaaactgggg ctggccagat gtggtggctc 49800
 atgtctgtaa tcccagcaat ttgggaggcc aaggcgggca gatcacttga ggtcaggagt 49860
 tcgagttcag cctggtcaac atggtgaaac cccgtctcta ttaataatac aaaaattatc 49920
 caggatgggt ggcgcacgac tgtagtccca gctacttgag gcacaagaat cgcttgaacc 49980
 tgggggacag aggttgacgt gagccgacca ctgcactcca gtctggacga cagagtgaga 50040
 ctccatctca caaacaacaa cagaaaaaaa aaaaaaaaaa agagagagag agaaaactgg 50100
 aggctctgag aggttaaagg acttgcccag ggtcttgacg ctagtaagtg acagagctgg 50160
 gacttgagct tgggttttct gactcctggt ctggttcatt atccatgagg tgctgggaac 50220
 taaaataagc cacaatcttg gaatctccgt cgcctccctc cctcccacat gtctgcgtgg 50280

ES 2 761 567 T3

ctttttggga aaatgccagg ggaatgtacc agccagggag aggacccttg ttttcctcat 50340
 ggcccttcct ggcaatggca ctactgacac cgacagtcct ttttgtccct gatgacctct 50400
 gctgcctgat gcccaagtga ccacctctgc tttgtcattt ctaggattgg cttccaggtc 50460
 ctctcagca ttggggaact cagcttggcc atcgtgatag ctctcacgtc tggctcctg 50520
 acaggtcagt gtgaggccac ctttcttcca ccattgccag gacacagcac ccacgtccag 50580
 agcgcaccct gccgtgtggc tggatgtcta tgtgccccat ctccctccct gaggatcaca 50640
 taatttcaga attggaaagg ttcttagagg tcacctgctg ctaatgtgga ctgtgaggcc 50700
 agggcagggg agggacatcc ctgaggttat aagtaggggtg agtggcaacg ttgcagactt 50760
 ttgaaccag ggctggatgat cacactcagt tttgcacaga agcccagaaa aatccttaca 50820
 cccaaaagcc taccttttat ttctgaggac acccataata ctatcttatt caacagatat 50880
 ttattcaata tccactatga gccaggcact ggggacacag cagtgagcaa aacaaattcc 50940
 ctgaccccat ggaattgacc ttctagtggg ggaaggtatt agcaataaat agacaaataa 51000
 gtgtctacta cgccagatgg gaagaagtgg ctgtgaagac agagcaaact agagaaacat 51060
 agagtcaatg tgggatgggg tggtctttta ggggggtggt cagggaagc ttatctgagt 51120
 agttagcttt taagcagaga cccaatgaa gaggaggag atatgcatg catttagtta 51180
 ggggaagaac attccatgaa aataggatag caagtgcata ggcctgaga cagcagcatg 51240
 ctttgtgtgt tgagggaaca gtaaggagac cagtgtggtt ggtgtgaatg gagtgagaag 51300
 gagcagcagg ggttgagggc agaattgtag tgaggagcag gcccttataa aagatgggaa 51360
 gccactggag atctttcaac aaaggggaaa agtatgtttc tggtcttgca atacaataga 51420
 aaagcaaaaa atctaggga gttgctaatt agccagtttt acttatatgc caggtgaaaa 51480
 tatgtggcta ggtgcagtgg ctcatacctg taattgcagc agtttgggag accgaagtgg 51540
 gcagatcatc tgaggtcagg attcaagacc agcctggcca acatggtgaa accctgtctc 51600
 tactaaaaat taaaaaatta gccaggcgtg tggttgggca cctgtaatcc cagctacttg 51660
 ggaggctgag gcaggagaat tgcttaaacc cgggaggcag aggttgacgt gggccgagac 51720
 tctgtctaaa aaaaaagaa aatacacatt caggccaggc acagtggctc acgcctgtaa 51780
 tcccagcact ttgggaggct gaggcaggta gatcacctga ggtcaggagt tcgagaccag 51840
 cctgaccaac atgggaaaac cctgtctctg ccagaaatac aaaaattagc caggcgtggt 51900
 ggtgtgtgcc tgtagtccca gctactcggg aggtgaagt aggggaatgg cttgacccca 51960
 ggagggtgag gttatagtga gccaaagttg caccagccta ggtgacagag tgagactgtc 52020
 tcaaaaaaaa aaaaaagaaa gaaatatac attccatcca gaacttgta ttctacaagc 52080
 aaacatcttt tattggttag acaccatat atgtgtccct aagcaggagg tggatgcaa 52140
 ataagagaca aatggcgtaa gacactatga gttgtgtggt gacattgggc atgtcacttc 52200

actccctctg agccttggtt agcttctctg taaaatgaaa ggattatggt aactaagctg 52260
 gcttccttcc agctttaaca aactgtatgg aggtacattt tggagttact tgggtaattt 52320
 ttgagtgtga gattggctag aattgcttta atataccaat gtctggcctt agcttttggc 52380
 agagtctgtg tgaagaagca gaggcggagt agagttaatt ccgtaagtta acgttcagtt 52440
 cgtggcagct ggcaatccaa ccctgggaaa ggctgccgga tttagcaaaa atgcaaggtg 52500
 tctgttttta aattcgcaat gaattgggta tcctgcattt tatttggcaa ccctgtcctg 52560
 ggactcacac tattcactgt tatcactggt atattcgaag tggtgctgac ttgccctctg 52620
 tcttgcaaag taccggggg tcttttctta tgcttactg gagtcaaaaa agagaataga 52680
 ggaaaagaca atcatattgt tcctttaaga gttaagacca acaagctttc ttctttacat 52740
 gttgtttttg acatgagcaa actggtgatt aaaaacaact tgggtggctc atacttgtaa 52800
 tcccagcact ttggaaagct gaggtgggag aatagcttga ggccaggagt tcaagccagg 52860
 gcaatcctat agtgagaccc catctctaca aaagatacaa aaattagcca ggtgtggtgg 52920
 tacacctgta gtcccagctg ctccggaggc tgagatggga ggatcagttg agcttgggag 52980
 gcagaagttg cagtgagctg agatcgtgcc actgcactcc agcctggaca acagagcaag 53040
 accctgtctc aaaaaaggaa acaaaacaac ttggacaatg gaagggggag aaagttcctc 53100
 aagaagccaa aattgcacca aatggactcc cagaagccaa gcatttaact tgттаattga 53160
 gccctctgtg ggcctgtcta tacttattta aggaacaatc ctatcaagca tagttattgg 53220
 gtttctcagc ccaggtagat tagaaatagc agattagagg tgggctaggt ttctagaggt 53280
 aaagtacacc agcagaagtt agaagtgaaa gcaaagagcc taacagagga agagaaattc 53340
 tttttttttt ttttagacgg agttttgctc ttgttgccca ggctggagtg caatggcgct 53400
 atctcggtc aacgcaacct ccgcctcctg gggtcaagtg attctcctgc ctcagcctcc 53460
 tgagtagctg ggattacagg catgcaccac cacgcccggc taattttgta tttttagtag 53520
 agacaggggt tctccatgtt ggtcatgctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccgc 53580
 ccaccttggc ctcccaaagt gctgggatta caggcataag cactgtgcc cggccaacaa 53640
 attcttaaaa ctggacacaa gaacacaaaa cgcttgggct gctgagagat tagaccaaca 53700
 accctccacg gctacaaacc ttttccacgt tatatggcac gttataagtg ggtgttccta 53760
 gtgatgggtc tgattttttt tttaaaaagt ctaaatatgt ttaatgttgt ctcagaagac 53820
 aaaatatatt ttagacagat attcctcagt gatgagtaag cctcagctat ctggaaaatt 53880
 catgcaggcg ccagagatca ttactgagta attcaagcta ataactgcgt catgctggtt 53940
 gtacctgca tgccaatatc tgctaaaagc agcaccacga aagggaata cgaatctcac 54000
 taagcactca cccattcttg ttaacgacac tggaactgat catccttaat aatacacaga 54060

taaatctatc aggagcattt ccttgcttcc tgtgaaagga agtactcatt ccatgtgtcc 54120
 tgtgaaattc agccagcttc ggggaagctgg aggaatacat atggccaagc tacctgggca 54180
 gagagtagac agggaatgga ggttgggcac agtggctcac acctgtaatt gcagcccttt 54240
 agaaggcaaa ggcgggcaga tcacttgagc tcaggtgttc aagaccagcc tgggcaacat 54300
 ggctaaaccc cgtctctgca aaaaatacaa aaaaatgagc tgggtatggt agcacacact 54360
 tgtggtccca gctacttggg aggctgaggt ggggggggtg cttgtgcctg ggagtttgag 54420
 gctgcaatga gctgtgattg tgccactgca ctccagcctg gataacagaa tgagaccctg 54480
 ttccaaaaat aaaaaataaa atcaaagaca cttaaaaaga tggggaaaag gaaggacagg 54540
 cacttaagca agttataagc tactttccta actacacaag tggaatctta agctgaggtt 54600
 cccaggagtt gactggagcc agagaagaca gacctatagg agcacccaac tggagtcgcc 54660
 ctccatagta gcccatatgt cttacatgga tcagctttcg tggggccctt ctactccgtc 54720
 tggggaaggg cgtcagatct gtggctctca tgtactgtc agtacactgc cattcccagt 54780
 tctttttttc aaaaaaaaaa aaattgttta cagaatcggc cgggtgtggt ggcttatgcc 54840
 tataatacta gcaatttgga aggctgaggt ggggtgatca cctgaggtca ggagttcgag 54900
 accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat cctactaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatta 54960
 gctggatgtg gtggcaggcg cctataatct tagctacttg ggaggctgag gcaggagaat 55020
 cgcttgaacc tgggaggcag aggctgcagt gagccgagat catgccacgg tactccagcc 55080
 tgggtgatag agtgagactc tgtctcaaaa taaataaaat aaaataaaat aaaataaaat 55140
 aaaataaaat agtctacaga attaagctgg tccaggaatg acagggcgtc cattttattg 55200
 tctttcaatt gtgggagaaa aaggatttct gttgagacac tgtcgttttg acacacacaa 55260
 tattttgatt aatcttgaga ttaaaaatcc tgtgctcaa atcttttaac attaaattat 55320
 gcatttaaac aggtttgctc ctaaaatctca aaatatggaa agcacctcat gtggctaaat 55380
 attttgatga ccaagttttc tggaaggtaa gatttttcac ctattaacgt gatagatttt 55440
 gagtgcata acttaaaaac atacctgggt atatatgttg acttgctgtt tatgagtaaa 55500
 acaaaaacaa aaatggagta aggagcattg caggaggaa tagaggagaa acaaatccat 55560
 gatatgcatg tgtgtggggg agggtggcgg ggaggtggtg aaggtcacca tttccctgat 55620
 acctcaaatt cattcagagt cagggatgag acagctttca ctggccacac ttcccctccc 55680
 gctatctgca gtccctcagc tagccaaata gtttgacatg cgggtgacag aaccccgcga 55740
 tgcaaaagct ggaagaaacc tcaagccttg gagtccaacc ctttttttga cagatgctaa 55800
 gagtggagac atgacttatc aagatcttac aactggctgg gcacgggtggc tgacgcctgt 55860
 aatcccagca ctttgggagg ctgaggtggg gcgatcacct gaggccagga gttcgagacc 55920
 agcctggcca acgtgtcaaa accccatctc tactaaaaat acaaaagtta gctgggcgtg 55980

gtagcacatg cctgtaatcc cagttactca ggaggctgag gcaagagaat cgcttgaaat 56040
 caggaggcag aggttgagct gagctgagat tgcgccactg cactccagcc tgggtgacaa 56100
 gagctgacac tctgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aattcttaca gtgtgtgagt 56160
 atccaggctg agtcctgaac acagctcttg ataaatgata acaagcaggc acaaaaaaat 56220
 tgtagtacag gagtctgagg tcacttagca aaggacata aagttcaaac agctcagcag 56280
 ctgctgaggg tcccggttta cattgtagca tttgttgttg tgactgggct agaaagaagg 56340
 tgaagaaggt tggagctcac tccctgcctc ccctccact ctctccctt tgacctacac 56400
 tcatagttca cgcagcactc tgatgtgtcc ccttaggcca tcctctagtc aatgctgtgg 56460
 gtaggctgga ccagcaggga ccagtattgt cacagcaagt ccaggccaac agtggtcagg 56520
 ctgctgcccg gtgttggtcc tttgtgagtg gcagatccaa gaccggaacc caggccttct 56580
 gagtcccagg ccaatgcttg cccacccag catccaagat gttgctcact aaagagacag 56640
 agaagcagcc ttattatggg cctggacacc tgtgcatgag ggtcaagca gagaggacct 56700
 ggggagagac cctgcccctt cttttccttc tccttcctct cttttctctt cttcttcctc 56760
 ttcaaatagc tttttgaggt gtaactggca tacaatcaat tgtacatatt taggctgggt 56820
 atggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggcgggtg gatcacttga 56880
 ggtcaggagt ttgagaccag cctgggcaac ccggtgaaac cccgtctcca ctaaaactac 56940
 aaaaattagc caggcgtggt ggcagctgcc tgtaatcccg gctactcggg aggctgaggc 57000
 aggagaatca cttgaacctg ggaagcgaag tttgcagtga tctgagatca tgccactgca 57060
 ctccagcctg ggtgacagag cgagactttg cctcaaaaac aaaacaaaac aattgtacat 57120
 atttaaagtg ttgtaaccaa gtgagttaca gagaaacacc aactttgag cctaattcag 57180
 gagtcttcta ttagccggcg acctagagac gactagtgtc caaaattctc tcggcccca 57240
 agaaggggct agattttctt ttataccttg gtttagaaag gggaggggga attgagctga 57300
 agcaatctta cagaagtaaa acaggcaaaa aagttaaaaa gacaaatggt tacaggaaaa 57360
 caaacagttc cagggtgcagg agctttaaag ccatcacaag gtgacaggtg cgggggctct 57420
 ggggtgctatc tgccggacac aaacgcaggg gcactagagt actatcaccg gggcaaattc 57480
 ctgggaactg cggacacagc ttgccacagt accttatcag ctaattgcac tctttgatgt 57540
 gctgggagtc agcttgacac agttaagtcc ttgaggaagg ggggggtaa ggagccctta 57600
 acgtcttgca aatgaaggag ccgaatggaa tccctccggc tttcttagct aagagagagt 57660
 caatcaagtt aatacaagtt agggatatcac aaaagtatat aatttgatac attttaacgt 57720
 atttatacac tgaagagacc atcaccacca tcaagacaag gagcacacc atcacttcca 57780
 cacacttcct cctgctcctt tgaaattcct cccttcctac ccacctggtc ccacccaaag 57840

gcaaccactg aactactttc tgtcactaag gtttgcgttt tctgtaattt ttttgtttga 57900
gacagggtct cactccgcca cccacacogt aatgcagtgg caccatcatg actcactgta 57960
gcctcaacct ccccaggctc aggagatcct cccccctcag cctcctgagt agctaggacc 58020
acaggtgtag gccaccatgg caggctaatt tttgtatttt tttgtagaga tggggtttca 58080
ccgtattacc taggctggtc tcgaactcat gggttcaagc aatcctcctg ccttggcctc 58140
tcaaagtgct gggattatag gcatgagcca ctgtgccag ccctctgtaa tgttacacaa 58200
agggaatcat gcagcacgta ctgcccttgg tctggcctct tttgctcagc atgattattc 58260
tgagaatcat ccgtgttggt gcgtgtaact gacttcatca gcttctctct gcagctgtca 58320
gctcttggct tctcccaaca gccaatctct ctttatcccc tgcaagtgtt cttgcctatt 58380
tagcagaatc aagggtactct atcgaaaaga ctcgaaaat tggtttaatc tattcattca 58440
ttcctcaggt atttatcgaa taactattct ataccaagta ctatgctaata caaccaagga 58500
cagcaciaaac aggagaaatc tccagctcag tcacttgagt tgcaataaat atttgctgga 58560
taggtcaggt gcagtggctc acacttgtaa tcccagcact ttggggatta ctgagacggg 58620
aggatctctt gagcccagga ggccaaggct gcagagaacc atgatcatgc cactgcactc 58680
cagcctgggt gacagagtga gatcctgtct ctgaaaaaaaa atatttgctg gataaattaa 58740
ggaaatctga cgaaccccat cagtagccat tgcagcaaca ggtaaaactag aacgagtgtg 58800
aatttggaat gaggaacccc gatgttggcc atcattctgt aatgtcatgt attatgtaat 58860
gtattatata ttaatgtatg tattatgtag gcaagttcct tgacctctct cactggtaac 58920
ataagagtag taatctttgt gctacttcac tgggttattt caaagatcaa gtgaggtaat 58980
aatgtctgta acaacattct gtaaaatgca aaccgccaca tgaatgtgaa agtttattac 59040
tagggattta gccaacca cagggaatgtg tgagcataag agctatcata ttgcaagcct 59100
acagtttctg attttgtgct aggtgctttt ccacattacc tgattttatc ctcaaacag 59160
tcctgcataa aagtaagtat gtcgcccagg tgcggtggct catgcctata atcccagcac 59220
tttgggagcc cgagggtggc aaatcacttg agatcaggag tttgaaacca gcctgggtcaa 59280
cgtggtgcaa ccctgtctct actaaaaata caaaaaaaaaa ttagacaggc gtggtggtgg 59340
atgcctgtaa tcccagctac ttgggaagct gaggcaggag aatggcttga gcccgggaga 59400
tgagattgct agtgagatga gattgcgcca ctgcactcca gcctgggtga cagagcaagg 59460
ctatgtctca aaagagaaaa aaaaagtaag tatctcagtc ttgaagatga tgaaatggag 59520
gcctagagag attaagtaac ttgccccaaa tgacagaact aatgcataga aaagaagaaa 59580
tgtgatgtct tttggctcca aagacacccc acatatgcgt tggttacagt tactagagaa 59640
aagttattcc acccccaccc cacccccaga aatcttctga cttgttttct cgcagttgag 59700
taggaccatt tattcggcag tgtaccattc tcagcttgca gttgaaagcc aaatatccat 59760

taaagaggca	aggatgcaaa	cttgctaagc	tgataaatcc	aggggtgatt	tttttttttt	59820
ttgcaaacca	tccaacaaga	cattttaaat	actcattgaa	tttcatagaa	ctgactgcca	59880
ggattggaaa	gacattaaag	ccagctcagc	cactgcctcg	ctggttggcc	agaccacgcc	59940
tggcacttct	gggagggagc	actcaccacc	ccccaaaggg	acccatctca	tcttccgaag	60000
gtttatgaaa	atgcactcat	catttgctaa	ttcattccac	tacgtgtatt	acctaatttg	60060
tgacacgatg	tgaagtacca	gagagataat	tctaaataaa	atatagtatt	gggtctcaag	60120
gagccagata	tgctaattctc	ctatcctcct	gcagtttaca	gtggtcctca	ccagatactt	60180
atttacaaaa	attcagttta	ttatttatatt	ttttgagaca	gagtcttgct	ctatagctca	60240
ggctagagtg	taatggtgtg	atctcggtct	acttcaacct	ctgcctccca	ggttcaagtg	60300
attctcctgc	ctcaacctcc	caagtagctg	ggactacagg	cacctgccac	cacggctaatt	60360
ttttggagtt	ttagtagaga	cagggtttca	ccacgttggc	caggctggcc	togaactcct	60420
gacctcaggt	gatctgcccc	catcagcctc	ccaaaatggt	gggattacag	gcgtgagcca	60480
ccatgcccgg	ccaaaacttc	agtttataac	acaatctttc	acgtgtcttc	tgctttcatt	60540
aaaagaatag	acagttccct	tctttatttc	agtttaataa	accatggatt	ttatttcatg	60600
ctttgcaaaa	cacaagggct	cactgacatg	cacttcttaa	actaattctg	gctggctgcc	60660
tgtaattcca	gcactttggg	aggctgaggg	cgacagatca	cttcaagtca	ggagttcaag	60720
accagcctgg	ccaatatggt	gaaaccacgt	ctctaccaa	aatataaaaa	attagccagg	60780
tgtggtggtg	cgtgactata	atcccagcta	ctcagggggc	tgaggcagaa	aaatcacttg	60840
aaccggggag	gcggaggtta	cagtgaagctg	agatcgcgcc	actgcactcc	agcctggggc	60900
acagagtggg	actctgtctc	aaaaaataaa	taaatacaaa	taatgtaaaa	tacgaaacaa	60960
gcaatcctgg	cagtagctgc	tggaatgaga	ggagggagag	gtcataggga	ggtcggggac	61020
aatggagcat	ggagttgtgt	tggatttggc	taagcagcag	gaagtgcagg	gcattccaag	61080
caagaggagg	ggggcaggtg	gggagcatct	gcaagaacag	aagcagcatg	agcaacctgg	61140
ctcggcagtg	tgtgaaaagg	ctgaaaggtg	gctagagcca	cttcaatttc	atccttcagg	61200
caaatgggaa	attcccaaag	gtttgagtgg	ggaagcaatg	cctacaatga	aagtttgaga	61260
gtgaagcaga	gtgatcgaat	taagcatgta	ggccgagttc	tgaaataact	gcaatgtgct	61320
gaagatcatc	cattggcttc	tgaatgagta	tttgaggttt	attttttaaa	atgattttat	61380
tgccaagaaa	gataaacact	actgttttgg	tacaaaaaca	taacaaaatg	tggttgagtcc	61440
ctcttgctgt	tttacgcgaa	gttttaaaaa	tctactcttg	tcacagtggg	atcaccctta	61500
cttctgattt	caaataaatg	ttctagagac	acagtaaggg	cccaacaaac	gcttggttcaa	61560
caacacaagg	agagccagct	tttaaagtag	gaaaacaggg	cgggcgccgt	gggtcacacc	61620

ES 2 761 567 T3

tgtaatccca	acacttttggg	aggctgaggt	gggcagatca	cttgaggtca	ggagttcaag	61680
aacagcttgg	ccaacatggt	gaaaccctgt	ctctactaaa	aacacaaaca	ttagccaggc	61740
gtggtggtgc	acaccagtag	tcccagctat	tcaggaggct	gaggcaggaa	aatggcttga	61800
actggggagg	cagtggttgc	agtgagccga	gatcgtgcc	ctgcactcca	gcctggggga	61860
cagagggaga	ctccatctca	aaataaaaaca	aaacaaaacc	aaatcataca	aaaacattag	61920
ctgggtgtgg	tgggtgcatac	ctgtaatccc	agctacttgg	gaagctgagg	cagaattact	61980
tgaacccttg	gggggaggtt	gcagtgagct	gagatcttgc	cactacactc	cagcctgggc	62040
aacagagtga	ggagactctg	tctcaaaaaa	tatatatatt	aaaaaaaaga	aaaaaaaaag	62100
taaactagga	aaacacatca	gcagcctgcc	aacagactcc	cctagcctcg	gtgagggcca	62160
gtgttctggg	aggcagatct	gaattctagt	cctagttcac	ccactggcag	gctggtgccc	62220
ttgggcaggt	cgcttctctg	gggctcagtt	tcttcctcta	taaaatgaga	tcaaattcca	62280
tgttctaaga	gtttgtgctc	tggagtcaga	cagatctggg	ttctaccact	gccagctctg	62340
tgatcttgta	gcttcagtct	cgtcatctga	catggagata	acagtaactg	tctcactgtg	62400
ttgttaggg	ttaaaggaga	taatgtatgt	gaaatgttag	caaacaagtg	ttagctaccc	62460
tgatttccgg	tttcagagtt	ctgtggtccc	agtttatgcc	acatgcagtg	acgttgtatg	62520
gtaggctgtg	gtgtggcacc	acttcagaac	tcagcgcag	cacagcttgc	agaagagaag	62580
gccagaggag	acctaagaag	gctcttcgaa	cacttgaaag	accggcatgt	aggccgggcg	62640
cagtgactca	cgctgtaat	cccagcagtt	ttggaggtcg	aggcgggtgg	atcacctgag	62700
tttgggagtt	tgataccagc	ctgaccaaca	aggtgaaacc	ccgtctctac	taaaaaatac	62760
aaacattagc	tgggcatggt	ggcgggtgcc	tgtaatccca	gctactccgg	tgggtgaggc	62820
agaattgctt	gaaccgggga	ggcagaggtt	gcagtgagct	gagattgcat	cactgcactc	62880
cagcctgaga	caagagcgaa	actccatctc	aaacaaaaca	aacaaccaac	caaacaaaac	62940
caaaaaaaaa	actggcatgt	agaagaaaaa	tactttttct	ctacacttct	ccaaagaatt	63000
taactaggcc	caggggaggt	gcagtataaa	tttctaacaa	tctcaactgt	ctgccaaatg	63060
gaatgagcta	cttcatatgg	cagtagtgag	tcctctgtct	ttggaggcat	tcaaataaaa	63120
gccagatggc	catttatcaa	caatccatgt	aaaacgttag	atgaaataaa	acctatatat	63180
ccaagatctc	ttccaattca	gattttatga	aagaatttct	aaggcttttg	taatgagaca	63240
tttaggctgt	ttcaagagat	caagccaaaa	tcagtatgtg	ggttcatctg	caataaaaaat	63300
gtttgttttg	cttttacagt	ttcctcattt	ggctgttgga	ttttaagcaa	aagcatccaa	63360
gaaaaacaag	gcctgttcaa	aaacaagaca	acttcctctc	actgttgcc	gcatttgtac	63420
gtgagaaacg	ctcatgacag	caaagtctcc	ttatgtataa	tgaaacaagg	tcagagacag	63480
atttgatatt	aaaaaattaa	agactaaaaa	cttagtttaa	gagtcaattt	aataagttta	63540

aaataaatgt ttagtttcat taggatgatg ctatcaatat tttcttggtt acagacacat 63600
 tattaaggtt ttgggttaat tttattgaca attcttaaga ttctttctca tgcttaataa 63660
 agcatgctac tcagttaact cttgtctaca tcagcaaagc agataatata aaacaggaaa 63720
 attacaaatc actgatactt agtccttggtg ggaatcatgc tttctctcca gcagttttac 63780
 aaggtgggtg gcattccctg agcatattct gaattgcact gtggggaaaag aggttgtgct 63840
 cagttgtagg gtggggggat gcactgcctg aggattaaaa aactagttct gtgaccgtga 63900
 ggaagtcgtt taaatttcca tggctctgtt cctcctatgt gaaaagagaa ggtgggcttc 63960
 aacctctaag atcttctcca gttttcacat tttatggact tttgtagaaa aaacatcagg 64020
 agttcatgtg ggatgacagc aagtcatttc tttgaggaga gtcttgatca ccaggcaata 64080
 ttcacagtgt agagactgtc agatgaccat ggctagcatg gaaatgagac ccacacattt 64140
 aaatcaccca gcaaatattc cgaaggctaa ttgtagcaca ttttatgaaa gacatttcaa 64200
 actgtggtcc tgaagagtgt atcccattct gcagaggtgg ggagcctggg gggacaagag 64260
 ttctgaagag gaagagacaa caagagttcc cagtagctaa tgtttgcatt tctagttgac 64320
 cgtgctggtc tattaggcta gtggttcagt acacagatga aatgcaacat ggaaccaggt 64380
 ttattatcag aacaactaca aagaaattgt cccctgtcta agactggagt gtcaagtctc 64440
 tgcccttttt tcttttcctt caatgggtgga tgtggagtga ctgtgcatcc caccagaacc 64500
 acgtgtcatg gctgagtcac atcttcctgc ccttggaatg agaggcacag cggaagacct 64560
 tcccatggaa gggacacagg gagcctggtg gctggaccat ggtgcttctc tcttccaaca 64620
 cgtccactca ccccttgga gaccctcaaa agccagttac attacatgtt cacagaattt 64680
 ttggtaaaag taaataccaa ttatagttag gaagaatttt gaccacggaa tattttaaaa 64740
 actaaaaaat gtttatattt catttaacat ttgacacaga agagaccaca tttgaataaa 64800
 cacattaaat cttcagagca ctttcattgt ggttttggtg ctcagatatg acaaatactt 64860
 acattgacaa atccataatt tcttttgtaa tttcttttta tttttacaaa ttataccatg 64920
 ataaaatttg acaaaaatta ttcatgtgaa agtttcctct aacattttat aagttaatca 64980
 agtgcatacc acaatagatt tttggttgtt gtttaggtgt tctcgtgatt ttagtattac 65040
 acaactttta gctgagacta cactcagaaa taagttaga aaatggcatt acaaaagggt 65100
 gggagtggagc agtaaaaaaa caaacaacc catgcagggc tgttgtgctg tgggaaatca 65160
 gatgtgttca ctgccataag tcttcagtgc ggccaaactt aaaaaccagc cctctgtgaa 65220
 taaaacaaga aatatcacat gactccctga atttgagaaa agagtatgtg agatttcgag 65280
 aatggtgtga aacaacaac gaagaataat tgatgagttg tagaagaaat tttggtacga 65340
 aatgtatcaa aacagaaact gatcattcta aggtagttaa ttcttccatt atgttcaact 65400

ES 2 761 567 T3

gtgctattaa ccaccatatt cccaacaacc ttaactttca agtactgaat acacatgtga 65460
cttttaaaaa gttaccagtg tttactatgt aaccattata tgtctgattt tttttttttt 65520
ttttgagaca gagtcttgct ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcgtg atctcggctc 65580
actgcaagct ctgcctcccg gggtcatgcc attctcctgc ctct 65624

<210> 27
<211> 332
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 27

ttggagagag gggatgatgcc tggatgctggg ggaacccctg cacagagacg gacacaggat 60
gagctctaag taccgcgggt ctgtccggcg ctgcctgccc ctctgggccc taactactgga 120
agcagctctc attctcctct tctatTTTTT taccactat gacgcttctc tagaggatca 180
aaaggggctc gtggcatcct atcaaggatga gagttcattg gaaaagtggg cacaggagca 240
aatagcaggg gcagggggcg gggaggcctg tggttctcca ggggcacaga tgttcctttc 300
tacaaaatcc caaggaaaaa gattccccca tc 332

<210> 28
<211> 384
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 28

caagccctca agtaggtggt ggagagaggg gtgatgcctg gtgctgggtg aacccctgca 60
cagagacgga cacaggatga gctctaagta cccgcgggtct gtccggcgct gcctgcccct 120
ctgggccccta aactggaag cagctctcat tctcctcttc ttttttttta cccactatga 180
cgcttcctta gaggatcaaa aggggctcgt ggcatacctat caaggtgaga gttcattgga 240
acagtgggtca caggagcaaa tagcaggggc aggggcgggg gaggcctatg gttctccagg 300
ggcacagatg ttcctttcta caaatccccg aggaaaagat tcccccatct tcttccgtag 360
attgcaccga aattcagtca acaa 384

<210> 29
<211> 384
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 29

ES 2 761 567 T3

caagccctca agtaggtgtt ggagagaggg gtgatgcctg gtgctggtgg aaccctgca 60
cagagacgga cacaggatga gctctaagta cccgcggtct gtccggcgct gcctgccct 120
ctgggcccta aactggaag cagctctcat tctcctcttc tttttttta cccactatga 180
cgcttcctta gaggatcaaa aggggctcgt ggcacccat caaggtgaga gttcattgga 240
acagtgggtca caggagcaaa tagcaggggc aggggcgggg gaggcctatg gttctccagg 300
ggcacagatg ttcctttcta caaaatccc aggaaaagat tccccatct tcttccgtag 360
attgcaccga aattcagtca acaa 384

5 <210> 30
<211> 384
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 30
caagccctca agtaggtgtt ggagagaggg gtgatgcctg gtgctggtgg aaccctgca 60
cagagacgga cacaggatga gctctaagta cccgcggtct gtccggcgct gcctgccct 120
ctgcgcccta aactggaag cagctctcat tctcctcttc tttttttta cccactatga 180
cgcttcctta gaggatcaaa aggggctcgt ggcacccat caaggtgaga gttcattgga 240
acagtgggtca caggagcaaa tagcaggggc aggggcgggg gaggcctatg gttctccagg 300
ggcacagatg ttcctttcta caaaatccc aggaaaagat tccccatct tcttccgtag 360
attgcaccga aattcagtca acaa 384

15 <210> 31
<211> 384
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 31
caagccctca agtaggtgtt ggagagaggg gtgatgcctg gtgctggtgg aaccctgca 60
cagagacgga cacaggatga gctctaagta cccgcggtct gtccggcgct gcctgccct 120
ctgcgcccta aactggaag cagctctcat tctcctcttc tttttttta cccactatga 180
cgcttcctta gaggatcaaa aggggctcgt ggcacccat caaggtgaga gttcattgga 240
acagtgggtca caggagcaaa tagcaggggc aggggcgggg gaggcctatg gttctccagg 300
ggcacagatg ttcctttcta caaaatccc aggaaaagat tccccatct tcttccgtag 360
attgcaccga aattcagtca acaa 384

20 <210> 32
<211> 384
<212> ADN
25 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 567 T3

<223> RHCE_consensus_ex01

<400> 32

5 caagccctca agtaggtgtt ggagagaggg gtgatgcctg gtgctggtgg aaccctgca 60
cagagacgga cacaggatga gctctaagta cccgcggtct gtccggcgct gcctgccct 120
ctgsgcccta aactggaag cagctctcat tctcctcttc tttttttta cccactatga 180
cgcttcctta gaggatcaaa aggggctcgt ggcctcctat caaggtgaga gttcattgga 240
acagtgggtca caggagcaaa tagcaggggc aggggcgggg gaggcctatg gttctccagg 300
ggcacagatg ttcctttcta caaaatcccg aggaaaagat tccccatct tcttccgtag 360
attgcaccga aattcagtca acaa 384

<210> 33

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 33

10 tcttgcatgc cccttccagc tgccatttag taagactcta atttcatacc accctaaatc 60
tcgtctgctt cccctcgtc cttctcgcca tctccccacc gagcagttgg ccaagatctg 120
accgtgatgg cggccattgg cttgggcttc ctcacctga gtttccggag acacagctgg 180
agcagtgtgg ccttcaacct cttcatgctg gcgcttggtg tgcagtgggc aatcctgctg 240
gacggcttcc tgagccagtt cccttctggg aaggtgggtca tcacactgtt caggtattgg 300
gatgggtggct ggatcacttc tgggtcatag agggaatgga ccccgaaagg acaggttcca 360
gaagatctgg gatattgccc cctctctgtc tagcaccagt 400

<210> 34

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 34

15 tcttgcatgc cccttccagc tgccatttag taagactcta atttcatacc accctaaatc 60
tcgtctgctt cccctcctc cttctcacca tctccccacc gagcagtcgg ccaagatctg 120
accgtgatgg cggcccttgg cttgggcttc ctcacctcaa atttccggag acacagctgg 180
agcagtgtgg ccttcaacct cttcatgctg gcgcttggtg tgcagtgggc aatcctgctg 240
gacggcttcc tgagccagtt ccctcctggg aaggtgggtca tcacactgtt caggtattgg 300
gatgggtggct ggatcacttc tgggtcatag agggaatgga ccccgaaagg acaggttcca 360
gaagatctgg gatattgccc cctctctgtc tagcaccagt 400

<210> 35

<211> 400

ES 2 761 567 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 35

5

tcttgcatgc cccttccagc tgccatttag taagactcta atttcataacc accctaaatc	60
tcgtctgctt cccctcctc cttctcacca tctccccacc gagcagtcgg ccaagatctg	120
accgtgatgg cggcccttgg cttgggcttc ctcacctcaa atttccggag acacagctgg	180
agcagtgtgg ccttcaacct cttcatgctg gcgcttggtg tgcagtgggc aatcctgctg	240
gacggcttcc tgagccagtt ccctcctggg aaggtggtca tcacactggt caggtattgg	300
gatggtggct ggatcacttc tgggtcatag agggaatgga ccccgaaagg acaggttcca	360
gaagatctgg gatattgccc cctctctgtc tagcaccagt	400

<210> 36
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10

<400> 36

15

tcttgcatgc cccttccagc tgccatttag taagactcta atttcataacc accctaaatc	60
tcgtctgctt cccctcctc cttctcgcca tctccccacc gagcagttgg ccaagatctg	120
accgtgatgg cggccattgg cttgggcttc ctcacctoga gtttccggag acacagctgg	180
agcagtgtgg ccttcaacct cttcatgctg gcgcttggtg tgcagtgggc aatcctgctg	240
gacggcttcc tgagccagtt cccttctggg aaggtggtca tcacactggt caggtattgg	300
gatggtggct ggatcacttc tgggtcatag agggaatgga ccccgaaagg acaggttcca	360
gaagatctgg gatattgccc cctctctgtc tagcaccagt	400

<210> 37
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

20

<400> 37

tcttgcatgc cccttccagc tgccatttag taagactcta atttcataacc accctaaatc	60
tcgtctgctt cccctcctc cttctcgcca tctccccacc gagcagttgg ccaagatctg	120
accgtgatgg cggccattgg cttgggcttc ctcacctoga gtttccggag acacagctgg	180
agcagtgtgg ccttcaacct cttcatgctg gcgcttggtg tgcagtgggc aatcctgctg	240
gacggcttcc tgagccagtt cccttctggg aaggtggtca tcacactggt caggtattgg	300
gatggtggct ggatcacttc tgggtcatag agggaatgga ccccgaaagg acaggttcca	360
gaagatctgg gatattgccc cctctctgtc tagcaccagt	400

25

ES 2 761 567 T3

<210> 38
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> RHCE_consensus_ex02

10

<400> 38

tcttgc	atgc	cccttcc	cagc	tgccattt	tag	taagactc	tta	atttcata	acc	accctaa	atc	60
tcgtct	gctt	ccccctc	ctc	cttctcr	cca	tctcccc	cacc	gagcag	tygg	ccaagat	ctg	120
accgtg	atgg	cggccmt	tgg	cttggg	cttc	ctcacct	cra	rtttccg	gag	acacag	ctgg	180
agcagt	gtgg	ccttca	aacct	cttcat	gctg	gcgctt	ggtg	tgcagt	gggc	aatcct	gctg	240
gacggc	ttcc	tgagcc	cagtt	cccty	ctggg	aaggtg	gtca	tcacac	tgtt	caggtat	tgg	300
gatggt	ggct	ggatc	acttc	tgggt	catag	agggaa	tga	ccccg	aaagg	acaggt	tcca	360
gaagat	ctgg	gatatt	gccc	cctct	ctgtc	tagc	accag	t				400

15

<210> 39
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20

<400> 39

tcccac	agaa	agtaggt	gcc	caacag	tgtt	tgaa	aga	atgaat	gaat	gaatga	ga	60
atgaat	gaat	gagtga	gagg	catcct	ttcct	tctcag	tcgt	cctgg	ctctc	cctctct	ccc	120
ccagt	tattcg	gctggg	ccacc	atgagt	gctt	tgctgg	tgct	gatctc	agtg	gatgct	gtct	180
tgggga	aaggt	caactt	ggcg	cagttg	ggtg	tgatgg	tgct	ggtgg	gagtg	acagct	tttag	240
gcaac	ctgag	gatgg	tcac	agta	atatct	tcaac	gtgag	tcattg	gtgct	gggagg	gagg	300
acctg	gggaga	aaaggg	ccaa	aagct	ccatt	tgggtg	gggtt	tccagg	ggtt	tga	aaaaataa	360
agaca	acctg	taatcc	cagc	tactt	gggag	gttg	aggag	g				400

25

<210> 40
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 40

ES 2 761 567 T3

ttgtcttcta tttccacaga aagtaagggtg cccaacagtg tttgttgaat gaatgaatga	60
atgaatgaat gagtgaagagg catccttcct tctcagtcac cctggctctc cttctcacc	120
ccagtattcg gctggccacc atgagtgcta tgtcgggtgct gatctcagcg ggtgctgtct	180
tggggaaggt caacttggcg cagttgggtg tgatgggtgct ggtggaggtg acagcttttag	240
gcaccctgag gatgggtcatc agtaatatct tcaacgtgag tcatgggtgct gggaggaggg	300
acctgggaga aaagggccaa aagctccatt tgggtggggct tccgggggtt tgaaaaataa	360
agacaacctg taatcccagc tacttgggag gttgaggagg	400

<210> 41
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 41

ttgtcttcta tttccacaga aagtaagggtg cccaacagtg tttgttgaat gaatgaatga	60
atgaatgaat gagtgaagagg catccttcct tctcagtcac cctggctctc cttctcacc	120
ccagtattcg gctggccacc atgagtgcta tgtcgggtgct gatctcagcg ggtgctgtct	180
tggggaaggt caacttggcg cagttgggtg tgatgggtgct ggtggaggtg acagcttttag	240
gcaccctgag gatgggtcatc agtaatatct tcaacgtgag tcatgggtgct gggaggaggg	300
acctgggaga aaagggccaa aagctccatt tgggtggggct tccgggggtt tgaaaaataa	360
agacaacctg taatcccagc tacttgggag gttgaggagg	400

<210> 42
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 42

ttgtcttcta tttccacaga aagtaagggtg cccaacagtg tttgttgaat gaatgaatga	60
atgaatgaat gagtgaagagg catccttcct tctcagtcac cctggctctc cttctcacc	120
ccagtattcg gctggccacc atgagtgcta tgtcgggtgct gatctcagcg ggtgctgtct	180
tggggaaggt caacttggcg cagttgggtg tgatgggtgct ggtggaggtg acagcttttag	240
gcaccctgag gatgggtcatc agtaatatct tcaacgtgag tcatgggtgct gggaggaggg	300
acctgggaga aaagggccaa aagctccatt tgggtggggct tccgggggtt tgaaaaataa	360
agacaacctg taatcccagc tacttgggag gttgaggagg	400

<210> 43
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 43

ES 2 761 567 T3

```

ttgtcttcta tttccacaga aagtaagggtg cccaacagtg tttggtgaat gaatgaatga      60
atgaatgaat gagtgagagg catccttcct tctcagtcac cctggctctc cttctcaccc      120
ccagtattcg gctggccacc atgagtgcta tgtcgggtgct gatctcagcg ggtgctgtct      180
tggggaaggt caacttggcg cagttggtgg tgatggtgct ggtggaggtg acagctttag      240
gcaccctgag gatggtcatc agtaatatct tcaacgtgag tcatggtgct gggaggaggg      300
acctgggaga aaagggccaa aagctccatt tgggtggggct tccgggggttt tgaaaaataa      360
agacaacctg taatcccagc tacttgggag gttgaggagg      400

```

<210> 44
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> RHCE_consensus_ex03

<400> 44

```

ttgtcttcta tttccacaga aagtaagggtg cccaacagtg tttggtgaat gaatgaatga      60
atgaatgaat gagtgagagg catccttcct tctcagtcac cctggctctc cttctcaccc      120
ccagtattcg gctggccacc atgagtgcta tgtcgggtgct gatctcagcg ggtgctgtct      180
tggggaaggt caacttggcg cagttggtgg tgatggtgct ggtggaggtg acagctttag      240
gcaccctgag gatggtcatc agtaatatct tcaacgtgag tcatggtgct gggaggaggg      300
acctgggaga aaagggccaa aagctccatt tgggtggggct tccgggggttt tgaaaaataa      360
agacaacctg taatcccagc tacttgggag gttgaggagg      400

```

<210> 45
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 45

```

aacaccagtc tcatggcttc aagtcacacc tcctaagtga agctctgaac tttctccaag      60
gactatcagg gcttgccccg ggcagaggat gccgacactc actgctctta ctgggtttta      120
ttgcagacag actaccacat gaacatgatg cacatctacg tgttcgcagc ctatcttggg      180
ctgtctgtgg cctggtgcct gccaaagcct ctaccogagg gaacggagga taaagatcag      240
acagcaacga taccagttt gtctgccatg ctgggtaagg acaagggtgg gtgagtggtc      300
tcctacttgg gctgagcaga atggctcaga aaaggctctg gctgaaaaaa tctccctcct      360
ttaccaagtt ccctgggtg tctgaagccc ttccatcatg      400

```

<210> 46
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 46

acaccagtct	cgtggcttca	agtcacacct	cctaagtga	gctctgaact	ttctccaagg	60
accatcaggg	ctttcccctg	ggcagaggat	gccgacactc	actgctctta	ctgggtttta	120
ttgcagacag	actaccacat	gaacctgagg	cacttctacg	tggtcgcagc	ctattttggg	180
ctgactgtgg	cctgggtgcct	gccaaagcct	ctaccaaggg	gaacggagga	taatgatcag	240
agagcaacga	taccagttt	gtctgccatg	ctgggtaagg	acaagggtggg	gtgagtggtc	300
tcatacttgg	gctgagcaga	atggctcaga	aaaggctctg	gctgaaaaaa	tctccctcct	360
ttaccaactt	cccctgggtg	tctgaagccc	ttccatcatg			400

5

<210> 47
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 47

acaccagtct	cgtggcttca	agtcacacct	cctaagtga	gctctgaact	ttctccaagg	60
accatcaggg	ctttcccctg	ggcagaggat	gccgacactc	actgctctta	ctgggtttta	120
ttgcagacag	actaccacat	gaacctgagg	cacttctacg	tggtcgcagc	ctattttggg	180
ctgactgtgg	cctgggtgcct	gccaaagcct	ctaccaaggg	gaacggagga	taatgatcag	240
agagcaacga	taccagttt	gtctgccatg	ctgggtaagg	acaagggtggg	gtgagtggtc	300
tcatacttgg	gctgagcaga	atggctcaga	aaaggctctg	gctgaaaaaa	tctccctcct	360
ttaccaactt	cccctgggtg	tctgaagccc	ttccatcatg			400

15

<210> 48
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20

<400> 48

acaccagtct	cgtggcttca	agtcacacct	cctaagtga	gctctgaact	ttctccaagg	60
accatcaggg	ctttcccctg	ggcagaggat	gccgacactc	actgctctta	ctgggtttta	120
ttgcagacag	actaccacat	gaacctgagg	cacttctacg	tggtcgcagc	ctattttggg	180
ctgactgtgg	cctgggtgcct	gccaaagcct	ctaccaaggg	gaacggagga	taatgatcag	240
agagcaacga	taccagttt	gtctgccatg	ctgggtaagg	acaagggtggg	gtgagtggtc	300
tcatacttgg	gctgagcaga	atggctcaga	aaaggctctg	gctgaaaaaa	tctccctcct	360
ttaccaactt	cccctgggtg	tctgaagccc	ttccatcatg			400

25

<210> 49
 <211> 400
 <212> ADN

ES 2 761 567 T3

<213> Homo sapiens

<400> 49

```
acaccagtct cgtggcttca agtcacacct cctaagtga gctctgaact ttctccaagg      60
accatcaggg ctttcccctg ggcagaggat gccgacactc actgctctta ctgggtttta      120
ttgcagacag actaccacat gaacctgagg cacttctacg tgttcgcagc ctattttggg      180
ctgactgtgg cctgggtgcct gccaaagcct ctacccaagg gaacggagga taatgatcag      240
agagcaacga taccagttt gtctgccatg ctgggtaagg acaagggtgg gtgagtggtc      300
tcataacttg gctgagcaga atggctcaga aaaggctctg gctgaaaaa tctccctcct      360
5  ttaccaactt cccctgggtg tctgaagccc ttccatcatg      400
```

<210> 50

<211> 400

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> RHCE_consensus_ex04

<400> 50

```
acaccagtct cgtggcttca agtcacacct cctaagtga gctctgaact ttctccaagg      60
accatcaggg ctttcccctg ggcagaggat gccgacactc actgctctta ctgggtttta      120
ttgcagacag actaccacat gaacctgagg cacttctacg tgttcgcagc ctattttggg      180
ctgactgtgg cctgggtgcct gccaaagcct ctacccaagg gaacggagga taatgatcag      240
agagcaacga taccagttt gtctgccatg ctgggtaagg acaagggtgg gtgagtggtc      300
tcataacttg gctgagcaga atggctcaga aaaggctctg gctgaaaaa tctccctcct      360
15  ttaccaactt cccctgggtg tctgaagccc ttccatcatg      400
```

<210> 51

<211> 410

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 51

```
ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg      60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc cccagggcgc      120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagttt caactctgct ctgctgagaa gtccaatcga      180
aaggaagaat gccgtgttca acacctacta tgctgtagca gtcagcgtgg tgacagccat      240
ctcaggggtc tccttggctc accccaagg gaagatcagc aaggtagca gggcgctgcc      300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccctt cccacccca      360
25  gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtgtgga gctgtgcctg      410
```

<210> 52

ES 2 761 567 T3

<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 52

```
ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg      60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc cccagggcgc      120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagtgt caactctgct ctgctgagaa gtccaatcca      180
aaggaagaat gccatgttca acacctacta tgctctagca gtcagtgtgg tgacagccat      240
ctcaggggtca tccttggctc acccccaaag gaagatcagc atggtgagca gggcgctgcc      300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccctt cccaccccca      360
gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtgtgga      400
```

10 <210> 53
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15 <400> 53

```
ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg      60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc cccagggcgc      120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagtgt caactctcct ctgctgagaa gtccaatcca      180
aaggaagaat gccatgttca acacctacta tgctctagca gtcagtgtgg tgacagccat      240
ctcaggggtca tccttggctc acccccaaag gaagatcagc atggtgagca gggcgctgcc      300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccctt cccaccccca      360
gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtgtgga      400
```

20 <210> 54
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 54

```
ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg      60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc cccagggcgc      120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagtgt caactctgct ctgctgagaa gtccaatcca      180
aaggaagaat gccatgttca acacctacta tgctctagca gtcagtgtgg tgacagccat      240
ctcaggggtca tccttggctc acccccaaag gaagatcagc atggtgagca gggcgctgcc      300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccctt cccaccccca      360
gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtgtgga      400
```

25

<210> 55

<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 55

ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg	60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc ccccaggcgc	120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagtgt caactctcct ctgctgagaa gtccaatcca	180
aaggaagaat gccatgttca acacctacta tgctctagca gtcagtgtgg tgacagccat	240
ctcaggggtca tccttggctc acccccaaag gaagatcagc atggtgagca gggcgctgcc	300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccct cccacccca	360
gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtggtgga	400

10 <210> 56
<211> 400
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> RHCE_consensus_ex5

<400> 56

ctctaagtga caaggctgag actctccagc cctaggattc tcatccaaaa cccctcgagg	60
ctcagacctt tggagcagga gtgtgattct ggccaaccac cctctctggc ccccaggcgc	120
cctcttcttg tggatgttct ggccaagtgt caactctsct ctgctgagaa gtccaatcca	180
aaggaagaat gccatgttca acacctacta tgctctagca gtcagtgtgg tgacagccat	240
ctcaggggtca tccttggctc acccccaaag gaagatcagc atggtgagca gggcgctgcc	300
cttgggcagc acttgggtct aacaggacta gcacacatat ttatgccct cccacccca	360
gggccagcgt gggttgggag agggcatgcc ggggtggtgga	400

20 <210> 57
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Secuencia sintética: Marcador de secuenciación de nueva generación

30 <400> 57
acactcttc cctacctga aaacgacggc cagt 34

35 <210> 58
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Marcador de secuenciación de nueva generación

40 <400> 58

	ggttgctcgc caggaaacag ctatgacc	28
5	<210> 59 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 59 ggtcacttgc agcaagatgg	20
15	<210> 60 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 60 accttgcttc ctttaccac	20
25	<210> 61 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 61 tggccttcag ccaaagcaga	20
35	<210> 62 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 62 ctaatgcagc tgtgcactgc	20
50	<210> 63 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 63 tgtgtgaaag ggtgggtag	20
60	<210> 64 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 64	

ES 2 761 567 T3

	gtctcacctg ccaatctgct	20
5	<210> 65 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 65 gttggagggg agtgtaagg	20
15	<210> 66 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 66 ccagctaagg actctgcaca	20
25	<210> 67 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 67 atggcactac tgacaccgac	20
35	<210> 68 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 68 ttgtccctga tgacctctgc	20
50	<210> 69 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
55	<400> 69 tgtcctggca atggtggaag	20
60	<210> 70 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 70	

	gcacatagac atccagccac	20
5	<210> 71 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 71 agctggtcca ggaatgacag	20
15	<210> 72 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 72 gtgggagaaa aaggatttct gttgaga	27
25	<210> 73 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 73 tcttgagatt aaaaatcctg tgctcca	27
35	<210> 74 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 74 agttcatgca ctcaaatct atcacgt	27
50	<210> 75 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
55	<400> 75 cctgcaatgc tccttactcc	20
60	<210> 76 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 76	

	ggctgtttca agagatcaag cc	22
5	<210> 77 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 77 tcagtatgtg gggtcatctg ca	22
15	<210> 78 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 78 aggcaacagt gagaggaagt tg	22
25	<210> 79 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 79 tgctgtcatg agcgtttctc ac	22
35	<210> 80 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 80 ctgtgtccac ttgactggg actg	24
50	<210> 81 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
55	<400> 81 ctgttttgag tcccttcagg ggag	24
60	<210> 82 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 82	

	ctcacatact gataacttag caaatggc	28
5	<210> 83 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 83 gatcactga gccaggagg c	21
15	<210> 84 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 84 ttaactcagg aggctgaggt gg	22
25	<210> 85 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
	<400> 85 ctgagggtggg aggatcactt gag	23
35	<210> 86 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia consenso - cebador específico	
45	<400> 86 aaattagccg ggcattgtag cag	23
50	<210> 87 <211> 400 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 87	

ES 2 761 567 T3

```

agtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatggtgct gggctcttg gctgggctga      240
tctccgtcgg gggagccaag tacctgccgg taagaaacta gacaactaac ctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gtcggcgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

<210> 88
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 88

5

```

ggtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatggtgct gggctcttg gctgggctga      240
tctccatcgg gggagccaag tgcctgccgg taagaaacta gacaactaat gctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gttggtgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

10

<210> 89
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 89

15

```

ggtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatggtgct gggctcttg gctgggctga      240
tctccatcgg gggagccaag tgcctgccgg taagaaacta gacaactaat gctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gttggtgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

20

<210> 90
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 90

25

```

ggtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatgggtgct gggctcttgtg gctgggctga      240
tctccatcgg gggagccaag tgcctgccgg taagaaacta gacaactaat gctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gttggtgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

5
 <210> 91
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 91

```

ggtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatgggtgct gggctcttgtg gctgggctga      240
tctccatcgg gggagccaag tgcctgccgg taagaaacta gacaactaat gctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gttggtgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

15
 <210> 92
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> RHCE_consensus_exOβ
 <400> 92

```

ggtggtttca ggatcagcaa agcagggagg atgttacagg gttgccttgt tcccagcgtg      60
ctggtcactt gcagcaagat ggtgttctct ctctaccttg cttcctttac ccacacgcta      120
tttctttgca gacttatgtg cacagtgcgg tgttggcagg aggcgtggct gtgggtacct      180
cgtgtcacct gatcccttct ccgtggcttg ccatgggtgct gggctcttgtg gctgggctga      240
tctccatcgg gggagccaag tgcctgccgg taagaaacta gacaactaat gctctctgct      300
ttggctgaag gccagcagga cgctgggacc tgatgggcca ctgtgcagtg cacagctgca      360
ttaggcaggt gttggtgcat tctcttattg gcttcaacgc      400

```

25
 <210> 93
 <211> 400
 <212> ADN

ES 2 761 567 T3

<213> Homo sapiens

<400> 93

```
gaaggggcttc tttgaggtga gccttagtg ccacccccct ttggtggccc cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat ggggtctcacc tgccaatctg cttataataa     120
cacttggtcca caggggtggt gtaaccgagt gctggggatt cccacagct ccatcatggg      180
ctacaacttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcatc tacattgtgc tgctgggtgct      240
tgataccgtc ggagccggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atccccctaa      300
cactccccct caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttgttgg      400
```

5

<210> 94

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 94

```
agaagggctt ctttgaggtg agccttagtg cccatcccca tttggtggcg cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat ggggtctcacc tgccaatctg cttataataa     120
cacttggtcca caggtgtggt gtaaccgagt gctggggatt caccacatct ccgtcatgca      180
ctccatcttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcacc tacattgtgc tgctgggtgct      240
tcatactgtc tggaacggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atccccctaa      300
cactccccct caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttgttgg      400
```

15

<210> 95

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 95

```
agaagggctt ctttgaggtg agccttagtg cccatcccca tttggtggcg cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat ggggtctcacc tgccaatctg cttataataa     120
cacttggtcca caggtgtggt gtaaccgagt gctggggatt caccacatct ccgtcatgca      180
ctccatcttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcacc tacattgtgc tgctgggtgct      240
tcatactgtc tggaacggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atccccctaa      300
cactccccct caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttgttgg      400
```

25

<210> 96

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 96

```

agaagggcctt ctttgaggtg agccttagtg cccatcccca tttggtggcg cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat gggcttcacc tgccaatctg cttataataa      120
cacttgtcca caggtgtgtt gtaaccgagt gctggggatt caccacatct ccgtcatgca      180
ctccatcttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcacc tacattgtgc tgctggtgct      240
tcatactgtc tggaacggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atcccccttaa      300
cactcccctc caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttggttg      400

```

5

<210> 97
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 97

```

agaagggcctt ctttgaggtg agccttagtg cccatcccca tttggtggcg cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat gggcttcacc tgccaatctg cttataataa      120
cacttgtcca caggtgtgtt gtaaccgagt gctggggatt caccacatct ccgtcatgca      180
ctccatcttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcacc tacattgtgc tgctggtgct      240
tcatactgtc tggaacggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atcccccttaa      300
cactcccctc caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttggttg      400

```

15

<210> 98
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> RHCE_consensus_ex07

<400> 98

```

agaagggcctt ctttgaggtg agccttagtg cccatcccca tttggtggcg cggataccaa      60
gggtgtgtga aaggggtggg tagggaatat gggcttcacc tgccaatctg cttataataa      120
cacttgtcca caggtgtgtt gtaaccgagt gctggggatt caccacatct ccgtcatgca      180
ctccatcttc agcttgctgg gtctgcttgg agagatcacc tacattgtgc tgctggtgct      240
tcatactgtc tggaacggca atggcatgtg ggtcactggg cttaccccc atcccccttaa      300
cactcccctc caactcagga agaaatgtgt gcagagtcct tagctggggc gtgtgcactc      360
ggggccaggt gctcagtagg cttcggtgaa tatttggttg      400

```

25

<210> 99

ES 2 761 567 T3

<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 99

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc	60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg	120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcattttctag gattggcttc caggtcctcc	180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggt ctccctgacag	240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg	300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat	360
ttcagaattg gaaaggttct tagaggtcac ctgctgctaa	400

10 <210> 100
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15 <400> 100

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc	60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg	120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcattttctag gattggcttc caggtcctcc	180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggt ctccctgacag	240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg	300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat	360
ttcagaattg gaaaggttct tagaggtcac ctgctgctaa	400

20 <210> 101
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 101

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc	60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg	120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcattttctag gattggcttc caggtcctcc	180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggt ctccctgacag	240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg	300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat	360
ttcagaattg gaaaggttct tagaggtcac ctgctgctaa	400

<210> 102
<211> 400

ES 2 761 567 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 102

5

```

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc      60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg      120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcatttctag gattggcttc caggtcctcc      180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggc ctccctgacag      240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg      300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat      360
ttcagaattg gaaagggttct tagaggtcac ctgctgctaa      400

```

<210> 103
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10

<400> 103

```

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc      60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg      120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcatttctag gattggcttc caggtcctcc      180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggc ctccctgacag      240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg      300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat      360
ttcagaattg gaaagggttct tagaggtcac ctgctgctaa      400

```

15

<210> 104
<211> 400
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> RHCE_consensus_exOδ

25

<400> 104

```

ttgggaaaat gccaggggaa tgtaccagcc agggagagga cccttgtttt cctcatggcc      60
cttcctggca atggcactac tgacaccgac agtccttttt gtccctgatg acctctgctg      120
cctgatgccc aagtgaccac ctctgctttg tcatttctag gattggcttc caggtcctcc      180
tcagcattgg ggaactcagc ttggccatcg tgatagctct cacgtctggc ctccctgacag      240
gtcagtgtga ggccaccttt cttccaccat tgccaggaca cagcaccacac gtccagagcg      300
caccctgccg tgtggctgga tgtctatgtg ccccatctcc ttccctgagg atcacataat      360
ttcagaattg gaaagggttct tagaggtcac ctgctgctaa      400

```

ES 2 761 567 T3

5	<210> 105		
	<211> 400		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 105		
	tggtccagga atgacagggc ttccatttat ttgtctttca attgtgggag aaaaaggatt	60	
	tctgttgaga tactgtcggt ttgacacaca atatttcgat taatcttgag attaaaaatc	120	
	ctgtgctcca aatcttttaa cattaaatta tgcatttaaa caggtttgct cctaaatctt	180	
	aaaatatgga aagcacctca tgaggctaaa tattttgatg accaagtttt ctggaaggta	240	
	agatTTTTca cctattaacg tgatagattt tgagtgcattg aacttaaaaa catacctgag	300	
	tatatatggt gacttgctgt ttatgagtaa aacaaaaaca aaaatggagt aaggagcatt	360	
	gcaggaggaa ctagaggaga aacaaatcca tgatatgcat	400	
10	<210> 106		
	<211> 400		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 106		
	gtccaggaat gacagggcgt ccatttatTT gtctttcaat tgtgggagaa aaaggatttc	60	
	tggtgagaca ctgtcgTTTT gacacacaca atattttgat taatcttgag attaaaaatc	120	
	ctgtgctcca aatcttttaa cattaaatta tgcatttaaa caggtttgct cctaaatctc	180	
	aaaatatgga aagcacctca tgtggctaaa tattttgatg accaagtttt ctggaaggta	240	
	agatTTTTca cctattaacg tgatagattt tgagtgcattg aacttaaaaa catacctggg	300	
	tatatatggt gacttgctgt ttatgagtaa aacaaaaaca aaaatggagt aaggagcatt	360	
	gcaggaggaa ctagaggaga aacaaatcca tgatatgcat	400	
20	<210> 107		
	<211> 400		
	<212> ADN		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 107		
	gtccaggaat gacagggcgt ccatttatTT gtctttcaat tgtgggagaa aaaggatttc	60	

ES 2 761 567 T3

tggtgagaca	ctgtcgtttt	gacacacaca	atattttgat	taatcttgag	attaaaaatc	120
ctgtgctcca	aatcttttaa	cattaaatta	tgcatTTaaa	caggtttgct	cctaaatctc	180
aaaatatgga	aagcacctca	tgtggctaaa	tattttgatg	accaagtttt	ctggaaggta	240
agatttttca	cctattaacg	tgatagattt	tgagtgcag	aacttaaaaa	catacctggg	300
tatatatggt	gacttgctgt	ttatgagtaa	aacaaaaaca	aaaatggagt	aaggagcatt	360
gcaggaggaa	ctagaggaga	aacaaatcca	tgatatgcat			400

<210> 108
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 108

gtccaggaat	gacagggcgt	ccattttattt	gtctttcaat	tgtgggagaa	aaaggatttc	60
tggtgagaca	ctgtcgtttt	gacacacaca	atattttgat	taatcttgag	attaaaaatc	120
ctgtgctcca	aatcttttaa	cattaaatta	tgcatTTaaa	caggtttgct	cctaaatctc	180
aaaatatgga	aagcacctca	tgtggctaaa	tattttgatg	accaagtttt	ctggaaggta	240
agatttttca	cctattaacg	tgatagattt	tgagtgcag	aacttaaaaa	catacctggg	300
tatatatggt	gacttgctgt	ttatgagtaa	aacaaaaaca	aaaatggagt	aaggagcatt	360
gcaggaggaa	ctagaggaga	aacaaatcca	tgatatgcat			400

<210> 109
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 109

gtccaggaat	gacagggcgt	ccattttattt	gtctttcaat	tgtgggagaa	aaaggatttc	60
tggtgagaca	ctgtcgtttt	gacacacaca	atattttgat	taatcttgag	attaaaaatc	120
ctgtgctcca	aatcttttaa	cattaaatta	tgcatTTaaa	caggtttgct	cctaaatctc	180
aaaatatgga	aagcacctca	tgtggctaaa	tattttgatg	accaagtttt	ctggaaggta	240
agatttttca	cctattaacg	tgatagattt	tgagtgcag	aacttaaaaa	catacctggg	300
tatatatggt	gacttgctgt	ttatgagtaa	aacaaaaaca	aaaatggagt	aaggagcatt	360
gcaggaggaa	ctagaggaga	aacaaatcca	tgatatgcat			400

<210> 110
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 761 567 T3

<223> RHCE_consensus_ex09

<400> 110

```
gtccaggaat gacagggcgt ccatttattt gtctttcaat tgtgggagaa aaaggatttc      60
tgttgagaca ctgtcgtttt gacacacaca atattttgat taatcttgag attaaaaatc      120
ctgtgctcca aatcttttaa cattaaatta tgcatttaaa caggtttgct cctaaatctc      180
aaaatatgga aagcacctca tgtggctaaa tattttgatg accaagtttt ctggaaggta      240
agatttttca cctattaacg tgatagattt tgagtgcattg aacttaaaaa catacctggg      300
tatatatgtt gacttgctgt ttatgagtaa aacaaaaaca aaaatggagt aaggagcatt      360
gcaggaggaa ctagaggaga aacaaatcca tgatatgcat                                400
```

5

<210> 111

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10

<400> 111

```
ttatcaacaa tccatgtaaa acgttagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc      60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc      120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt      180
ttacagtttc ctcatctggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc      240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc      300
atgacagcaa agtctccaat gttcgcgag gcactggagt cagagaaaat ggagttgaat      360
cctttctctg ccactctttg aggagaatct caccatttat                                400
```

15

<210> 112

<211> 400

<212> ADN

<213> Homo sapiens

20

<400> 112

```
ttatcaacaa tccatgtaaa acgttagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc      60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc      120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt      180
ttacagtttc ctcatctggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc      240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc      300
atgacagcaa agtctcctta tgtataatga aacaagggtc gagacagatt tgatattaaa      360
aaattaaaga ctaaaaaactt agtttaagag tcaatttaat                                400
```

25

<210> 113

ES 2 761 567 T3

<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5 <400> 113

ttatcaacaa tccatgtaaa acgtagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc	60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc	120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt	180
ttacagtttc ctcatctggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc	240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc	300
atgacagcaa agtctcctta tgtataatga aacaagggtca gagacagatt tgatattaaa	360
aaattaaaga ctaaaaactt agtttaagag tcaatttaat	400

10 <210> 114
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15 <400> 114

ttatcaacaa tccatgtaaa acgtagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc	60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc	120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt	180
ttacagtttc ctcatctggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc	240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc	300
atgacagcaa agtctcctta tgtataatga aacaagggtca gagacagatt tgatattaaa	360
aaattaaaga ctaaaaactt agtttaagag tcaatttaat	400

20 <210> 115
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 115

ttatcaacaa tccatgtaaa acgtagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc	60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc	120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt	180
ttacagtttc ctcatctggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc	240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc	300
atgacagcaa agtctcctta tgtataatga aacaagggtca gagacagatt tgatattaaa	360
aaattaaaga ctaaaaactt agtttaagag tcaatttaat	400

25 <210> 116
<211> 400
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> RHCE_consensus_exlO

5

<400> 116

ttatcaacaa tccatgtaaa acgtagatg aaataaaacc tatatatcca agatctcttc	60
caattcagat tttatgaaag aatttctaag gtctttgtaa tgagacattt aggctgtttc	120
aagagatcaa gccaaaatca gtatgtgggt tcatctgcaa taaaaatgtt tgttttgctt	180
ttacagtttc ctcatattggc tgttggattt taagcaaaag catccaagaa aaacaaggcc	240
tgttcaaaaa caagacaact tcctctcact gttgcctgca tttgtacgtg agaaacgctc	300
atgacagcaa agtctcctta tgtataatga aacaagggtca gagacagatt tgatattaaa	360
aaattaaaga ctaaaaactt agtttaagag tcaatttaat	400

10

<210> 117

<211> 305

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15

<400> 117

ctgttttgag tcccttcagg ggaggggcct atcttattca acgttggtgt ttgttttcct	60
cacatactga taacttagca aatggctatt ggagcaaaaa tgaaaataaa cggaactctg	120
aagtgggatg ttttaaaatt ttattttttt tagagacagg gtcttgctct gttgccagtc	180
ctggagtgcg gtggtacaat catagctcat tgcagcctgt gcctcctggg ctcaagtgat	240
cctccacact cagcctcctg agttaaattt ttttacaggc gcctgctacc atgccctgct	300
aattt	305

20

<210> 118

<211> 308

<212> ADN

<213> Homo sapiens

25

<400> 118

ctgttttgag tcccttcagg ggaggggcct atcttattca acgttggtct ttgttttcct	60
cacatactga taacttagca aatggctatt ggaacaaaaa tgaaaataaa cggaaccctg	120
aagtgggatg ttttaaaatt ttattttatt ttttagagac agggctcttg tctgttgccc	180
agtctggagt gcagtgttac aatcatagct cattgcagcc tctgcctcct gggctcaagt	240
gatcctccca cctcagcctc ctgagttaaa tttttttaca gacgcctgct accatgcccc	300
gctaattt	308

30

<210> 119

<211> 308

<212> ADN

ES 2 761 567 T3

<213> Homo sapiens

<400> 119

ctgttttgag	tcccttcagg	ggaggggcct	atcttattca	acgttggtct	ttgttttcct	60
cacatactga	taacttagca	aatggctatt	ggaacaaaaa	tgaaaataaa	cggaaccctg	120
aagtgggatg	ttttaaat	ttatttattt	ttttagagac	agggtcttgc	tctgttgccc	180
agtctggagt	gcagtggtag	aatcatagct	cactgcagcc	tctgcctcct	gggctcaagt	240
gatcctccca	cctcagcctc	ctgagttaaa	tttttttaca	gacgcctgct	accatgcccg	300
gctaattt						308

<210> 120

<211> 417

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 120

ctgttttgag	tcccttcagg	ggaggggcct	atcttattca	acgttggtct	ttgttttcct	60
cacatactga	taacttagca	aatggctatt	ggaacaaaaa	tgaaaataaa	cggaaccctg	120
aagtgggatg	ttttaaat	ttatttattt	ttttagagac	agggtcttgc	tctgttgccc	180
agtctggagt	gcagtggtag	aatcatagct	cattgctata	gcttaaggac	tcacctggca	240
gcaacaccaa	accagggcca	ccaccatttg	aaatccccca	gggtgccctt	tgtcacttcc	300
cagtggtaga	atcatagctc	actgcagcct	ctgcctcctg	ggctcaagtg	atcctcccac	360
ctcagcctcc	tgagttaaat	ttttttacag	acgcctgcta	ccatgcccgg	ctaattt	417

<210> 121

<211> 417

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 121

ctgttttgag	tcccttcagg	ggaggggcct	atcttattca	acgttggtct	ttgttttcct	60
cacatactga	taacttagca	aatggctatt	ggaacaaaaa	tgaaaataaa	cggaaccctg	120
aagtgggatg	ttttaaat	ttatttattt	ttttagagac	agggtcttgc	tctgttgccc	180
agtctggagt	gcagtggtag	aatcatagct	cattgctata	gcttaaggac	tcacctggca	240
gcaacaccaa	accagggcca	ccaccatttg	aaatccccca	gggtgccctt	tgtcacttcc	300
cagtggtaga	atcatagctc	actgcagcct	ctgcctcctg	ggctcaagtg	atcctcccac	360
ctcagcctcc	tgagttaaat	ttttttacag	acgcctgcta	ccatgcccgg	ctaattt	417

<210> 122

<211> 58

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Secuencia de cebador directo	
5	<400> 122 aatgatacgg cgaccaccga gatctacact ctttcctac acgacgctct tccgatct	58
	<210> 123	
	<211> 60	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Secuencia sintética: Secuencia de cebador inverso, que contiene un código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente.	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (25)..(32)	
20	<223> Código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente.	
	<400> 123 caagcagaag acggcatacg agatnnnnnn nngtgactgg agtgcagacg tgtgctcttc	60
	<210> 124	
25	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación directa	
	<400> 124 acactcttc cctacacgac gctcttcga tct	33
35	<210> 125	
	<211> 34	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación inversa	
	<400> 125 gtgactggag ttcagacgtg tgctcttcg atct	34
45	<210> 126	
	<211> 34	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación de índice	
	<400> 126 agatcggaag agcacacgtc tgaactccag tcac	34
55	<210> 127	
	<211> 59	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia sintética: Secuencia de cebador directo	
65	<400> 127 aatgatacgg cgaccaccga gatctacact ctttcctac ctgtaaaacg acggccagt	59

5	<210> 128 <211> 60 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia sintética: Secuencia de cebador inverso, que contiene un código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente.	
15	<220> <221> misc_feature <222> (25)..(32) <223> Código de barras de 8 nucleótidos añadido para la identificación del paciente.	
20	<400> 128 caagcagaag acggcatacg agatnnnnnn nnggtgctc gccaggaaac agctatgacc	60
25	<210> 129 <211> 34 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación directa	
35	<400> 129 acactcttc cctacctgta aaacgacggc cagt	34
40	<210> 130 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación inversa	
50	<400> 130 ggttgctcgc caggaaacag ctatgacc	28
55	<210> 131 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Secuencia sintética: Cebador de secuenciación de índice	
65	<400> 131 ggtcatagct gttcctggc gagcaacc	28
	<210> 132 <211> 43 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 132 tgtccggcgc tgctgcccc tctgsgcct aacactggaa gca	43
	<210> 133 <211> 38 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 133 ccggcgctgc ctgccctct gggccctaac actggaag	38

ES 2 761 567 T3

5	<210> 134 <211> 41 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 134 gggcttcctc acctcrartt tccggagaca cagctggagc a	41
10	<210> 135 <211> 41 <212> ADN <213> Homo sapiens	
15	<400> 135 ggcttcctca cctcaaattt ccggagacac agctggagca g	41
20	<210> 136 <211> 38 <212> ADN <213> Homo sapiens	
25	<400> 136 cgggtgctgat ctcaagyggrrt gctgtcttgg ggaaggtc	38
30	<210> 137 <211> 33 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 137 ggtgctgatc tcagcgggtg ctgtcttggg gaa	33
35	<210> 138 <211> 43 <212> ADN <213> Homo sapiens	
40	<400> 138 gcctctaccc raggaacgg aggataawga tcagasagca acg	43
45	<210> 139 <211> 52 <212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 139 gcctgccaaa gcctctaccc aaggaacgg aggataatga tcagagagca ac	52
50	<210> 140 <211> 47 <212> ADN <213> Homo sapiens	
55	<400> 140 gaatgccrtg ttcaacacct actatgctst agcagtcagy gtggtga	47
60	<210> 141 <211> 52 <212> ADN <213> Homo sapiens	
65	<400> 141 gaagaatgcc atgttcaaca cctactatgc tctagcagtc agtgtggtga ca	52

REIVINDICACIONES

1. Un método para genotipar alelos en al menos un conjunto de loci genéticos homólogos, que comprende:

- 5 (i) proporcionar una muestra que contiene ADN que incluye dicho al menos un conjunto de loci genéticos homólogos, en donde dicho conjunto de loci genéticos homólogos comprende:
- (a) el gen RHD y el gen RHCE que codifican el antígeno eritrocitario; o
- 10 (b) dos o más genes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA); o
- (c) dos de más de los genes que codifican la glucoforina seleccionados del gen GYPA, el gen GYPB y el gen GYPE;
- (ii) realizar la amplificación por PCR de regiones de dicho conjunto de loci genéticos homólogos usando cebadores específicos de secuencia consenso, en donde dichos cebadores específicos de secuencia consenso se unen a secuencias consenso que son comunes a dichos genes de conjunto de loci genéticos homólogos (a), (b) o (c);
- 15 generando así un conjunto de productos de amplificación;
- (iii) secuenciar una pluralidad de dichos productos de amplificación para determinar la proporción relativa de cada nucleótido en cada posición en una lectura de secuenciación;
- 20 (iv) realizar una alineación de secuencia entre los resultados de lectura de secuencia de (iii) y al menos una secuencia de referencia, correspondiéndose dicha secuencia de referencia con uno de los genes en dicho conjunto de loci genéticos homólogos; y
- (v) realizar una identificación de genotipo del alelo o alelos en dicha muestra basada en la proporción relativa de cada nucleótido en cada una de una pluralidad de posiciones discriminantes en dicha alineación.

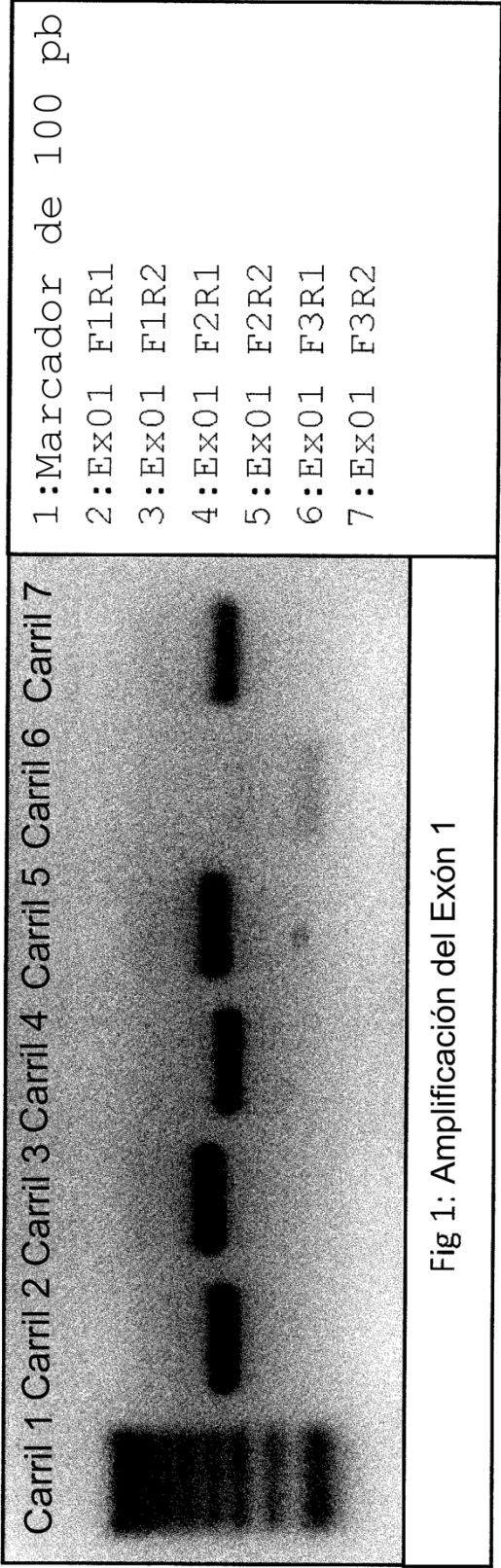
25 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el conjunto de loci genéticos homólogos comprende el gen RHD y el gen RHCE, y en donde dicha al menos una secuencia de referencia comprende:

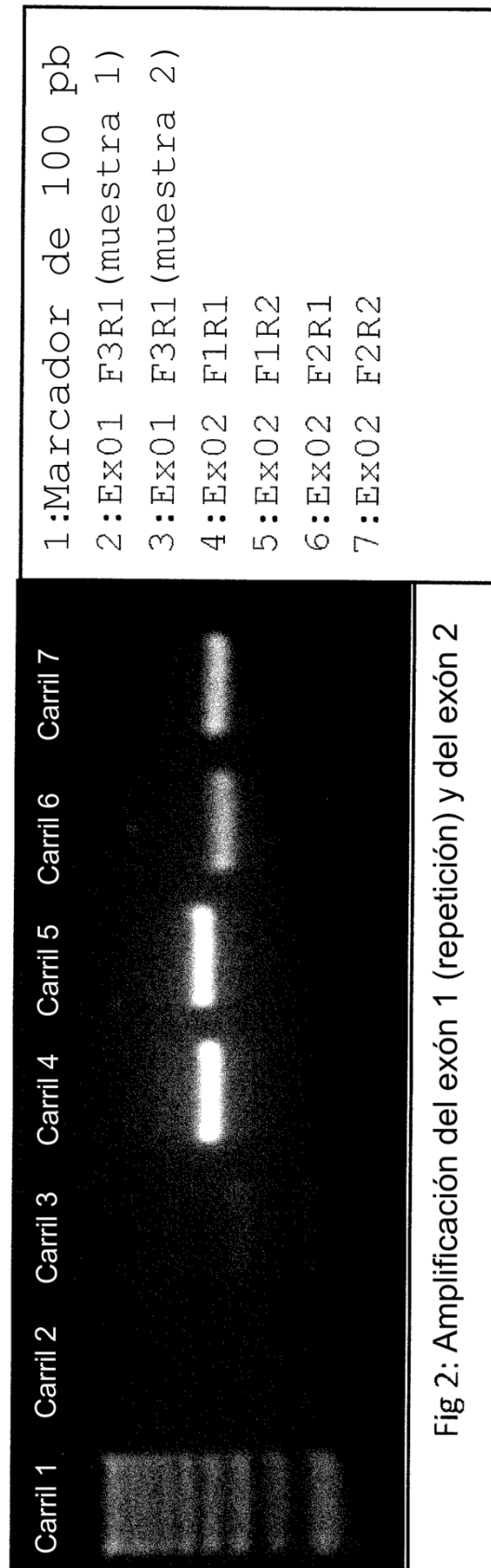
- (i) al menos un exón o un intrón del gen RHD de la SEQ ID NO: 25 o el complemento inverso del mismo;
- 30 (ii) al menos un exón o un intrón del gen RHCE de la SEQ ID NO: 26 o de uno de los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente o el complemento inverso del mismo;
- (iii) al menos una de la secuencia del exón 1 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 27, las secuencias del exón 1 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 28-31, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 1 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 32 o el
- 35 complemento inverso de la misma;
- (iv) al menos una de la secuencia del exón 2 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 33, las secuencias del exón 2 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 34-37, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 2 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 38 o el
- 40 complemento inverso de la misma;
- (v) al menos una de la secuencia del exón 3 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 39, las secuencias del exón 3 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 40 - 43, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 3 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 44 o el
- 45 complemento inverso de la misma;
- (vi) al menos una de la secuencia del exón 4 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 45, las secuencias del exón 4 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 46-49, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 4 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 50 o el
- 50 complemento inverso de la misma;
- (vii) al menos una de las secuencias del exón 5 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 51, las secuencias del exón 5 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 52-55, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 5 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 56 o el
- 55 complemento inverso de la misma;
- (viii) al menos una de la secuencia del exón 6 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 87, las secuencias del exón 6 de RHCE como se muestra en las SEQ ID NO: 88-91, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 6 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 90 o el
- 60 complemento inverso de la misma;
- (ix) al menos una de las secuencias del exón 7 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 93, las secuencias del exón 7 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 94-97, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 7 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 98 o el
- 65 complemento inverso de la misma;
- (x) al menos una de la secuencia del exón 8 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 99, las secuencias del exón 8 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 100-103, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 8 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 104 o el
- complemento inverso de la misma;
- (xi) al menos una de la secuencia del exón 9 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 105, las secuencias del exón 9 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 106-109, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 9 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 110

- o el complemento inverso de la misma;
- (xii) al menos una de las secuencias del exón 10 de RHD tal como se muestra en la SEQ ID NO: 111, las secuencias del exón 10 de RHCE tal como se muestra en las SEQ ID NO: 112-115, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, y/o la secuencia consenso del exón 10 de RHCE como se muestra en la SEQ ID NO: 116 o el complemento inverso de la misma; y/o
- (xiii) al menos una de la secuencia del intrón 2 de RHO como se muestra en la SEQ ID NO: 117, las secuencias de intrón 2 de RHCE como se muestra en las SEQ ID NO: 118-121, siendo los haplotipos de RHCE ce, Ce, cE o CE, respectivamente, o el complemento inverso del mismo.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha al menos una secuencia de referencia comprende al menos dos secuencias de referencia, que incluye:
- (i) al menos un exón o un intrón del gen RHD de la SEQ ID NO: 25 o el complemento inverso del mismo, por ejemplo, una secuencia de exón de RHO seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 51, 87, 93, 99, 105, 111 y 117; y
- (ii) al menos un exón o un intrón de una secuencia del gen RHCE, tal como de la SEQ ID NO: 26, por ejemplo, una secuencia del exón RHCE seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 28-32, 34-38, 40-44, 46-50, 52-56, 88-92, 94-98, 100-104, 106-110, 112-116 y 118-121 o el complemento inverso del mismo.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde dicha pluralidad de posiciones discriminantes en dicha alineación se selecciona de las posiciones establecidas en cualquiera de las Tablas 2, 11 y 13.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el método comprende secuenciar cada uno de los exones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 del gen RHD y cada uno de los exones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 del gen RHCE.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el método comprende además:
- (i) clasificar la muestra como de un genotipo seleccionado del grupo que consiste en CE(exones 1-2)-DD(exones 3-9)-CE (exón 10), DDCCeE, DdCCee, ddCcEe, DdCcee(exones 1-2)-ddCcee(exones 3-9)-DD(exón 10), ddCcee, DDCCeE, DdCCeE, ddccEe, ddccEe, DDCCeE, DdCcee, ddCCee, DDccEE y D?ccEe, basado en la proporción relativa de cada nucleótido en cada una de dicha pluralidad de posiciones discriminantes de dicha alineación; y/o
- (ii) determinar el tipo de sangre de la muestra basado en el genotipo, en donde opcionalmente el tipo de sangre se selecciona del grupo que consiste en: RHD+, tipo Cw; RHD+, CcEe; wDt3, Cce; RHD*DIIIa-het; Ce, RHD+; DAR-hem; r's; Ce, RHD+; rr; R1R1; R1r; r'r; R2R2; Pseudogén/-; y DVI tipo 1/-;
- en donde opcionalmente el alelo de tipo sanguíneo se selecciona del grupo que consiste en: RHD*r^S; tipo RHD*r^S; *RHD*r^S* Tipo 1; *RHD*r^S* Tipo 2; RHD*DIIIa; RHD*DIIIa IVS3+3100G; RHD*DIII_FN; RHD*DIVa-2; RHD*DIVa; RHD*DI-II-tipo4; RHD*DIII-tipo6; RHD*DIII-tipo7; RHD*DIII-tipo8; RHCE*ce^S; *RHCE*ce^S1006T*; *RHCE*ce^S1006C*; RHCE*ce733G; RHCE*ce48C,733G,1025T; RHCE*ce48C, 697G, 733G; RHCE*ce340T, 733G; y RHCE*ce48C, 733G, 748A.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende
- (i) obtener el número de lecturas que abarcan las bases de referencia y el número de lecturas que abarcan bases alternativas después de la alineación para su uso en dicha identificación del genotipo;
- (ii) definir un umbral para la proporción de lecturas que abarcan las bases de referencia frente a las lecturas que abarcan las bases alternativas para la identificación de variantes;
- (iii) obtener el número de lecturas que abarcan las bases directas de referencia, el número de lecturas que abarcan las bases inversas de referencia, el número de lecturas que abarcan las bases directas alternativas y el número de lecturas que abarcan las bases inversas alternativas para su uso en la identificación del genotipo;
- (iv) calcular un puntaje de calidad de mapeo para cada alineación de secuencia y/o un puntaje de calidad de mapeo general para una pluralidad de dichos alineamientos de secuencia, en donde dicho puntaje de calidad de mapeo para cada alineación de secuencia y/o dicho puntaje de calidad de mapeo general para dicha pluralidad de alineamientos de secuencia debe ser al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o al menos 30 unidades de Puntuación de Phred para que dicha identificación de genotipo sea considerada fiable.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se realiza una etapa previa al proceso antes de dicha alineación de secuencia para mejorar la calidad de la alineación, que comprende:
- (i) excluir lecturas de secuencia más cortas de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o más cortas de 76 nucleótidos;
- (ii) recortar lecturas de secuencia, en donde dicho recorte comprende eliminar 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos del extremo 5' y/o 3' de cada lectura de secuenciación.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además realizar una etapa de control de calidad para evaluar la calidad de las lecturas de secuenciación antes de

realizar dicha alineación de secuencia, y en donde evaluar la calidad de cada lectura de secuenciación directa y/o inversa comprende determinar uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en:

- 5 (i) por calidad de secuencia de bases;
- (ii) por puntuación de calidad de secuencia;
- (iii) por contenido de secuencia de bases;
- (iv) por contenido de bases GC;
- (v) por contenido de GC en secuencia;
- (vi) por contenido de bases de N;
- 10 (vii) distribución de longitud de secuencia;
- (viii) nivel de duplicación de secuencia;
- (ix) secuencias sobrerrepresentadas;
- (x) Contenido de Kmer.
- 15 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además evaluar uno o más de dichos alineamientos de secuencia para determinar al menos un parámetro seleccionado del grupo que consiste en:
- (i) cobertura, en donde el umbral de cobertura mínima se establece en 10X, 15X, 20X, 25X o 30X;
- 20 (ii) frecuencia variante, en donde la frecuencia mínima variante para identificar a un genotipo alternativo es del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % o 30 %;
- (iii) identificación de calidad media del genotipo, en donde la identificación de calidad media del genotipo es al menos 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 unidades de puntuación de Phred;
- (iv) calidad de mapeo, en donde la calidad del mapeo es de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 unidades de puntuación de Phred;
- 25 (v) calidad de la identificación, en donde la calidad de la identificación es de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 unidades de puntuación de Phred.
- 11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los criterios de umbral se establecen de manera que para definir:
- 30 (i) una identificación homocigótica, un mínimo del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o el 99 % de las lecturas deben admitir el alelo identificado;
- (ii) una identificación heterocigótica, entre el 30 % y el 70 %, entre el 35 % y el 65 %, entre el 40 % y el 60 %, o entre el 45 % y el 55 % de las lecturas deben admitir el alelo alternativo;
- 35 (iii) una identificación hemicigótica, entre el 15 % y el 45 %, entre el 20 % y el 40 %, entre el 20 % y el 35 %, o entre el 25 % y el 35 % de las lecturas deben admitir el alelo identificado.
- 12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cobertura se evalúa independientemente para la alineación de hebras directas e inversas, y en donde la proporción de cobertura de directo frente a inverso está entre 0,6 y 1,4, entre 0,7 y 1,3, entre 0,8 y 1,2, o entre 0,85 y 1,15.
- 40 13. Un método de emparejamiento de sangre, comprendiendo el método:
- 45 (i) llevar a cabo el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en una muestra receptora de un sujeto receptor que necesite sangre de donante y en una muestra donante de un posible sujeto donante;
- (ii) comparar los alelos de tipo sanguíneo presentes en la muestra receptora con los presentes en el sujeto donante y determinar así la compatibilidad del sujeto receptor para recibir sangre del posible sujeto donante.
- 50





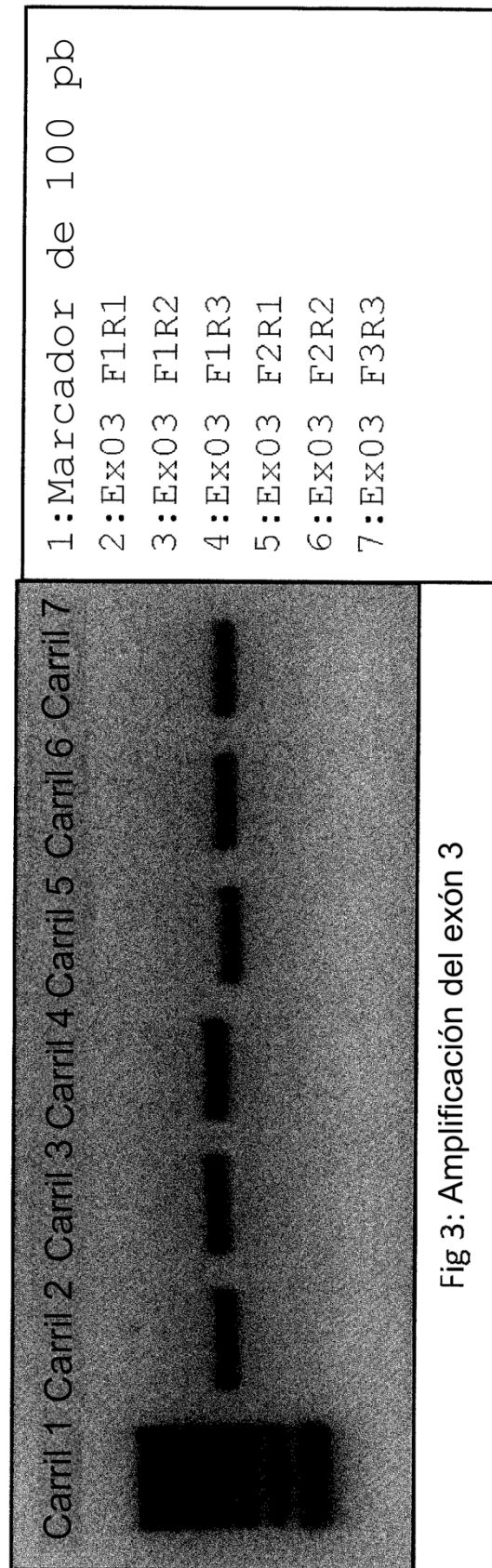


Fig 3: Amplificación del exón 3

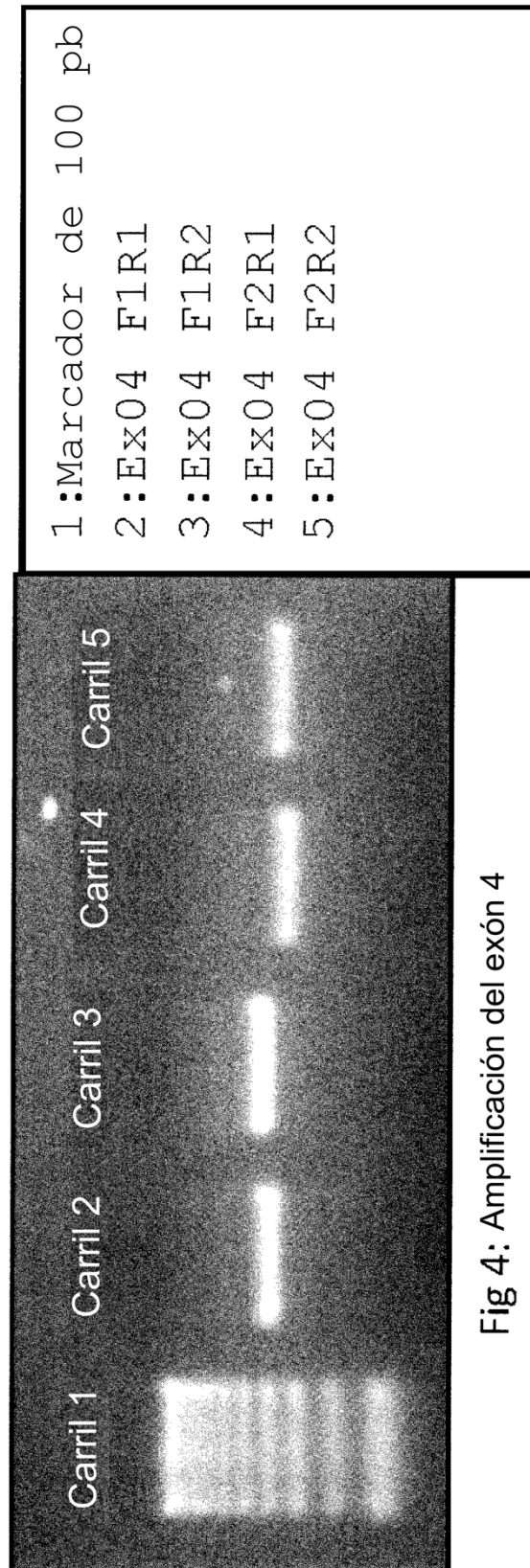
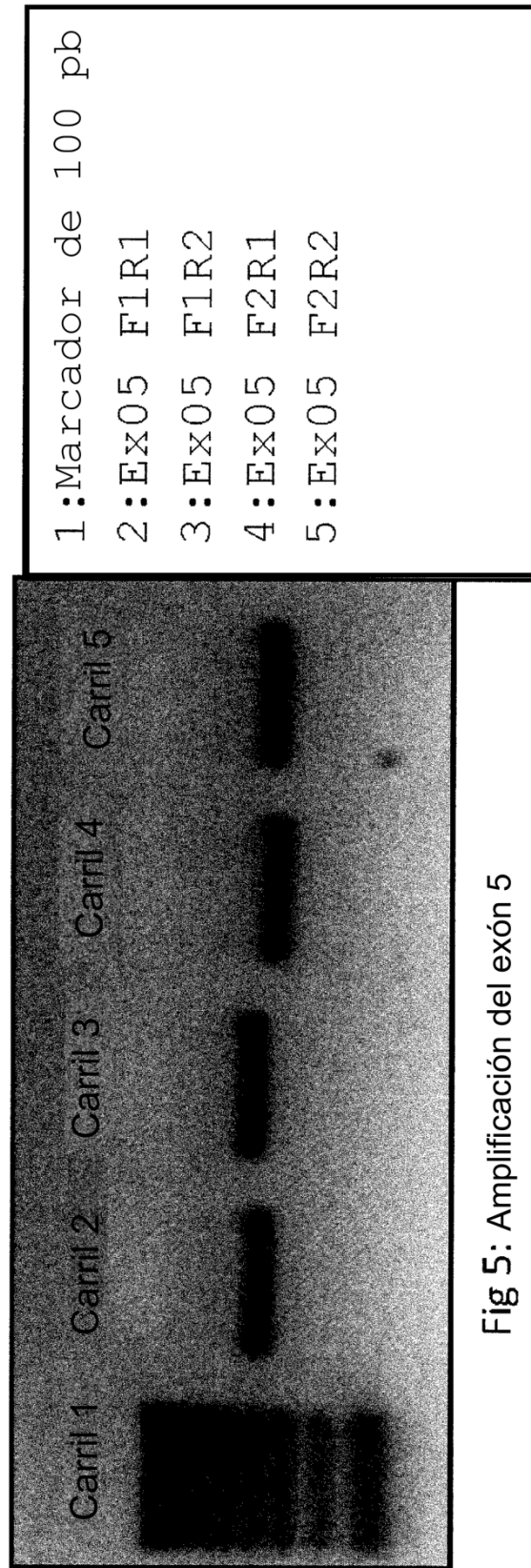


Fig 4: Amplificación del exón 4



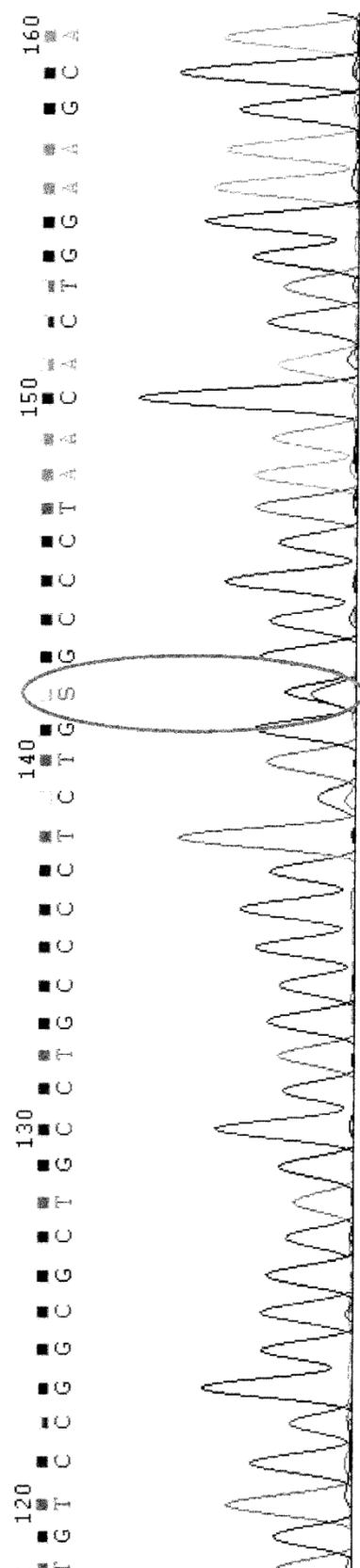


Figura 6

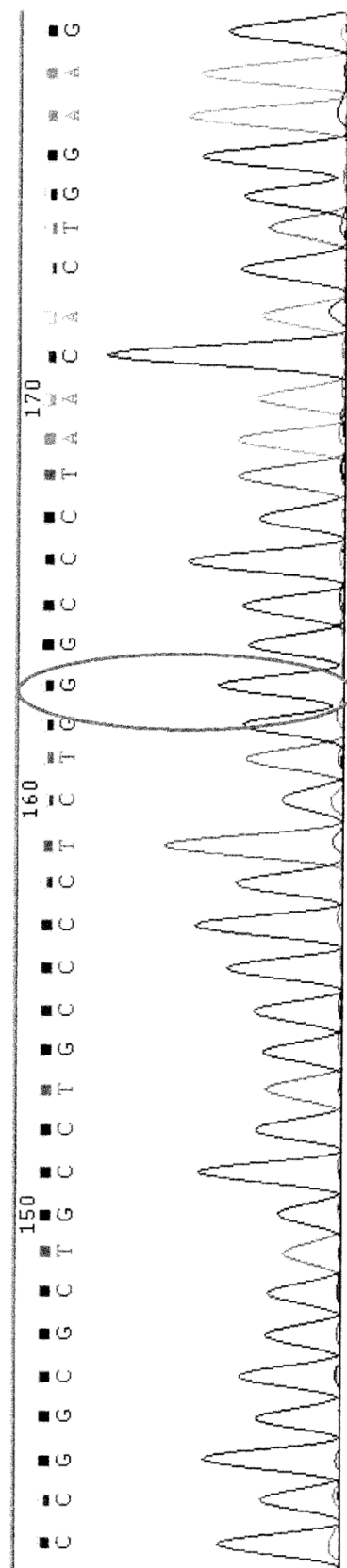


Figura 7

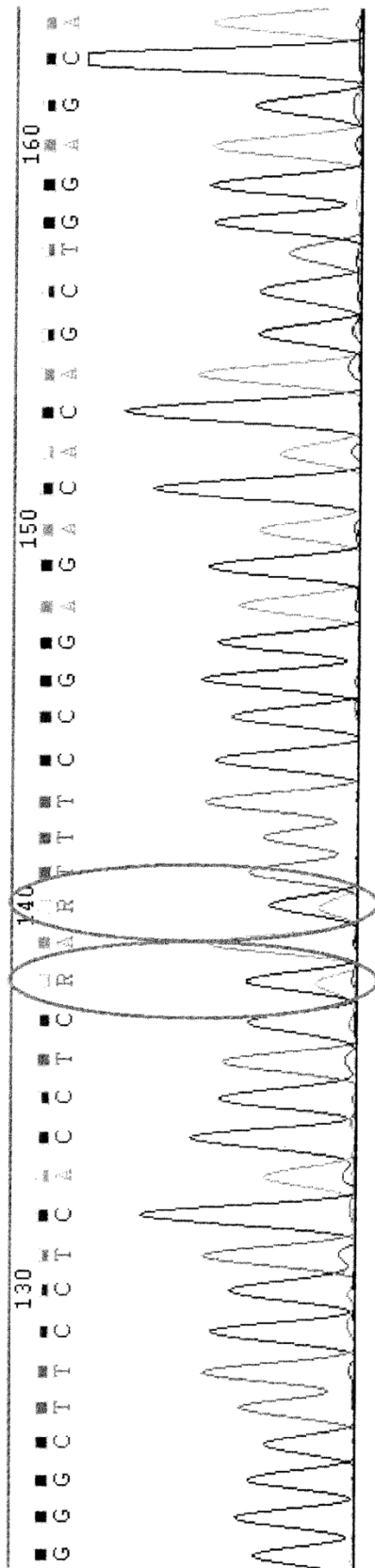


Figura 8

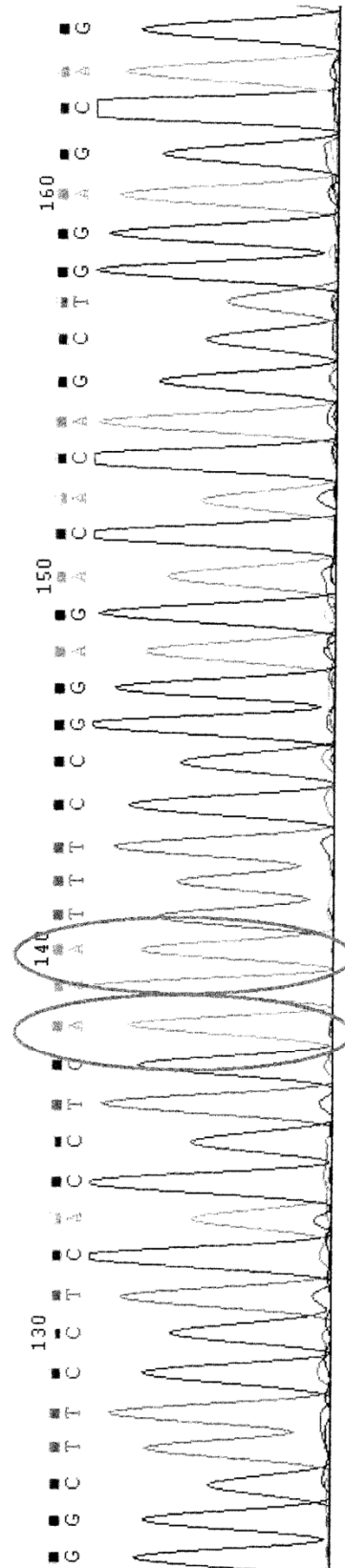


Figura 9

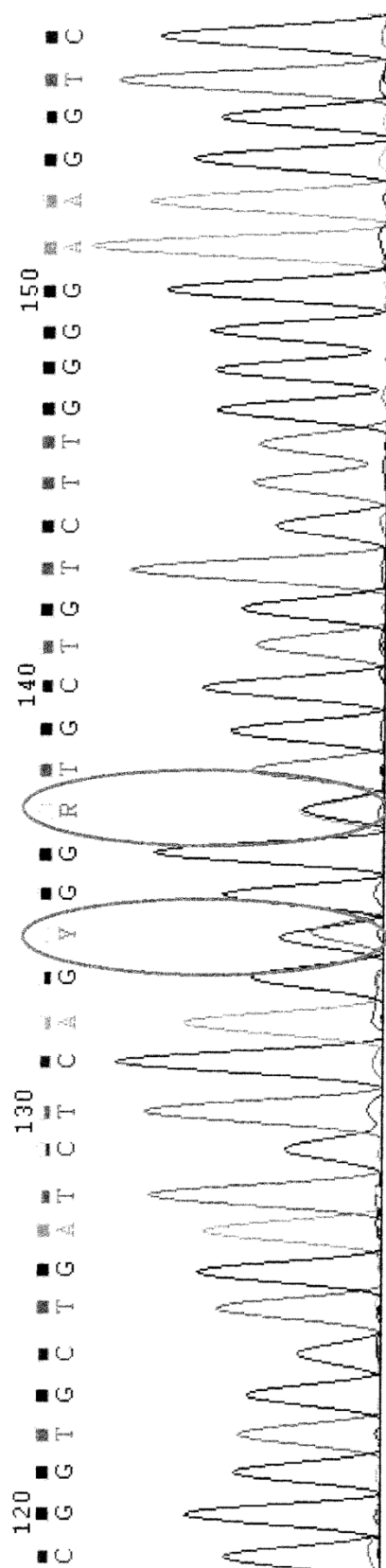


Figura 10

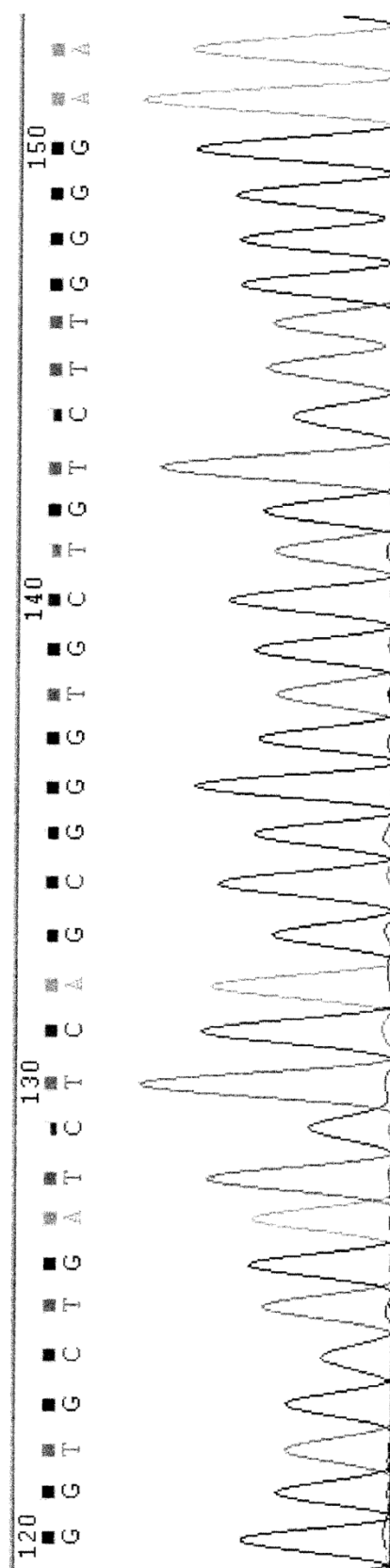


Figura 11

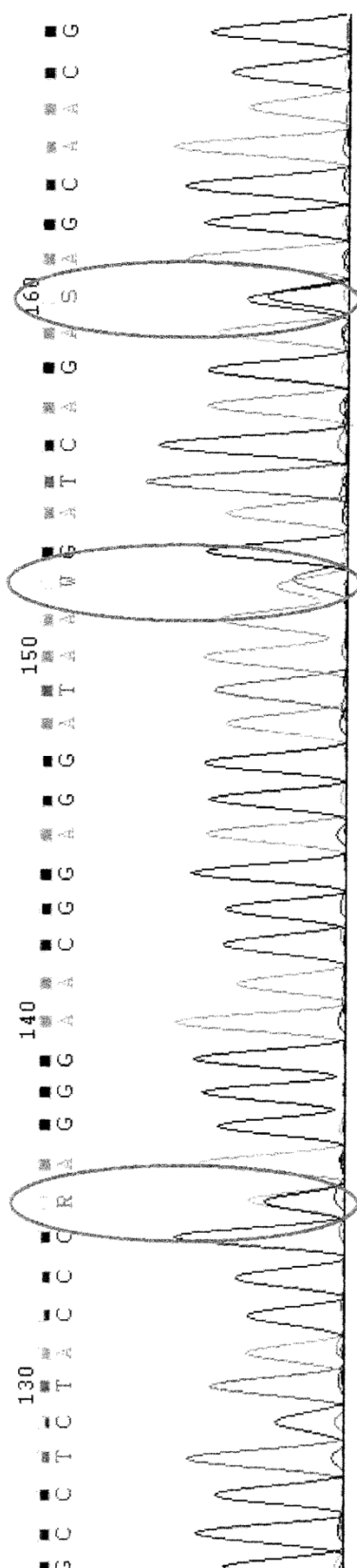


Figura 12

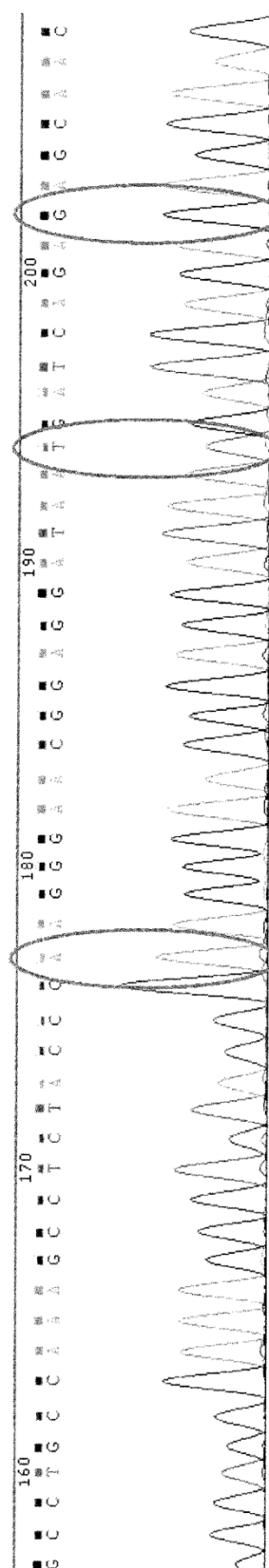


Figura 13

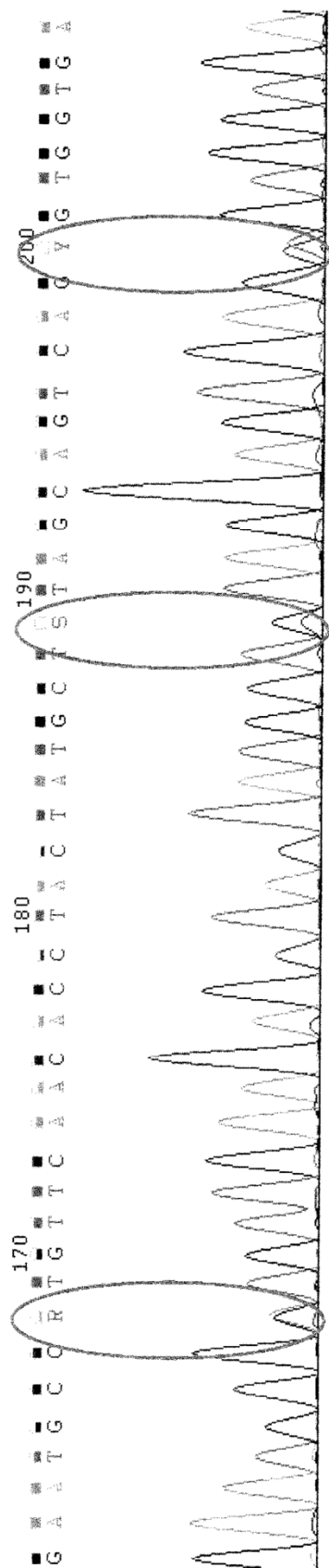


Figura 14

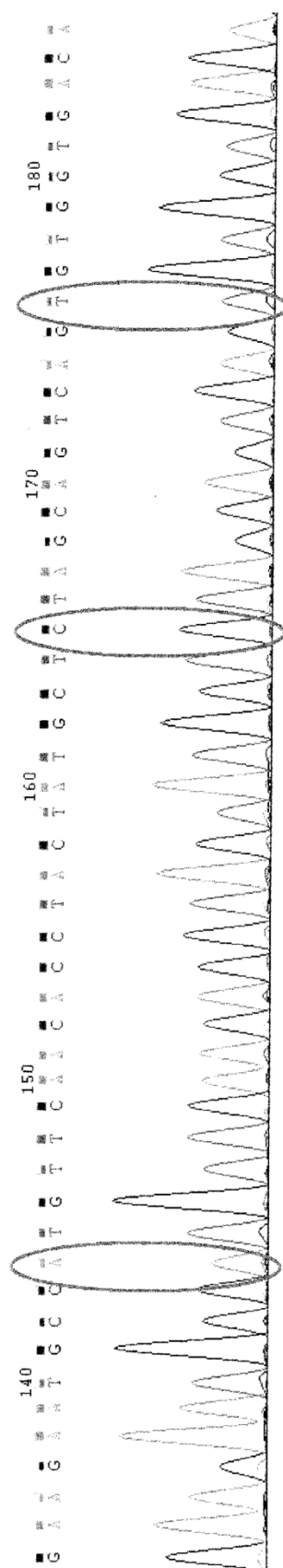


Figura 15

RHD_ex01	-----TTGGAGAGAGGGGTGATGCCTGGTGTGGTGAACCCCTGCA	42
RHCE_ce_ex01	CAAGCCCTCAAGTAGGTGTTGGAGAGAGGGGTGATGCTGGTGAACCCCTGCA	60
RHCE_ce_ex01	CAAGCCCTCAAGTAGGTGTTGGAGAGAGGGGTGATGCTGGTGAACCCCTGCA	60
RHCE_ce_ex01	CAAGCCCTCAAGTAGGTGTTGGAGAGAGGGGTGATGCTGGTGAACCCCTGCA	60
RHCE_ce_ex01	CAAGCCCTCAAGTAGGTGTTGGAGAGAGGGGTGATGCTGGTGAACCCCTGCA	60
RHCE_consensio_ex01	*****	
RHD_ex01	CAGAGACGGACACAGGATGAGCTCTAAGTACCCGGGTCTGTCCGGCGCTGCCTGCCCT	102 (44)
RHCE_ce_ex01	CAGAGACGGACACAGGATGAGCTCTAAGTACCCGGGTCTGTCCGGCGCTGCCTGCCCT	120
RHCE_ce_ex01	CAGAGACGGACACAGGATGAGCTCTAAGTACCCGGGTCTGTCCGGCGCTGCCTGCCCT	120
RHCE_ce_ex01	CAGAGACGGACACAGGATGAGCTCTAAGTACCCGGGTCTGTCCGGCGCTGCCTGCCCT	120
RHCE_ce_ex01	CAGAGACGGACACAGGATGAGCTCTAAGTACCCGGGTCTGTCCGGCGCTGCCTGCCCT	120
RHCE_consensio_ex01	*****	
RHD_ex01	CTGGGCCCCTAACACTGGAAGCAGCTCTCATTTCTCCTCTCTATTTTATACCCACTATGA	162 (104)
RHCE_ce_ex01	CTGGGCCCCTAACACTGGAAGCAGCTCTCATTTCTCCTCTCTATTTTATACCCACTATGA	180
RHCE_ce_ex01	CTGGGCCCCTAACACTGGAAGCAGCTCTCATTTCTCCTCTCTATTTTATACCCACTATGA	180
RHCE_ce_ex01	CTGGGCCCCTAACACTGGAAGCAGCTCTCATTTCTCCTCTCTATTTTATACCCACTATGA	180
RHCE_ce_ex01	CTGGGCCCCTAACACTGGAAGCAGCTCTCATTTCTCCTCTCTATTTTATACCCACTATGA	180
RHCE_consensio_ex01	*** *****	
RHD_ex01	CGCTTCCTTAGAGGATCAAAAGGGGCTCGTGGCATCCATCAAGGTGAGAGTTCATTGGA	222 (164)
RHCE_ce_ex01	CGCTTCCTTAGAGGATCAAAAGGGGCTCGTGGCATCCATCAAGGTGAGAGTTCATTGGA	240
RHCE_ce_ex01	CGCTTCCTTAGAGGATCAAAAGGGGCTCGTGGCATCCATCAAGGTGAGAGTTCATTGGA	240
RHCE_ce_ex01	CGCTTCCTTAGAGGATCAAAAGGGGCTCGTGGCATCCATCAAGGTGAGAGTTCATTGGA	240
RHCE_ce_ex01	CGCTTCCTTAGAGGATCAAAAGGGGCTCGTGGCATCCATCAAGGTGAGAGTTCATTGGA	240
RHCE_consensio_ex01	*****	

Figura 16A

RHD_ex01	AAAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTGTGGTCTCCAGG	282
RHCE_ce_ex01	ACAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTATGGTCTCCAGG	300
RHCE_ce_ex01	ACAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTATGGTCTCCAGG	300
RHCE_Ce_ex01	ACAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTATGGTCTCCAGG	300
RHCE_CE_ex01	ACAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTATGGTCTCCAGG	300
RHCE_consensio_ex01	ACAGTGGTCACAGGAGCAAAATAGCAGGGGCAGGGCGGGGAGGCCCTATGGTCTCCAGG	300
	* *****	
RHD_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCAAGGAAAAAGATTCCCCCATC-----	332
RHCE_ce_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCGAGGAAAAAGATTCCCCCATCTTCTTCCGTAG	360
RHCE_ce_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCGAGGAAAAAGATTCCCCCATCTTCTTCCGTAG	360
RHCE_Ce_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCGAGGAAAAAGATTCCCCCATCTTCTTCCGTAG	360
RHCE_CE_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCGAGGAAAAAGATTCCCCCATCTTCTTCCGTAG	360
RHCE_consensio_ex01	GGCACAGATGTTCCCTTTCTACAAAAATCCCGAGGAAAAAGATTCCCCCATCTTCTTCCGTAG	360

RHD_ex01	-----	
RHCE_ce_ex01	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	332 (SEQ ID NO: 27)
RHCE_ce_ex01	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	384 (SEQ ID NO: 28)
RHCE_Ce_ex01	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	384 (SEQ ID NO: 29)
RHCE_CE_ex01	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	384 (SEQ ID NO: 30)
RHCE_consensio_ex01	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	384 (SEQ ID NO: 31)
	ATTGCACCCGAAATTTCAGTCAACAA	384 (SEQ ID NO: 32)

Figura 16B

RHD_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60
RHCE_ce_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60
RHCE_ce_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60
RHCE_ce_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60
RHCE_ce_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60
RHCE_consensio_ex02	TCTTGCAATGCCCTTCCAGCTGCCATTTAGTAAGACTCTAAATTCATACCAACCCATAATC	60

RHD_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCGCCATCTCCCCACCGAGCAGTTGGCCCAAGATCTG	120 (162)
RHCE_ce_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCACCAATCTCCCCACCGAGCAGTCGGCCCAAGATCTG	120
RHCE_ce_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCACCAATCTCCCCACCGAGCAGTCGGCCCAAGATCTG	120
RHCE_ce_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCGCCATCTCCCCACCGAGCAGTTGGCCCAAGATCTG	120
RHCE_ce_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCGCCATCTCCCCACCGAGCAGTTGGCCCAAGATCTG	120
RHCE_consensio_ex02	TCGTCTGCTTCCCCCTCGTCTCTTCGCCATCTCCCCACCGAGCAGTTGGCCCAAGATCTG	120

RHD_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCGAGTTTCCGGAGACACAGCTGG	180 (222)
RHCE_ce_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCAAATTTCCGGAGACACAGCTGG	180
RHCE_ce_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCAAATTTCCGGAGACACAGCTGG	180
RHCE_ce_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCGAGTTTCCGGAGACACAGCTGG	180
RHCE_ce_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCGAGTTTCCGGAGACACAGCTGG	180
RHCE_consensio_ex02	ACCGTGATGGCGGCCATTTGGCTTGGGCTTCCCTCACCTCRARITTTCCGGAGACACAGCTGG	180

RHD_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240 (282)
RHCE_ce_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240
RHCE_ce_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240
RHCE_ce_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240
RHCE_ce_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240
RHCE_consensio_ex02	AGCAGTGTGGCCTTCAACCTCTTCATGCTGGCGCTTGGTGTGCAGTGGGCAATCCTGCTG	240

Figura 17A

RHD_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTTCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300
RHCE_ce_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTCCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300
RHCE_ce_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTCCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300
RHCE_Ce_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTTCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300
RHCE_CE_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTTCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300
RHCE_consensio_ex02	GACGGCTTCCCTGAGCCAGTTCCCTTCTGGAAGGTGGTCAACACTGTTTCAGGTATTGG	300

RHD_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360
RHCE_ce_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360
RHCE_ce_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360
RHCE_Ce_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360
RHCE_CE_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360
RHCE_consensio_ex02	GATGGTGGCTGGATCACTTCTGGGTCAATAGAGGGAATGGACCCCGAAAGGACAGGTTCCA	360

RHD_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400
RHCE_ce_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400
RHCE_ce_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400
RHCE_Ce_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400
RHCE_CE_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400
RHCE_consensio_ex02	GAAGATCTGGGATATTGCCCCCTCTCTGTCTAGCACCAGT	400

	(SEQ ID NO: 33)	
	(SEQ ID NO: 34)	
	(SEQ ID NO: 35)	
	(SEQ ID NO: 36)	
	(SEQ ID NO: 37)	
	(SEQ ID NO: 38)	

Figura 17B

RHD_ex03	-----TCCACAGAAAGTAGGTGCCCAACACAGTGTTGTTGAAGAATGAATGA	48
RHCE_ce_ex03	TTGTCTTCTATTCCACAGAAAGTAAGGTGCCCAACACAGTGTT-----TGTTGA	48
RHCE_ce_ex03	TTGTCTTCTATTCCACAGAAAGTAAGGTGCCCAACACAGTGTT-----TGTTGA	48
RHCE_ce_ex03	TTGTCTTCTATTCCACAGAAAGTAAGGTGCCCAACACAGTGTT-----TGTTGA	48
RHCE_ce_ex03	TTGTCTTCTATTCCACAGAAAGTAAGGTGCCCAACACAGTGTT-----TGTTGA	48
RHCE_consensio_ex03	TTGTCTTCTATTCCACAGAAAGTAAGGTGCCCAACACAGTGTT-----TGTTGA	48
	*** ** *****	
RHD_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCGTCCTGGCTC	108
RHCE_ce_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCATCCTGGCTC	108
RHCE_ce_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCATCCTGGCTC	108
RHCE_ce_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCATCCTGGCTC	108
RHCE_ce_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCATCCTGGCTC	108
RHCE_consensio_ex03	ATGAATGAATGAATGAATGAATGAGTGAGAGGCATCCTTCTCAGTCATCCTGGCTC	108

RHD_ex03	TCCCTCTCTCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTTTGTCGGTGCTGATCTCAG	168 (379)
RHCE_ce_ex03	TCCCTCTCTACCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTATGTCGGTGCTGATCTCAG	168
RHCE_ce_ex03	TCCCTCTCTACCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTATGTCGGTGCTGATCTCAG	168
RHCE_ce_ex03	TCCCTCTCTACCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTATGTCGGTGCTGATCTCAG	168
RHCE_ce_ex03	TCCCTCTCTACCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTATGTCGGTGCTGATCTCAG	168
RHCE_consensio_ex03	TCCCTCTCTACCCCCAGTATTTCGGCTGGCCACCACCATGAGTGCTATGTCGGTGCTGATCTCAG	168
	*** *****	
RHD_ex03	TGGATGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228 (439)
RHCE_ce_ex03	CGGGTGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228
RHCE_ce_ex03	CGGGTGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228
RHCE_ce_ex03	CGGGTGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228
RHCE_ce_ex03	CGGGTGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228
RHCE_consensio_ex03	CGGGTGCTGTCTTTGGGGAAGGTCAACTTGGCGCAGTTGGTGGTGATGGTGGTGAGG	228
	** *****	

Figura 18A

RHD_ex03	TGACAGCTTTAGGCAACCTGAGGATGGTCATCAGTAATATCTTCAACGTGAGTCATGGTG	288
RHCE_ce_ex03	TGACAGCTTTAGGCACCCCTGAGGATGGTCATCAGTAATATCTTCAACGTGAGTCATGGTG	288
RHCE_ce_ex03	TGACAGCTTTAGGCACCCCTGAGGATGGTCATCAGTAATATCTTCAACGTGAGTCATGGTG	288
RHCE_ce_ex03	TGACAGCTTTAGGCACCCCTGAGGATGGTCATCAGTAATATCTTCAACGTGAGTCATGGTG	288
RHCE_ce_ex03	TGACAGCTTTAGGCACCCCTGAGGATGGTCATCAGTAATATCTTCAACGTGAGTCATGGTG	288
RHCE_consensio_ex03	*****	288
RHD_ex03	CTGGGAGGAGGACCTGGGAGAAAAGGGCCAAAAGCTCCATTTGGTGGGGTTTCCAGGGT	348
RHCE_ce_ex03	CTGGGAGGAGGACCTGGGAGAAAAGGGCCAAAAGCTCCATTTGGTGGGGTTTCCAGGGT	348
RHCE_ce_ex03	CTGGGAGGAGGACCTGGGAGAAAAGGGCCAAAAGCTCCATTTGGTGGGGTTTCCAGGGT	348
RHCE_ce_ex03	CTGGGAGGAGGACCTGGGAGAAAAGGGCCAAAAGCTCCATTTGGTGGGGTTTCCAGGGT	348
RHCE_ce_ex03	CTGGGAGGAGGACCTGGGAGAAAAGGGCCAAAAGCTCCATTTGGTGGGGTTTCCAGGGT	348
RHCE_consensio_ex03	*****	348
RHD_ex03	TTTGAAAAATAAAGACAACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGTTGAGGAGG	400
RHCE_ce_ex03	TTTGAAAAATAAAGACAACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGTTGAGGAGG	400
RHCE_ce_ex03	TTTGAAAAATAAAGACAACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGTTGAGGAGG	400
RHCE_ce_ex03	TTTGAAAAATAAAGACAACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGTTGAGGAGG	400
RHCE_ce_ex03	TTTGAAAAATAAAGACAACCTGTAATCCCAGCTACTTGGGAGGTTGAGGAGG	400
RHCE_consensio_ex03	*****	400

Figura 18B

RHD_ex04	AACACCAAGTCTCATGGCTTCAAGTCACACCTCCCTAAGTGAAGCTCTGAACCTTTCTCCAAG	60
RHCE_ce_ex04	-ACACCAGTCTCGTGGCTTCAAGTCACACCTCCCTAAGTGAAGCTCTGAACCTTTCTCCAAG	59
RHCE_cE_ex04	-ACACCAGTCTCGTGGCTTCAAGTCACACCTCCCTAAGTGAAGCTCTGAACCTTTCTCCAAG	59
RHCE_Ce_ex04	-ACACCAGTCTCGTGGCTTCAAGTCACACCTCCCTAAGTGAAGCTCTGAACCTTTCTCCAAG	59
RHCE_CE_ex04	-ACACCAGTCTCGTGGCTTCAAGTCACACCTCCCTAAGTGAAGCTCTGAACCTTTCTCCAAG	59
RHCE_consensio_ex04	*****	
RHD_ex04	GACTATCAGGGCTTGC-CCCGGGCAGAGGATGCCGACACTCACTGCTCTTACTGGGTTTT	119
RHCE_ce_ex04	GACCATCAGGGCTTTCCCTGGGCAGAGGATGCCGACACTCACTGCTCTTACTGGGTTTT	119
RHCE_cE_ex04	GACCATCAGGGCTTTCCCTGGGCAGAGGATGCCGACACTCACTGCTCTTACTGGGTTTT	119
RHCE_Ce_ex04	GACCATCAGGGCTTTCCCTGGGCAGAGGATGCCGACACTCACTGCTCTTACTGGGTTTT	119
RHCE_CE_ex04	GACCATCAGGGCTTTCCCTGGGCAGAGGATGCCGACACTCACTGCTCTTACTGGGTTTT	119
RHCE_consensio_ex04	*** ***** * ** *****	
RHD_ex04	ATTGCAGACAGACTACCAACATGAACATGATGCACATCTACGTGTTCCGAGCCATATTTGG	179 (539)
RHCE_ce_ex04	ATTGCAGACAGACTACCAACATGAACCTGAGGCACCTTACGTGTTCCGAGCCATATTTGG	179
RHCE_cE_ex04	ATTGCAGACAGACTACCAACATGAACCTGAGGCACCTTACGTGTTCCGAGCCATATTTGG	179
RHCE_Ce_ex04	ATTGCAGACAGACTACCAACATGAACCTGAGGCACCTTACGTGTTCCGAGCCATATTTGG	179
RHCE_CE_ex04	ATTGCAGACAGACTACCAACATGAACCTGAGGCACCTTACGTGTTCCGAGCCATATTTGG	179
RHCE_consensio_ex04	*****	
RHD_ex04	GCTGTCTGTGGCCTGGTGCCTGCCAAAGCCTCTACCCGAGGGAACGGAGGATAAAGATCA	239 (599)
RHCE_ce_ex04	GCTGACTGTGGCCTGGTGCCTGCCAAAGCCTCTACCCAGGGAACGGAGGATAATGATCA	239
RHCE_cE_ex04	GCTGACTGTGGCCTGGTGCCTGCCAAAGCCTCTACCCAGGGAACGGAGGATAATGATCA	239
RHCE_Ce_ex04	GCTGACTGTGGCCTGGTGCCTGCCAAAGCCTCTACCCAGGGAACGGAGGATAATGATCA	239
RHCE_CE_ex04	GCTGACTGTGGCCTGGTGCCTGCCAAAGCCTCTACCCAGGGAACGGAGGATAATGATCA	239
RHCE_consensio_ex04	**** *****	

Figura 19A

RHD_ex04	GACAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
RHCE_ce_ex04	GAGAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
RHCE_ce_ex04	GAGAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
RHCE_ce_ex04	GAGAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
RHCE_ce_ex04	GAGAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
RHCE_consensio_ex04	GAGAGCAACGATACCCAGTTTGTCTGCGCATGCTGGSTAAGCACAAAGGTGGGGTGAGTGGT	299
	** *****	
RHD_ex04	CTCCTACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
RHCE_ce_ex04	CTCATACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
RHCE_ce_ex04	CTCATACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
RHCE_ce_ex04	CTCATACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
RHCE_ce_ex04	CTCATACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
RHCE_consensio_ex04	CTCATACTTGGGCTGAGCAGAAATGGCTCAGAAAAAGGCTCTGGCTGAAAAAAATCTCCCTCC	359
	*** *****	
RHD_ex04	TTTACCAAGTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400
RHCE_ce_ex04	TTTACCAACTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400
RHCE_ce_ex04	TTTACCAACTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400
RHCE_ce_ex04	TTTACCAACTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400
RHCE_ce_ex04	TTTACCAACTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400
RHCE_consensio_ex04	TTTACCAACTTCCCTGGGTGTCTGAAGCCCTTCCATCATG	400

Figura 19B

RHD_ex05	CTCTAAGTGACAAGGCTGAGACTCTCCAGCCCTAGGATTCTCATCCAAAACCCCTCGAGG	60
RHCE_ce_ex05	CTCTAAGTGACAAGGCTGAGACTCTCCAGCCCTAGGATTCTCATCCAAAACCCCTCGAGG	60
RHCE_ce_ex05	CTCTAAGTGACAAGGCTGAGACTCTCCAGCCCTAGGATTCTCATCCAAAACCCCTCGAGG	60
RHCE_Ce_ex05	CTCTAAGTGACAAGGCTGAGACTCTCCAGCCCTAGGATTCTCATCCAAAACCCCTCGAGG	60
RHCE_CE_ex05	CTCTAAGTGACAAGGCTGAGACTCTCCAGCCCTAGGATTCTCATCCAAAACCCCTCGAGG	60
RHCE_consensio_ex5	*****	
RHD_ex05	CTCAGACCTTTGGAGCAGGAGTGTGATTCTGGCCAAACCACCCCTCTCTGGCCCCCAGGGC	120 (638)
RHCE_ce_ex05	CTCAGACCTTTGGAGCAGGAGTGTGATTCTGGCCAAACCACCCCTCTCTGGCCCCCAGGGC	120
RHCE_ce_ex05	CTCAGACCTTTGGAGCAGGAGTGTGATTCTGGCCAAACCACCCCTCTCTGGCCCCCAGGGC	120
RHCE_Ce_ex05	CTCAGACCTTTGGAGCAGGAGTGTGATTCTGGCCAAACCACCCCTCTCTGGCCCCCAGGGC	120
RHCE_CE_ex05	CTCAGACCTTTGGAGCAGGAGTGTGATTCTGGCCAAACCACCCCTCTCTGGCCCCCAGGGC	120
RHCE_consensio_ex5	*****	
RHD_ex05	CCTCTTCTTTGTGGATGTTCTGGCCAAAGTTTCAACTCTGCTCTGCTGAGAAGTCCAATCGA	180 (698)
RHCE_ce_ex05	CCTCTTCTTTGTGGATGTTCTGGCCAAAGTGTCAACTCTGCTCTGCTGAGAAGTCCAATCCA	180
RHCE_ce_ex05	CCTCTTCTTTGTGGATGTTCTGGCCAAAGTGTCAACTCTGCTCTGCTGAGAAGTCCAATCCA	180
RHCE_Ce_ex05	CCTCTTCTTTGTGGATGTTCTGGCCAAAGTGTCAACTCTGCTCTGCTGAGAAGTCCAATCCA	180
RHCE_CE_ex05	CCTCTTCTTTGTGGATGTTCTGGCCAAAGTGTCAACTCTGCTCTGCTGAGAAGTCCAATCCA	180
RHCE_consensio_ex5	*****	
RHD_ex05	AAGGAAGAATGCCGTGTTCAACACCTACTATGCTGTAGCAGTCAGCGTGGTGACAGCCAT	240 (758)
RHCE_ce_ex05	AAGGAAGAATGCCATGTTCAACACCTACTATGCTGTAGCAGTCAGTGTGGTGACAGCCAT	240
RHCE_ce_ex05	AAGGAAGAATGCCATGTTCAACACCTACTATGCTGTAGCAGTCAGTGTGGTGACAGCCAT	240
RHCE_Ce_ex05	AAGGAAGAATGCCATGTTCAACACCTACTATGCTGTAGCAGTCAGTGTGGTGACAGCCAT	240
RHCE_CE_ex05	AAGGAAGAATGCCATGTTCAACACCTACTATGCTGTAGCAGTCAGTGTGGTGACAGCCAT	240
RHCE_consensio_ex5	*****	

Figura 20A

RHD_ex05	CTCAGGGTCATCCTTTGGCTACCCCCAAGGGAAGATCAGCAAGGTGAGCAGGGCGCTGCC	300
RHCE_ce_ex05	CTCAGGGTCATCCTTTGGCTACCCCCAAAAGGAAGATCAGCATGGTGAGCAGGGCGCTGCC	300
RHCE_ce_ex05	CTCAGGGTCATCCTTTGGCTACCCCCAAAAGGAAGATCAGCATGGTGAGCAGGGCGCTGCC	300
RHCE_Ce_ex05	CTCAGGGTCATCCTTTGGCTACCCCCAAAAGGAAGATCAGCATGGTGAGCAGGGCGCTGCC	300
RHCE_CE_ex05	CTCAGGGTCATCCTTTGGCTACCCCCAAAAGGAAGATCAGCATGGTGAGCAGGGCGCTGCC	300
RHCE_consensio_ex5	*****	300
RHD_ex05	CTTGGGCAGCACTTGGGTCTAACAGGACTAGCACACATATTTATGCCCCCTCCCCACCCCA	360
RHCE_ce_ex05	CTTGGGCAGCACTTGGGTCTAACAGGACTAGCACACATATTTATGCCCCCTCCCCACCCCA	360
RHCE_ce_ex05	CTTGGGCAGCACTTGGGTCTAACAGGACTAGCACACATATTTATGCCCCCTCCCCACCCCA	360
RHCE_Ce_ex05	CTTGGGCAGCACTTGGGTCTAACAGGACTAGCACACATATTTATGCCCCCTCCCCACCCCA	360
RHCE_CE_ex05	CTTGGGCAGCACTTGGGTCTAACAGGACTAGCACACATATTTATGCCCCCTCCCCACCCCA	360
RHCE_consensio_ex5	*****	360
RHD_ex05	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGAGCTGTGCCTG	410
RHCE_ce_ex05	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGGA-----	400
RHCE_ce_ex05	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGGA-----	400
RHCE_Ce_ex05	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGGA-----	400
RHCE_CE_ex05	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGGA-----	400
RHCE_consensio_ex5	GGGCCAGCGTGGGTGGGAGAGGGCATGCCGGTGGTGGA-----	400

Figura 20B

RHCE_ce_ex06	GGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60
RHCE_ce_ex06	GGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60
RHCE_Ce_ex06	GGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60
RHCE_Ce_ex06	GGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60
RHCE_consensu_ex06	GGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60
RHD_ex06	AGTGGTTTCAGGATCAGCAAGCAGGAGGATGTTACAGGGTTGCCCTTGTTCACAGCGTG	60

RHCE_ce_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120
RHCE_ce_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120
RHCE_Ce_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120
RHCE_Ce_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120
RHCE_consensu_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120
RHD_ex06	CTGGTCACCTTGACGACAGATGGTGTTCCTCTCTACCTTGGCTTCCTTACCCACACGCTA	120

RHCE_ce_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180
RHCE_ce_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180
RHCE_Ce_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180
RHCE_Ce_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180
RHCE_consensu_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180
RHD_ex06	TTTCTTTTGCAGACTTATGTGCACAGTGGCGTGTGGCAGGCGTGGCTGTGGGTACCTT	180

RHCE_ce_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240
RHCE_ce_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240
RHCE_Ce_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240
RHCE_Ce_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240
RHCE_consensu_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240
RHD_ex06	CGTGTCACCTGATCCCTTCTCCGTGGCTTGCCATGGTGTGGTCTTGTGGCTGGGCTGA	240

Figura 21A

Figura 21B

Figura 22A

RHCE_ce_ex07	TTCATACTGTCTGGAACGGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
RHCE_ce_ex07	TTCATACTGTCTGGAACGGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
RHCE_Ce_ex07	TTCATACTGTCTGGAACGGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
RHCE_Ce_ex07	TTCATACTGTCTGGAACGGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
RHCE_consensu_ex07	TTCATACTGTCTGGAACGGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
RHD_ex07	TTGATACCGTCGGAGCCGCAATGGCATGTGGGTCACTGGGCTTACCCCCCATCCCCCTTA	299
	** **** * * *****	
	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHCE_ce_ex07	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHCE_ce_ex07	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHCE_Ce_ex07	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHCE_Ce_ex07	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHCE_consensu_ex07	ACACTCCCCCTCCAACTCAGGAAGAAATGTGTGCAGAGTCCTTAGCTGGGGCGTGTGCACT	359
RHD_ex07	*****	
	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	400
RHCE_ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	(SEQ ID NO: 94)
RHCE_ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	400
RHCE_Ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	(SEQ ID NO: 95)
RHCE_Ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	400
RHCE_Ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	(SEQ ID NO: 96)
RHCE_Ce_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	400
RHCE_consensu_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	(SEQ ID NO: 97)
RHD_ex07	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	400
	CGGGGCCAGGTGCTCAGTAGGCTTCGGTGAATATTTGTTGG	(SEQ ID NO: 98)
	*****	400
	*****	(SEQ ID NO: 93)

Figura 22B

RHCE_ce_ex08	TTGGGAAAAATGCCAGGGGAATGTACCAGCCAGGGAGAGAGACCCCTTGTCTTCCATCGGCC	60
RHCE_ce_ex08	TTGGGAAAAATGCCAGGGGAATGTACCAGCCAGGGAGAGAGACCCCTTGTCTTCCATCGGCC	60
RHCE_Ce_ex08	TTGGGAAAAATGCCAGGGGAATGTACCAGCCAGGGAGAGAGACCCCTTGTCTTCCATCGGCC	60
RHCE_Ce_ex08	TTGGGAAAAATGCCAGGGGAATGTACCAGCCAGGGAGAGAGACCCCTTGTCTTCCATCGGCC	60
RHCE_consenso_ex08	TTGGGAAAAATGCCAGGGGAATGTACCAGCCAGGGAGAGAGACCCCTTGTCTTCCATCGGCC	60
RHD_ex08	*****	60
RHCE_ce_ex08	CTTCCTGGCAATGGCACTACTGACACCCGACAGTCCTTTTGTCCCTGATGACCTCTGCTG	120
RHCE_ce_ex08	CTTCCTGGCAATGGCACTACTGACACCCGACAGTCCTTTTGTCCCTGATGACCTCTGCTG	120
RHCE_Ce_ex08	CTTCCTGGCAATGGCACTACTGACACCCGACAGTCCTTTTGTCCCTGATGACCTCTGCTG	120
RHCE_Ce_ex08	CTTCCTGGCAATGGCACTACTGACACCCGACAGTCCTTTTGTCCCTGATGACCTCTGCTG	120
RHCE_consenso_ex08	CTTCCTGGCAATGGCACTACTGACACCCGACAGTCCTTTTGTCCCTGATGACCTCTGCTG	120
RHD_ex08	*****	120
RHCE_ce_ex08	CCTGATGCCCAAGTGACCACCTCTGCTTTGTCAATTTCTAGGATTTGGCTTCCAGGTCCTCC	180
RHCE_ce_ex08	CCTGATGCCCAAGTGACCACCTCTGCTTTGTCAATTTCTAGGATTTGGCTTCCAGGTCCTCC	180
RHCE_Ce_ex08	CCTGATGCCCAAGTGACCACCTCTGCTTTGTCAATTTCTAGGATTTGGCTTCCAGGTCCTCC	180
RHCE_Ce_ex08	CCTGATGCCCAAGTGACCACCTCTGCTTTGTCAATTTCTAGGATTTGGCTTCCAGGTCCTCC	180
RHCE_consenso_ex08	CCTGATGCCCAAGTGACCACCTCTGCTTTGTCAATTTCTAGGATTTGGCTTCCAGGTCCTCC	180
RHD_ex08	*****	180
RHCE_ce_ex08	TCAGCATTTGGGGAACCTCAGCTTTGGCCATCGTGATAGCTCTCACCTCTGGTCTCCTGACAG	240
RHCE_ce_ex08	TCAGCATTTGGGGAACCTCAGCTTTGGCCATCGTGATAGCTCTCACCTCTGGTCTCCTGACAG	240
RHCE_Ce_ex08	TCAGCATTTGGGGAACCTCAGCTTTGGCCATCGTGATAGCTCTCACCTCTGGTCTCCTGACAG	240
RHCE_Ce_ex08	TCAGCATTTGGGGAACCTCAGCTTTGGCCATCGTGATAGCTCTCACCTCTGGTCTCCTGACAG	240
RHCE_consenso_ex08	TCAGCATTTGGGGAACCTCAGCTTTGGCCATCGTGATAGCTCTCACCTCTGGTCTCCTGACAG	240
RHD_ex08	*****	240

Figura 23A

RHCE_ce_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300
RHCE_ce_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300
RHCE_Ce_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300
RHCE_Ce_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300
RHCE_consensio_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300
RHD_ex08	GTCAAGTGTAGGGCCACCTTTCTTCCACCAATTGCCAGGACACAGCACCCACGTCACAGAGCG	300

RHCE_ce_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360
RHCE_ce_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360
RHCE_Ce_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360
RHCE_Ce_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360
RHCE_consensio_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360
RHD_ex08	CACCCCTGCCGTGTGGCTGGATGTCATATGTGCCCAATCTCCCTTCCCTGAGGATCACATAAT	360

RHCE_ce_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400
RHCE_ce_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400
RHCE_Ce_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400
RHCE_Ce_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400
RHCE_consensio_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400
RHD_ex08	TTCAAGAAATTGGAAGGTTCTTTAGAGGTCACCTGCTGCTAA	400

Figura 23B

RHCE_ce_ex09	--GTCCAGGAATGACAGGGCGTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	58
RHCE_ce_ex09	--GTCCAGGAATGACAGGGCGTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	58
RHCE_Ce_ex09	--GTCCAGGAATGACAGGGCGTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	58
RHCE_Ce_ex09	--GTCCAGGAATGACAGGGCGTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	58
RHCE_consensio_ex09	--GTCCAGGAATGACAGGGCGTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	58
RHD_ex09	TGGTCCAGGAATGACAGGGCTCCATTTATTTGTCTCTTCAATTGTGGGAGAAAAAGGATT	60

RHCE_ce_ex09	TCTGTTGAGACACTGTCGTTTTTGACACACACAAATATTTTGATTTAAATCTTGAGATTAAAAA	118
RHCE_ce_ex09	TCTGTTGAGACACTGTCGTTTTTGACACACACAAATATTTTGATTTAAATCTTGAGATTAAAAA	118
RHCE_Ce_ex09	TCTGTTGAGACACTGTCGTTTTTGACACACACAAATATTTTGATTTAAATCTTGAGATTAAAAA	118
RHCE_Ce_ex09	TCTGTTGAGACACTGTCGTTTTTGACACACACAAATATTTTGATTTAAATCTTGAGATTAAAAA	118
RHCE_consensio_ex09	TCTGTTGAGACACTGTCGTTTTTGACACACACAAATATTTTGATTTAAATCTTGAGATTAAAAA	118
RHD_ex09	TCTGTTGAGATACGTCGTTTTTGACAC--ACAAATATTTTCGATTAAATCTTGAGATTAAAAA	118

RHCE_ce_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178
RHCE_ce_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178
RHCE_Ce_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178
RHCE_Ce_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178
RHCE_consensio_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178
RHD_ex09	TCCTGTGCTCCAAATCTTTTAACATTTAAATATATGCATTTAAACAGGTTTGCTCCTAAATC	178

RHCE_ce_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
RHCE_ce_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
RHCE_Ce_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
RHCE_Ce_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
RHCE_consensio_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
RHD_ex09	TCAAAATATGGAAGCACCTCATGTGGCTAAATATTTTGATGACCAAGTTTTCTGGAAGG	238
	* *****	

Figura 24A

RHCE_ce_ex09	TAAGATTTTTCACCTATTAAACGTGATAGATTTTTCAGTGCATGAACTTAAAAACATACCTG	298
RHCE_cE_ex09	TAAGATTTTTCACCTATTAAACGTGATAGATTTTTCAGTGCATGAACTTAAAAACATACCTG	298
RHCE_Ce_ex09	TAAGATTTTTCACCTATTAAACGTGATAGATTTTTCAGTGCATGAACTTAAAAACATACCTG	298
RHCE_CE_ex09	TAAGATTTTTCACCTATTAAACGTGATAGATTTTTCAGTGCATGAACTTAAAAACATACCTG	298
RHCE_consenso_ex09	TAAGATTTTTCACCTATTAAACGTGATAGATTTTTCAGTGCATGAACTTAAAAACATACCTG	298
RHD_ex09	*****	298
RHCE_ce_ex09	GGTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358
RHCE_cE_ex09	GGTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358
RHCE_Ce_ex09	GGTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358
RHCE_CE_ex09	GGTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358
RHCE_consenso_ex09	GGTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358
RHD_ex09	ACTATATATGTTGACTTGCTGTTTATGAGTAAAAACAAAAATGGAGTAAGGAGCA	358

RHCE_ce_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 106)
RHCE_cE_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 107)
RHCE_Ce_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 108)
RHCE_CE_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 109)
RHCE_consenso_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 110)
RHD_ex09	TTGCAGGAGGAACCTAGAGGAGAAAAACAATCCATGATATGCAT	(SEQ ID NO: 105)

Figura 24B

RHCE_ce_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60
RHCE_ce_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60
RHCE_Ce_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60
RHCE_Ce_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60
RHCE_consenso_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60
RHD_ex10	TTATCAACAATCCATGTAACGTTAGATGAAATAAACCTATATATCCAAGATCTCTTC	60

RHCE_ce_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120
RHCE_ce_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120
RHCE_Ce_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120
RHCE_Ce_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120
RHCE_consenso_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120
RHD_ex10	CAATTGAGATTTTATGAAAGAAATTTCTAAGGTCCTTTGTAATGAGACATTTAGGCTGTTTC	120

RHCE_ce_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180
RHCE_ce_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180
RHCE_Ce_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180
RHCE_Ce_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180
RHCE_consenso_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180
RHD_ex10	AAGAGATCAAGCCAAAAATCAGTATGTGGGTTTCATCTGCAATAAAAAATGTTTGTGCTT	180

RHCE_ce_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240
RHCE_ce_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240
RHCE_Ce_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240
RHCE_Ce_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240
RHCE_consenso_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240
RHD_ex10	TTACAGTTTTCCTCATTTGGCTGTGGATTTTAAAGCAAAAAGCATCCAAGAAAAACAAGGCC	240

Figura 25A

RHCE_ce_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300
RHCE_ce_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300
RHCE_Ce_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300
RHCE_Ce_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300
RHCE_consenso_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300
RHD_ex10	TGTTCAAAAAACAAGACAACTTCCTCTCACTGTTCCTTCGATTTGTACGTGAGAAAACGCTC	300

RHCE_ce_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360
RHCE_ce_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360
RHCE_Ce_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360
RHCE_Ce_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360
RHCE_consenso_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360
RHD_ex10	ATGACAGCAAAAGTCTCCTTATGTATAATGAAACAAGGTCAGAGACAGATTTGATATTAAA	360

RHCE_ce_ex10	AAATTAAAGACTAAAAAAGTCTAGTTTAAAGAGTCAATTTAAAT	(SEQ ID NO: 112)
RHCE_ce_ex10	AAATTAAAGACTAAAAAAGTCTAGTTTAAAGAGTCAATTTAAAT	(SEQ ID NO: 113)
RHCE_Ce_ex10	AAATTAAAGACTAAAAAAGTCTAGTTTAAAGAGTCAATTTAAAT	(SEQ ID NO: 114)
RHCE_Ce_ex10	AAATTAAAGACTAAAAAAGTCTAGTTTAAAGAGTCAATTTAAAT	(SEQ ID NO: 115)
RHCE_consenso_ex10	AAATTAAAGACTAAAAAAGTCTAGTTTAAAGAGTCAATTTAAAT	(SEQ ID NO: 116)
RHD_ex10	CCTTTCTCTGCCACTCTTTGAGGAGAAATCTCACCATTAT	(SEQ ID NO: 111)

Figura 25B

RHCE__ce_in2	CTGTTTGTAGTCCCTTCAGGGAGGGCCCTATCTTATTCAACGTTGTTCTTTGTTTTCCT	60
RHCE__ce_in2	CTGTTTGTAGTCCCTTCAGGGAGGGCCCTATCTTATTCAACGTTGTTCTTTGTTTTCCT	60
RHCE__ce_in2	CTGTTTGTAGTCCCTTCAGGGAGGGCCCTATCTTATTCAACGTTGTTCTTTGTTTTCCT	60
RHCE__ce_in2	CTGTTTGTAGTCCCTTCAGGGAGGGCCCTATCTTATTCAACGTTGTTCTTTGTTTTCCT	60
RHD_in2	CTGTTTGTAGTCCCTTCAGGGAGGGCCCTATCTTATTCAACGTTGTTCTTTGTTTTCCT	60

RHCE__ce_in2	CACATACTGATAACTTAGCAAAATGGCTATTGGAAACAAAAATGAAAAATAAACGGAAACCCCTG	120
RHCE__ce_in2	CACATACTGATAACTTAGCAAAATGGCTATTGGAAACAAAAATGAAAAATAAACGGAAACCCCTG	120
RHCE__ce_in2	CACATACTGATAACTTAGCAAAATGGCTATTGGAAACAAAAATGAAAAATAAACGGAAACCCCTG	120
RHCE__ce_in2	CACATACTGATAACTTAGCAAAATGGCTATTGGAAACAAAAATGAAAAATAAACGGAAACCCCTG	120
RHD_in2	CACATACTGATAACTTAGCAAAATGGCTATTGGAAACAAAAATGAAAAATAAACGGAAACCCCTG	120

RHCE__ce_in2	AAGTGGGATGTTTTAAATTTTATTATTATTTTATAGACACAGGCTCTTGCTCTGTTGCCC	180
RHCE__ce_in2	AAGTGGGATGTTTTAAATTTTATTATTATTTTATAGACACAGGCTCTTGCTCTGTTGCCC	180
RHCE__ce_in2	AAGTGGGATGTTTTAAATTTTATTATTATTTTATAGACACAGGCTCTTGCTCTGTTGCCC	180
RHCE__ce_in2	AAGTGGGATGTTTTAAATTTTATTATTATTTTATAGACACAGGCTCTTGCTCTGTTGCCC	180
RHD_in2	AAGTGGGATGTTTTAAATTTTATTATTATTTTATAGACACAGGCTCTTGCTCTGTTGCCC	177

RHCE__ce_in2	AGTCTGGAGTGCAGTGGTACAATCATAGCTCA	212
RHCE__ce_in2	AGTCTGGAGTGCAGTGGTACAATCATAGCTCA	212
RHCE__ce_in2	AGTCTGGAGTGCAGTGGTACAATCATAGCTCATTTGCTATAGCTTAAGGACTCACCTGGCA	240
RHCE__ce_in2	AGTCTGGAGTGCAGTGGTACAATCATAGCTCATTTGCTATAGCTTAAGGACTCACCTGGCA	240
RHD_in2	AGTCTGGAGTGCAGTGGTACAATCATAGCTCA	209

RHCE__ce_in2	-----	212
RHCE__ce_in2	-----	212
RHCE__ce_in2	GCAACACCAACCCAGGGCCACCACCATTTGAAATCCCCCAGGGTGCCCTTTGTCACTTCC	300
RHCE__ce_in2	GCAACACCAACCCAGGGCCACCACCATTTGAAATCCCCCAGGGTGCCCTTTGTCACTTCC	300
RHD_in2	-----	209

Figura 26A

RHCE_ce_in2	-----TTGGAGCCTCTGCCCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCAC	251	
RHCE_ce_in2	-----CTGCAGCCTCTGCCCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCAC	251	
RHCE_Ce_in2	CAGTGGTACAATCATAGCTCA CTGCAGCCTCTGCCCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCAC	360	
RHCE_Ce_in2	CAGTGGTACAATCATAGCTCA CTGCAGCCTCTGCCCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCAC	360	
RHD_in2	-----TTGGAGCCTGTGCCCTCCTGGGCTCAAGTGATCCTCCAC	248	

RHCE_ce_in2	CTCAGCCTCCTGAGTTAAATTTTTTACAGACGCCCTGCTACCATGCCCGGCTAAATTT	308	(SEQ ID NO: 118)
RHCE_ce_in2	CTCAGCCTCCTGAGTTAAATTTTTTACAGACGCCCTGCTACCATGCCCGGCTAAATTT	308	(SEQ ID NO: 119)
RHCE_Ce_in2	CTCAGCCTCCTGAGTTAAATTTTTTACAGACGCCCTGCTACCATGCCCGGCTAAATTT	417	(SEQ ID NO: 120)
RHCE_Ce_in2	CTCAGCCTCCTGAGTTAAATTTTTTACAGACGCCCTGCTACCATGCCCGGCTAAATTT	417	(SEQ ID NO: 121)
RHD_in2	CTCAGCCTCCTGAGTTAAATTTTTTACAGGCGCCTGCTACCATGCCCTGCTAAATTT	305	(SEQ ID NO: 117)

Figura 26B

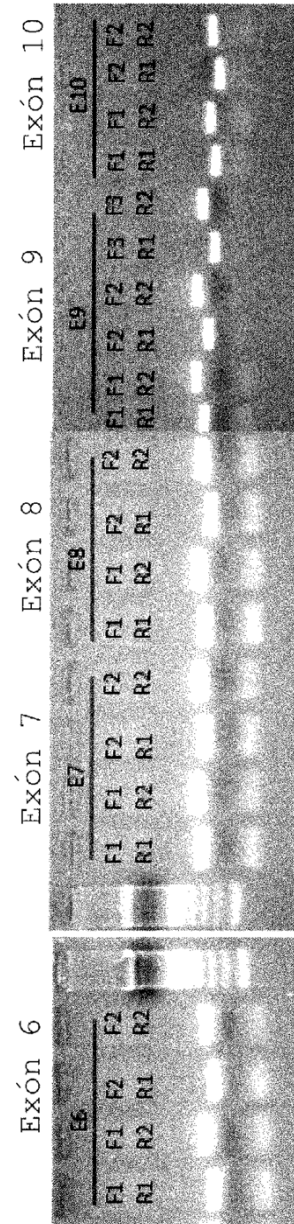


Figura 27. Amplificación de los Exones 6 a 10

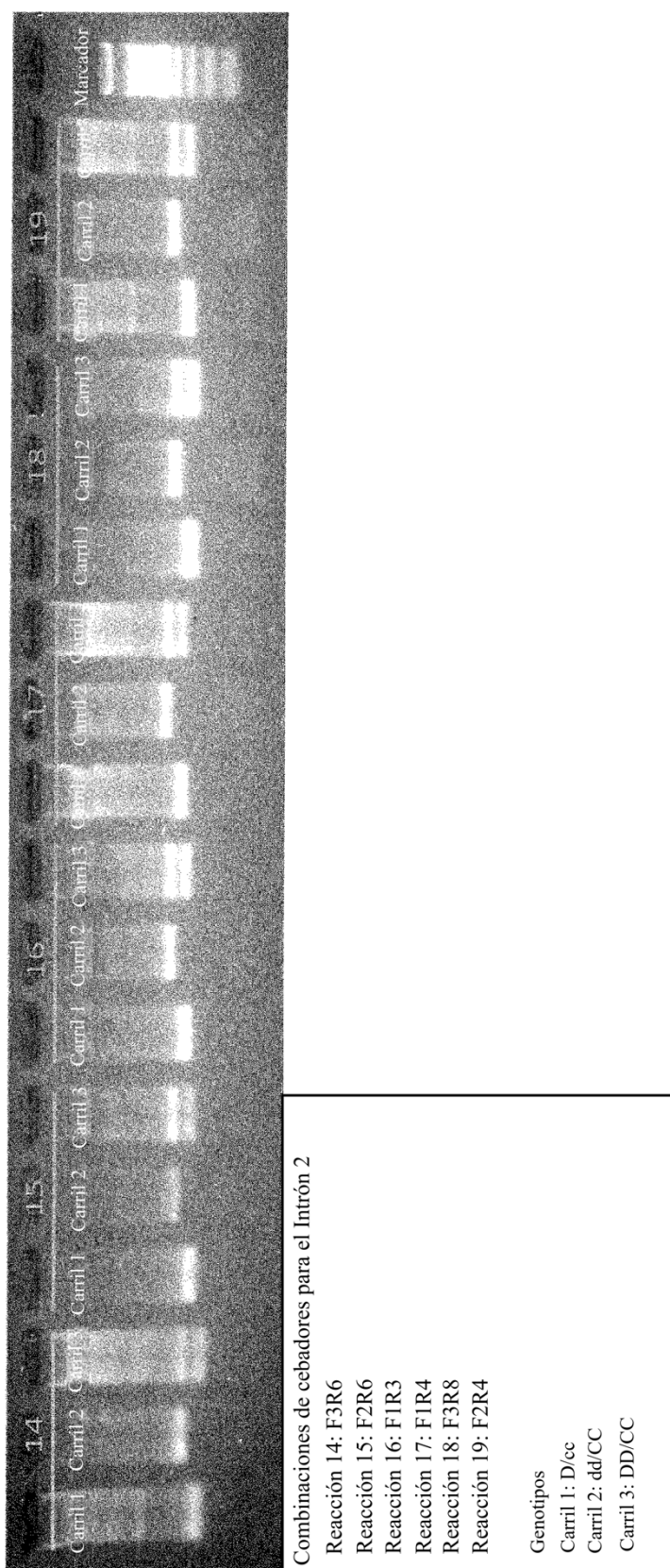


Figura 28. Amplificación del Intrón 2