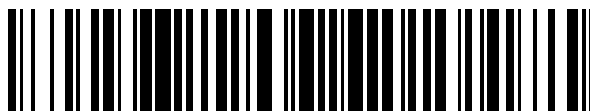


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 919**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/6883** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2016 PCT/EP2016/060177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2016 E 16722143 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3294903**

54 Título: **Método para el diagnóstico in vitro de la demencia con cuerpos de Lewy utilizando transcritos del gen de la alfa-sinucleína**

30 Prioridad:

**08.05.2015 EP 15382241**

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

**26.05.2020**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN  
CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I  
PUJOL (50.0%)**

**Carretera de Can Ruti Camí de les Escoles, s/n  
08916 Badalona, Barcelona, ES y  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BEYER, KATRIN y  
ARIZA FERNÁNDEZ, AURELIO**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 762 919 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

Método para el diagnóstico in vitro de la demencia con cuerpos de Lewy utilizando transcritos del gen de la alfa-sinucleína

5

## ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La invención actual se relaciona con el campo de la medicina, particularmente con los trastornos neurodegenerativos, específicamente con un método de diagnóstico in vitro de sinucleinopatías utilizando transcritos del gen de la alfa-sinucleína (SNCA).

10

Las sinucleinopatías son enfermedades caracterizadas por la presencia de inclusiones proteínicas neuronales llamadas cuerpos de Lewy (LB). Los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy se forman fundamentalmente por la proteína alfa-sinucleína. Se conocen varias sinucleinopatías, pero los trastornos más relevantes incluidos en este grupo son la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Aunque la EP es el trastorno progresivo del movimiento más frecuente en la vejez, la DCL es la segunda causa más frecuente de demencia después de la enfermedad de Alzheimer. Cuando se describió por primera vez, se creía que la DCL era un trastorno poco frecuente; sin embargo, en los últimos años, una amplia investigación sobre esta enfermedad ha revelado que está presente en el 10-15% de los casos en autopsia. Los principales síntomas de la DCL incluyen deterioro cognitivo fluctuante, alucinaciones visuales recurrentes y parkinsonismo.

15

20

El diagnóstico de las distintas formas de sinucleinopatías sigue dependiendo de una historia médica y familiar exacta, de un examen preciso del paciente y de las habilidades del examinador. Se ha introducido la neuroimagen (DaTscan), pero estas técnicas de imagen a menudo requieren el uso de compuestos radioactivos y no son rentables, por lo que su aplicación es limitada. Los marcadores biológicos de diagnóstico serían de ayuda, pero hasta ahora no se ha encontrado que ninguno tenga importancia clínica.

25

Además, debido a la superposición clínica, el diagnóstico diferencial de la EP y la DCL es muy difícil. El parkinsonismo es el síntoma predominante de la EP, pero puede ser indistinguible del parkinsonismo de la DCL. La DCL podría ser la misma enfermedad que la EP, pero con estados patológicos corticales generalizados, que conducen a la demencia, la cognición fluctuante y las alucinaciones visuales características. Además, muchos de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA) también se superponen con los de la DCL, lo que conlleva frecuentes diagnósticos erróneos de esta enfermedad. El tratamiento de la EP se basa en la administración de agentes que aumentan los niveles de dopamina (Levodopa). Sin embargo, los pacientes que padecen DCL se benefician de la administración de fármacos alternativos/adicionales, en particular, los inhibidores de la acetilcolina esterasa. De ello se deduce que existe la necesidad de proporcionar métodos rentables para el diagnóstico diferencial de la EP y la DCL, a fin de poder aplicar el tratamiento más eficaz para cada paciente.

30

35

La patente EP2539461 revela que las alteraciones específicas del gen de la butirilcolinesterasa (BChE) están específicamente relacionadas con la DCL. Este descubrimiento permite el diagnóstico diferencial de pacientes con DCL mediante la determinación del genotipo de alteraciones particulares del gen BChE en una muestra de sangre. Aunque se trata de una mejora sustancial en este campo, el diagnóstico revelado puede identificar sólo a una pequeña proporción de pacientes con DCL. De hecho, resultados recientes han demostrado que este método sólo identifica alrededor del 10% de los pacientes con DCL, por lo que todavía hay una proporción sustancial de pacientes con DCL que no son diagnosticados.

40

45

Por otro lado, varios estudios han intentado utilizar la proteína alfa-sinucleína como biomarcador en fluidos biológicos humanos para la detección de la DCL. Por ejemplo, en WO2011104696 se revelan anticuerpos monoclonales o policlonales que detectan formas protofibrilares u oligoméricas solubles de alfa-sinucleína en fluidos biológicos, por ejemplo, en sangre, y el uso de estos anticuerpos para el diagnóstico de sinucleinopatías neurodegenerativas. Además, WO201069603 revela el uso de anticuerpos obtenidos o aislados de un "pool" de personas mayores sin EP, que están secuenciados y clonados en diferentes vectores. Estos anticuerpos tienen afinidad por formas monoméricas, oligoméricas, agregadas, fragmentos y/o formas modificadas postraduccionales de alfa-sinucleína y permiten la detección de la DCL. Beyer et al (Neurogenetics 9(3): 163-172) revelan que las isoformas SNCA140 y SNCA126 de la proteína alfa-sinucleína se expresan diferencialmente (con regulación descendente) en la DCL pura, mientras que en la EP se expresan en exceso. Las isoformas generadas a partir de los 15 transcritos diferentes de SNCA han sido descritas por Beyer et al, Molecular Neurobiology 47(2): 509-524. El gen completo de la alfa-sinucleína también ha sido sugerido como posible biomarcador para la EP en WO2012032519.

50

55

60

Finalmente, WO9950300 revela métodos para la diferenciación de sinucleinopatías de otras enfermedades neurodegenerativas mediante la detección de agregados filamentosos de sinucleínas. En este documento se menciona especulativamente que el diagnóstico podría realizarse mediante la detección de niveles de ácidos

nucleicos de sinucleína mediante técnicas conocidas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción en cadena de la ligasa (LCR), la amplificación isotérmica del ácido nucleico (NASBA) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcrito inversa (RT-PCR).

5 Los diagnósticos anteriores o bien no son fiables o bien necesitan de la proliferación de formas agregadas de SNCA (que se encuentran en estadios avanzados de las sinucleinopatías), o bien de ambas. Un diagnóstico precoz es más deseable en cuanto al tratamiento del trastorno. Además, un diagnóstico diferencial fiable de los pacientes con DCL (a diferencia de los pacientes con EP) permitiría recomendar el régimen de tratamiento más eficaz para estos pacientes.

10

Por lo tanto, sigue siendo necesario proporcionar medios para una identificación precoz y precisa de los pacientes que padecen una sinucleinopatía, así como para el diagnóstico diferencial de las diferentes sinucleinopatías que se utilizarán en la práctica clínica común.

## 15 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de transcritos del gen de alfa-sinucleína como biomarcadores en fluidos biológicos humanos para el diagnóstico in vitro de sinucleinopatías.

20 Se sabe que el gen que codifica la proteína alfa-sinucleína, llamado SNCA (SEQ ID NO: 1), presenta un complejo proceso de splicing. Después de realizar extensos estudios, los inventores actuales han encontrado sorprendentemente que dos de dichos transcritos (pero no todos) proporcionan información para el diagnóstico in vitro de sinucleinopatías. La presente invención se basa en el uso de dos transcritos del gen SNCA, el SNCAtv2 (SEQ ID NO: 2) y el SNCAtv3 (SEQ ID NO: 3), como biomarcadores en fluidos biológicos para el diagnóstico de  
25 sinucleinopatías. Estos transcritos SNCAtv2 y SNCAtv3 difieren entre sí y del transcrito mayoritario SNCAtv1 por incorporación diferencial de uno de los cuatro exones localizados en la parte 5' no traducida del gen SNCA.

Por lo tanto, la presente descripción se refiere a un método para el diagnóstico in vitro de una sinucleinopatía en un paciente humano que comprende el paso de determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen alfa-sinucleína humana (SNCA) seleccionado del grupo formado por SNCAtv2 (SEQ ID NO: 2) y SNCAtv3 (SEQ ID NO: 3) en una  
30 muestra biológica obtenida del paciente.

Con este método se identifican los pacientes que sufren de sinucleinopatía. El diagnóstico se realiza en pacientes que han desarrollado recientemente la enfermedad, lo que permite un diagnóstico precoz de la sinucleinopatía. Esta  
35 es una gran ventaja con respecto a los métodos conocidos. El diagnóstico precoz aumenta el margen terapéutico para reducir o detener la progresión de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico del paciente. Además, el método actual permite el diagnóstico diferencial de la DCL frente a la enfermedad de Parkinson en una fase muy temprana.

40 La presente divulgación se refiere también a la utilización de medios para determinar la cantidad de al menos un transcrito de la SNCA humana seleccionado del grupo formado por SNCAtv2 y SNCAtv3 en una muestra biológica para el diagnóstico de una sinucleinopatía en el método definido anteriormente.

La presente divulgación también se refiere al uso de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana  
45 seleccionada de SNCAtv2 y SNCAtv3 para el diagnóstico de sinucleinopatías.

Al mismo tiempo que proporciona un diagnóstico fiable y precoz de una sinucleinopatía, el método de diagnóstico descrito es útil para el médico, que puede tomar las decisiones adecuadas para tratar al paciente, es decir, aplicar un régimen médico apropiado para el tratamiento de las sinucleinopatías. La divulgación está dirigida a un método  
50 para decidir o recomendar iniciar un régimen médico para el tratamiento de una sinucleinopatía en un paciente humano, que incluye el diagnóstico de una sinucleinopatía o la determinación de si el paciente es sospechoso de sufrir una sinucleinopatía por el método definido anteriormente, donde (a) si se diagnostica que el paciente sufre de sinucleinopatía o se sospecha que sufre de sinucleinopatía, se recomienda el inicio del régimen médico, y (b) si se diagnostica que el sujeto no sufre de sinucleinopatía, el seguimiento se realiza opcionalmente teniendo en cuenta el  
55 resultado de un examen del paciente por parte de un médico.

Los inventores han encontrado además que la cantidad de transcritos de SNCAtv2 y SNCAtv3 puede servir para monitorear la progresión de las sinucleinopatías porque dicha cantidad está inversamente correlacionada con la tasa de agregación de alfa-sinucleína en el cerebro de los pacientes (ver ejemplo 4). Como resultado, la cantidad de  
60 transcritos de SNCAtv2 y SNCAtv3 también puede ser útil para determinar la respuesta a un régimen médico que se administra al paciente para tratar una sinucleinopatía.

- Así, la divulgación también se refiere a un método para establecer la respuesta de un paciente humano al que se le ha diagnosticado una sinucleinopatía a un régimen médico para el tratamiento de la sinucleinopatía, donde dicho método consiste en determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana seleccionado del grupo formado por SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv2</sub> en una muestra biológica obtenida del paciente tratado y
- 5 comparar dicha cantidad de transcrito(s) con la cantidad de transcrito(s) determinado(s) para el mismo paciente antes del tratamiento o en una fase anterior del tratamiento, en la que una diferencia en la cantidad de transcrito(s) con respecto a la cantidad de transcrito(s) con respecto a la que se obtuvo antes del tratamiento o de la fase anterior del tratamiento sea indicativa de una respuesta al régimen médico.
- 10 Para una comprensión mejor, la invención presente está descrita abajo con referencia a las figuras acompañantes, los cuales están presentados a modo de ejemplo, y de ninguna manera se pretende que sean limitantes de la presente invención.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 15 La figura 1 muestra el cambio de expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> (SEQ ID NO: 4), SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>112</sub> (SEQ ID NO: 5) en pacientes con EP y DCL con respecto a controles sanos.
- La figura 2 muestra el cambio en la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> (líneas verticales), SNCA<sub>tv2</sub> (diagonal),
- 20 SNCA<sub>tv3</sub> (cuadrados) y SNCA<sub>tv112</sub> (líneas horizontales) en diferentes grupos de pacientes con DCL: que desarrollaron la enfermedad antes de los 65 años, entre los 65 y los 74 años, y después de los 75 años, en comparación con la edad de los controles sanos compatibles.
- La figura 3 muestra el cambio en la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> (líneas verticales), SNCA<sub>tv2</sub> (líneas
- 25 horizontales), SNCA<sub>tv3</sub> (diagonal) y SNCA<sub>tv112</sub> (cuadrados) en diferentes grupos de pacientes diagnosticados con DCL: 0 a 1 año, 2 años, 3 a 4 años o más desde el diagnóstico de la enfermedad, en comparación con los controles sanos.
- La figura 4 muestra los niveles de expresión de SNCA<sub>tv3</sub> en sangre durante la progresión de la enfermedad, es
- 30 decir, durante menos de 1 año, 2 años, 3-4 años y más de 4 años desde el inicio de la enfermedad. El eje Y representa el cambio de expresión de SNCA<sub>tv3</sub>

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 El término "sinucleinopatías", tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por la acumulación anormal de agregados de proteína alfa-sinucleína en neuronas, fibras nerviosas o células gliales. Este grupo incluye la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Otros trastornos poco frecuentes, como la atrofia multisistémica y varias distrofias neuroaxonales, también tienen patologías de la alfa-sinucleína.
- 40 Tal y como se utiliza aquí "gen de la alfa-sinucleína", "gen SNCA" y "gen SNCA" se utilizan indistintamente para referirse al gen de la alfa-sinucleína, mientras que la alfa-sinucleína se utiliza para referirse a la proteína correspondiente.
- Tal como se utiliza en el presente documento, el término "transcrito" o "transcritos" se refiere a transcritos completos
- 45 o a regiones específicas de los mismos. Esto se refiere a moléculas completas de ácido ribonucleico (ARN) o a regiones específicas del mismo.
- Los términos "transcrito SNCA<sub>tv1</sub>", "transcrito SNCA<sub>tv2</sub>", "transcrito SNCA<sub>tv3</sub>", "transcrito SNCA<sub>tv2</sub>", "transcrito SNCA<sub>tv1</sub>", "SNCA<sub>tv2</sub>", "SNCA<sub>tv3</sub>" y "SNCA<sub>tv112</sub>" se refieren a regiones o fragmentos presentes en los diferentes
- 50 ARNs derivados o producidos a partir del gen SNCA, o a transcritos completos o moléculas de ARN derivadas o producidas a partir del gen SNCA.
- Aquí, los términos "muestra biológica", "muestra de fluido biológico", "fluido biológico" y sus plurales se utilizan como equivalentes e intercambiables para referirse a los líquidos derivados de un individuo.
- 55 Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "DCL" y "demencia con cuerpos de Lewy" se refieren a cualquier etapa de la DCL, independientemente de la edad del paciente o del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
- 60 Como se ha mencionado anteriormente, la presente divulgación se refiere a un método para el diagnóstico in vitro de sinucleinopatías en un paciente humano que comprende el paso de determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen alfa-sinucleína humana (SNCA) seleccionado del grupo formado por SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) y SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) en una muestra biológica obtenida del paciente.

Cuando la cantidad de lo(s) transcrito(s) determina(s) para el paciente se reduce con respecto a un valor de referencia, esto es indicativo de una sinucleinopatía en el paciente.

5 El término "valor de referencia" antes mencionado debe entenderse como una cantidad predefinida de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> o SNCA<sub>tv3</sub>, que se derivan de las cantidades de dicho marcador en una muestra o grupo de muestras. Las muestras se toman de un sujeto o grupo de sujetos de control que no sufren de ninguna sintomatología neurológica. El experto en la materia, haciendo uso de los conocimientos generales, es capaz de elegir el sujeto o grupo de sujetos más adecuados para obtener el valor de referencia.

10

En un ejemplo, el valor de referencia se determina a partir de una población de sujetos de control que no muestran ninguna sinucleinopatía. Según los resultados de los inventores actuales, cuando la cantidad de SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> en el paciente analizado disminuyó significativamente en comparación con el valor de referencia obtenido de sujetos sin sintomatología neurológica, sería indicativo que el paciente sufre de una sinucleinopatía. A partir de estos datos, el médico puede tomar las decisiones adecuadas para tratar al paciente, es decir, aplicar una terapia adecuada para las sinucleinopatías.

15

En un ejemplo particular, el método de la invención consiste en determinar la cantidad de al menos SNCA<sub>tv3</sub> en la muestra. En otra realización, el método de la invención comprende determinar ambos transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub>. Según los resultados de los inventores, cuando la cantidad de ambos transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> en el sujeto analizado disminuyó significativamente en comparación con el valor de referencia obtenido de sujetos sin sintomatología neurológica, sería indicativo que el paciente sufre de DCL. Así pues, dado que el método divulgado permite el diagnóstico diferencial de la DCL con respecto a otras sinucleinopatías, en particular con respecto a la enfermedad de Parkinson, al aplicar el presente método el médico puede decidir recomendar regímenes médicos específicos que están indicados para el tratamiento de la DCL. En particular, el médico puede recomendar la administración de inhibidores de la acetilcolina esterasa al paciente.

20

25

Con el método de diagnóstico de sinucleinopatías de la presente divulgación la enfermedad puede ser diagnosticada en cualquier etapa y sin importar la edad del paciente. Sin embargo, es una ventaja que se logre un diagnóstico precoz de las sinucleinopatías. En particular, el diagnóstico precoz de la DCL se logra mediante el uso del presente método para determinar la cantidad de SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub>. En una realización el diagnóstico se realiza en pacientes que han desarrollado recientemente la enfermedad, en particular el diagnóstico se realiza menos de 3 años desde el inicio de la enfermedad, más particularmente menos de 2 o menos de 1 año desde el inicio de la enfermedad. En otra realización, el diagnóstico se realiza en pacientes menores de 75 años, o en pacientes menores de 65 años.

30

35

En una realización preferida, la muestra de fluido biológico humano está seleccionada de un grupo que comprende sangre, plasma, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo, semen y derivados de los mismos. El método de diagnóstico de sinucleinopatías aquí descrito tiene como ventajas adicionales que es un método no invasivo, incluso en sus primeras etapas; además, es un método fiable y económico en comparación con las técnicas actuales.

40

La determinación de la cantidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y/o SNCA<sub>tv3</sub> puede realizarse por cualquier método conocido por el experto, siempre que dicho método permita la detección y cuantificación del ARN en una muestra biológica. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen la PCR, la PCR cuantitativa en tiempo real (QPCR), la PCR múltiple, la NASBA, la LCR, la RT-PCR, la secuenciación de ARN, la hibridación de matrices o la transferencia "Northern", o combinaciones de éstas. En una realización preferida, la determinación de la cantidad de transcritos de la SNCA se realiza mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

45

En la mayoría de los métodos de detección y cuantificación de ARN mencionados anteriormente, antes de realizar este procedimiento es necesario convertir el ARN en ADN complementario (ADNc). Esta conversión se realiza mediante técnicas conocidas por expertos en la materia, como la transcripción inversa, entre otras.

50

Además, en la mayoría de los procedimientos que pueden utilizarse en el método de la presente divulgación, se requiere el uso de cebadores para detectar y/o amplificar los transcritos de interés. Un experto en la materia obtendría fácil y directamente la secuencia de cebadores que se pueden utilizar a partir de la secuencia de transcritos a analizar. En un ejemplo preferido, las secuencias de cebadores se derivan de la secuencia del transcrito SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2). En otro ejemplo preferido, las secuencias de cebadores se obtienen de la secuencia del transcrito SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3). En otra realización, los cebadores utilizados para determinar la cantidad de SNCA<sub>tv2</sub> son aquellos con SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 8, mientras que los cebadores utilizados para determinar la cantidad de SNCA<sub>tv3</sub> son aquellos con SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8.

55

60

El método divulgado requiere comparar la cantidad de transcrito de SNCA<sub>tv2</sub> y/o SNCA<sub>tv3</sub> en una muestra obtenida del paciente con un valor de referencia. Si la cantidad de transcrito(s) determinado(s) en la muestra del paciente se

reduce significativamente con respecto al valor de referencia, esto es indicativo de la presencia de una sinucleinopatía en el paciente. Como se ha mencionado anteriormente, el valor de referencia se determina a partir de una población de sujetos de control que no presentan sintomatología neurológica, en particular sujetos que no padecen sinucleinopatía. El experto puede utilizar cualquier método disponible para establecer dicha comparación.

5 Por ejemplo, cuando se utiliza qPCR para determinar la cantidad de transcritos, la comparación entre la cantidad de transcritos en el paciente y la cantidad de transcritos en los sujetos de control puede establecerse utilizando el método de Ct comparativa. El "Ct" o "valor Ct" de una reacción qPCT para un ácido nucleico determinado diana tiene el sentido generalmente proporcionado en el estado de la técnica, es decir, el valor umbral del ciclo. El valor Ct es el número de ciclos de PCR en los que la señal del marcador tintado es lo suficientemente alta para cruzar un valor

10 umbral determinado automática o manualmente, y es una medida relativa de la concentración de ácido nucleico diana en la reacción qPCR.

El método de Ct comparativa también se conoce como método deltadeltaCt ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ), donde:

$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{paciente}) - \Delta Ct(\text{sujetos de control})$ , y

15  $\Delta Ct = Ct(\text{transcrito de interés}) - Ct(\text{transcrito del gen de housekeeping})$

El gen de housekeeping puede ser seleccionado de acuerdo con parámetros bien conocidos por el experto. En particular, el gen de housekeeping es beta-actina e hidroximetilbilano. En otro ejemplo particular, la DCL se diagnostica cuando la reducción de la cantidad de lo(s) transcrito(e) determinado(s) para el paciente con respecto a

20 sus respectivos valores de referencia, donde el valor de referencia es la cantidad media de transcrito en los sujetos de control, se calcula mediante el método deltadeltaCt, y dicho método deltadeltaCt produce un coeficiente inferior a 0,5. En un ejemplo, el sujeto de la prueba es diagnosticado con sinucleinopatía cuando el método de Ct comparativa produce un coeficiente inferior a 0,5 para SNCAtv3. En una realización particular, el paciente es diagnosticado con DCL cuando el método de Ct comparativa produce un coeficiente inferior a 0,5 para los dos transcritos SNCAtv2 y

25 SNCAtv3.

Como se ha mencionado anteriormente, la divulgación prevé el uso de medios para determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana seleccionado del grupo formado por SNCAtv2 y SNCAtv3 en una muestra biológica para el diagnóstico de sinucleinopatías en el método definido en el primer aspecto. Un

30 ejemplo particular se refiere al uso de medios para determinar la cantidad de los dos transcritos SNCAtv2 y SNCAtv3 en una muestra biológica para el diagnóstico de la DCL. En algunos ejemplos, dichos medios son cebadores para determinar la cantidad de transcritos por qPCR. En particular, los cebadores utilizados para determinar la cantidad de SNCAtv2 son aquellos con SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 8, mientras que los cebadores utilizados para determinar la cantidad de SNCAtv3 son aquellos con SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8. Por lo tanto, en un ejemplo particular, los

35 medios incluyen al menos un par de primers seleccionados de SEQ ID NO: 6/SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 7/SEQ ID NO: 8. En otras realizaciones, los medios incluyen ambos pares de cebadores antes definidos. En otros ejemplos particulares, cualquiera de los medios mencionados anteriormente se incluye en un kit para el diagnóstico de sinucleinopatías, en particular para el diagnóstico diferencial de la DCL.

40 Como será evidente para el experto, los medios anteriores, incluidos o no en un kit, también pueden emplearse para determinar la cantidad de los transcritos SNCAtv2 y/o SNCAtv3 para determinar la progresión de la sinucleinopatía, decidir o recomendar el inicio de un régimen médico para el tratamiento de la sinucleinopatía en el sujeto analizado o establecer la respuesta de un paciente a un régimen médico para el tratamiento de la sinucleinopatía. En particular, los medios antes mencionados sirven para determinar la cantidad de los transcritos SNCAtv2 y SNCAtv3

45 para determinar la progresión de la DCL, decidir o recomendar el inicio de un régimen médico para el tratamiento de la DCL en el sujeto analizado o establecer la respuesta de un paciente a un régimen médico para el tratamiento de la DCL.

Como se mencionó anteriormente, la presente revelación se refiere al uso de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana seleccionada de SNCAtv2 y SNCAtv3 para el diagnóstico de sinucleinopatías. En un ejemplo

50 particular, la invención proporciona el uso de SNCAtv3 para el diagnóstico de sinucleinopatías. En otra realización particular, la invención proporciona el uso de transcritos del gen alfa-sinucleína SNCAtv2 y SNCAtv3 para el diagnóstico diferencial de la DCL.

55 La presente divulgación también contempla el uso de transcritos SNCAtv2 y SNCAtv3 para el diagnóstico diferencial de la DCL en combinación con al menos otro marcador conocido como indicativo de la DCL. Esto puede reformularse como método para el diagnóstico in vitro de una DCL en un paciente humano, que comprende el paso de determinar la cantidad de SNCAtv3 y SNCAtv2 en una muestra biológica obtenida del paciente en combinación con la determinación de al menos otro marcador conocido como indicativo de DCL. En particular, el otro marcador es

60 uno de los sitios polimórficos en el gen BChE divulgados en EP2539461. En otra divulgación particular, el otro marcador es el sitio polimórfico en la posición 68974 del gen BChE con Número de Acceso de NCBI NG\_00909031 (es decir, la posición 934 en la SEQ ID NO: 9, que corresponde a la SEQ ID NO: 28 del EP2539461). En otras divulgaciones particulares, además del sitio polimórfico en la posición 68974 del gen BChE, se detectan otras

variaciones en el gen BChE seleccionadas del grupo formado por los sitios polimórficos en las posiciones 3687, 4206, 4443 y la región de politimidina entre las posiciones 4780 a 4786 de la secuencia con Número de Acceso NCBI NG\_009031 (i.e. las posiciones 3687, 4206, 4443 y 4780-4786, respectivamente, en la SEQ ID NO: 10, que corresponde a la SEQ ID NO: 1 de EP2539461).

5

La divulgación también se refiere a un método para decidir o recomendar iniciar un régimen médico para el tratamiento de una sinucleinopatía en un paciente mediante la determinación de la cantidad de al menos uno de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub>. En un ejemplo particular, dicho método comprende los pasos de (a) determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana seleccionado de SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> en una muestra biológica obtenida del paciente; y (b) comparar el nivel obtenido en el paso (a) con un valor de referencia, en el que si la cantidad de transcrito(s) detectado(s) en el paso (a) es menor que el valor de referencia, esto es indicativo de que el sujeto se beneficiaría de un régimen médico para el tratamiento de sinucleinopatías. En particular, la cantidad de SNCA<sub>tv3</sub> se determina para decidir sobre el régimen médico para el tratamiento de las sinucleinopatías. En otras realizaciones, se determina la cantidad de ambos transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> y, cuando tanto SNCA<sub>tv2</sub> como SNCA<sub>tv3</sub> son inferiores a un valor de referencia, esto es indicativo de que el sujeto se beneficiaría de un régimen médico para el tratamiento de la DCL.

Por último, la divulgación también se refiere a la utilización de al menos uno de los transcritos de SNCA<sub>tv2</sub> o SNCA<sub>tv3</sub> para determinar la progresión de las sinucleinopatías en un paciente, y también a un método para establecer la respuesta de un paciente a un régimen médico para el tratamiento de las sinucleinopatías mediante la determinación de la cantidad de al menos uno de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> o SNCA<sub>tv3</sub>. En un ejemplo particular, el método para establecer la respuesta de un paciente al que se le ha diagnosticado sinucleinopatía a un régimen médico para el tratamiento de la sinucleinopatía consiste en determinar la cantidad de al menos un transcrito del gen de la alfa-sinucleína humana seleccionada del grupo formado por SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv2</sub> en una muestra biológica obtenida del paciente que está siendo tratado y comparar dicha cantidad de transcrito(s) con la cantidad de transcrito(s) determinado(s) para el mismo paciente antes de recibir el tratamiento, o en una fase anterior del tratamiento, donde un aumento de la cantidad de transcrito(s) con respecto a antes del tratamiento o con respecto a una fase anterior del tratamiento es indicativo de una buena respuesta al régimen médico. En particular, la transcrito para determinar la progresión de la enfermedad o establecer la respuesta a un régimen médico es SNCA<sub>tv3</sub>. En algunas realizaciones, se determinan ambos transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para determinar la progresión de la DCL o para establecer la respuesta a un régimen médico para el tratamiento de la DCL.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, el término "comprende" abarca el caso de "consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para el experto en la materia tras la lectura de la descripción o pueden ser aprendidos por la puesta en práctica de la invención. Los ejemplos y dibujos siguientes están proporcionados a modo de ilustración, y no están pensados para ser limitantes de la invención. Los signos de referencia relacionados con dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación tienen por único objeto aumentar la legibilidad de la reivindicación, y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la misma. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas aquí descritas.

## EJEMPLOS

Ejemplo 1. Estudio de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv112</sub> en pacientes diagnosticados con EP, DCL y sujetos de control (los sujetos de control no presentaron sintomatología neurológica).

Se analizó la expresión de cuatro transcritos del gen de la alfa-sinucleína: SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv112</sub>, en sujetos de control y pacientes diagnosticados con DCL o EP. Para ello se recogieron muestras de sangre de 8 sujetos de control, 32 pacientes con DCL y 12 con EP. El diagnóstico clínico de los individuos se realizó en los Departamentos de Neurología de los Hospitales Germans Trias i Pujol y Bellvitge (España).

El ARN de estas muestras de sangre fue aislado por métodos conocidos en la técnica y convertido en ADN<sub>c</sub> (ADN complementario).

55

Para ello, se extrajeron 2,5 ml de sangre periférica de cada uno de los individuos incluidos en el estudio. Esta sangre fue recogida en tubos de ARN de PAXgene (Preanalytix, Hombrechtikon, Suiza). El ARN se extrajo utilizando el kit de ARN en sangre PAXgene (Preanalytix, Hombrechtikon, Suiza) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, los tubos se centrifugaron a 4500 g y el pellet de células sanguíneas sedimentadas obtenido se lavó de 2 a 3 veces. Después del lavado, las células sanguíneas fueron lisadas y la solución resultante se introdujo en las columnas incluidas en el kit mencionado anteriormente y los ácidos nucleicos contenidos en la muestra se unieron a las columnas mientras que los contaminantes restantes fueron eluidos. Luego, el ADN fue eliminado mediante la aplicación de DNAsas a las columnas. Antes de la recuperación del ARN se realizaron varios ciclos de lavado y

60

centrifugación. Finalmente, el ARN fue eluido usando 80  $\mu$ L de tampón de elución incluido en el kit arriba mencionado.

La concentración de ARN de las diferentes muestras se midió aplicando de 1 a 2  $\mu$ L en un espectrofotómetro DS-11 5 (DeNovix, Willington, DE, Estados Unidos).

Basándose en estas concentraciones de ARN, la transcripción inversa (conversión de ARN a ADN complementario) se llevó a cabo mediante el uso del kit "Ready-kit to go™ You-Prime First-Strand Beads" (GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Suecia) siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Para ello, se diluyó 1 mg 10 de ARN en un volumen final de 32  $\mu$ L y luego se desnaturalizó aplicando una temperatura de 65°C durante 10 minutos. Después de la desnaturalización, se agregó dicho ARN y 1  $\mu$ L de cebadores aleatorios a los tubos suministrados por el fabricante en el kit y estos tubos fueron incubados durante 1 hora a 37°C.

El cDNA obtenido se analizó mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (QPCR) 15 utilizando los cebadores enumerados en la Tabla 1 y el marcador SYBR Green. Los genes beta-actina e hidroximetilbilano sintasa se utilizaron como genes "housekeeping" para normalizar la expresión de los transcritos de interés.

Tabla 1.

20

Etiqueta del cebador	Secuencia del cebador (5' a 3')	Comentarios
SNCA-1U (SEQ ID NO: 7)	ATCCAGGAACAGCTCTCTCTTC	Cebador específico para transcrito SNCA <sub>tv3</sub>
SNCA-2aU (SEQ ID NO: 9)	TTCAAGCCTTCTGCCTCCTTCC	Cebador específico para transcrito SNCA <sub>tv1</sub>
SNCA-2bU (SEQ ID NO: 6)	AGTCGGAGTTAGGTGGAGAAGCA	Cebador específico para transcrito SNCA <sub>tv2</sub>
SNCA-4L (SEQ ID NO: 8)	ACCACTGCTCCTCCAACAT	Cebador genérico para los transcritos estudiados del SNCA
Etiqueta del cebador	Secuencia del cebador (5' a 3')	Comentarios
SNCA-3U (SEQ ID NO: 10)	GTGCATGGTGTGGCAACA	Cebador genérico para los transcritos estudiados del SNCA
SNCA-4/6L (SEQ ID NO:11)	ATACCCTTCCTTGCCCAAC	Cebador específico para transcrito SNCA <sub>112</sub>
Beta-actina U1 (SEQ ID NO: 12)	CGAGAAGATGACCCAGATCA	Cebador para beta-actina
b-actina L1 (SEQ ID NO: 13)	TACATGGCTGGGGGTGTTGAAA	Cebador para beta-actina
PBGD_U1 (SEQ ID NO: 14)	ACACACAGCCTACTTTCCAAG	Cebador para hidroximetilbilano sintasa
PBGD_L1 (SEQ ID NO: 15)	TCAATGTTGCCCCACCACTGT	Cebador para hidroximetilbilano sintasa

La reacción se llevó a cabo utilizando tubos de 0,1 mL (Strips Tubes and Cups, Qiagen, Hilden, Alemania) y el kit de PCR QuantiTect SYBR Green (Qiagen, Hilden, Alemania). El volumen de reacción final para cada muestra fue de 15 $\mu$ L, incluyendo 16 pmol de cada cebador necesario para la reacción (ver en la Tabla 2 abajo las combinaciones de 25 cebadores utilizados) y 1  $\mu$ L cDNA.

Tabla 2.

Combinación de cebadores	Transcrito amplificado
SNCA-1U y SNCA-4L	SNCA <sub>tv3</sub>
SNCA-2AU y SNCA-4L	SNCA <sub>tv1</sub>
SNCA-2BU y SNCA-4L	SNCA <sub>tv2</sub>
SNCA-3U y SNCA-4/6L	SNCA <sub>112</sub>
Combinación de cebadores	Transcrito amplificado
Beta-actina U1 y beta-actina L1	Beta-actina
PBGD_U1 y PBGD_L1	hidroximetilbilano sintasa





Tanto la Tabla 3 como la Figura 1 muestran que el transcrito SNCA<sub>tv3</sub> mostró una reducción significativa de la expresión en pacientes con sinucleinopatías (EP y DCL) con respecto a los sujetos de control. Además, se muestra que tanto SNCA<sub>tv2</sub> como SNCA<sub>tv3</sub> mostraron una reducción significativa de la expresión en pacientes con DCL. Sin embargo, se observó que ni el transcrito SNCA<sub>tv1</sub> ni el SNCA112 mostraron diferencias significativas de expresión entre los pacientes con EP o DCL y los sujetos control.

La sensibilidad y especificidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para el diagnóstico de la DCL fue superior al 90%.

10 Ejemplo 2. Influencia de la edad de inicio de la enfermedad en pacientes con DCL en la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA112.

Los datos de variación de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA112 en pacientes con DCL normalizada versus control obtenidos en el ejemplo 1 se dividieron en tres grupos en función de la edad de inicio de la DCL de los pacientes: antes de los 65 años (4 pacientes), entre los 65 y 74 años (16 pacientes) y después de los 75 años (12 pacientes).

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 4 y se muestran en la Figura 2.

Tabla 4.

20

	SNCA <sub>tv1</sub>	SNCA <sub>tv2</sub>	SNCA <sub>tv3</sub>	SNCA112
Pacientes con DCL que debutaron con la enfermedad antes de los 65 años de edad	0,54 (0,32-0,93)	0,21 (0,15-0,29)	0,13 (0,12-0,14)	0,69 (0,50-0,98)
Pacientes con CL que debutaron con la enfermedad entre los 65 y los 74 años.	0,55 (0,52-0,58)	0,46 (0,38-0,54)	0,36 (0,33-0,39)	0,76 (0,52-1,09)
Pacientes con DCL que debutaron con la enfermedad después de los 75 años	0,57 (0,47- 0,68)	0,35 (0,26-0,48)	0,4 (0,35-0,47)	0,96 (0,64-1,43)

Como en el caso del ejemplo 1, los datos que se muestran en la Tabla 4 son significativos:

- En el caso de una expresión disminuida en comparación con los sujetos de control, el valor máximo del intervalo de confianza fue inferior a 0,5; y
- 25 - En el caso de una mayor expresión en relación con los sujetos de control, el valor mínimo del intervalo de confianza fue superior a 1,5.

Tanto la Tabla 4 como la Figura 2 muestran que los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> mostraron, en prácticamente todos los casos, una reducción significativa de la expresión en los pacientes con DCL en comparación con los sujetos de control. La única excepción se observó en el grupo de pacientes que debutaron con DCL entre los 65 y los 74 años. En este grupo, el transcrito SNCA<sub>tv2</sub> no mostró diferencias significativas en su expresión en relación con los sujetos de control, sino una clara tendencia a la reducción de la expresión en comparación con los sujetos de control. Por lo tanto, la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> se reduce en los pacientes con DCL independientemente de la edad de inicio de la enfermedad. En cambio, se observó que los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> y SNCA112 no mostraron diferencias significativas en la expresión entre los pacientes con DCL y los sujetos de control de ambos grupos.

Tanto la sensibilidad como la especificidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para el diagnóstico de la DCL fueron superiores al 90% en todos los grupos estudiados.

40

Ejemplo 3. Influencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DCL en la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA112

Los datos de variación de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA112 en pacientes con DCL normalizada versus control obtenidos en el ejemplo 1 se dividieron en cuatro grupos según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico: 0 a 1 año (6 pacientes), 2 años (9 pacientes), entre 3 y 4 años (7 pacientes) y más de 4 años (6 pacientes).

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5 y se representan en la Figura 3.

Tabla 5.

Tiempo de diagnóstico (años)	SNCA1v1	SNCA1v2	SNCA1v3	SNCA112
entre 0 y 1 año	0,68 (0,64-0,72)	0,3 (0,23-0,40)	0,24 (0,21-0,28)	0,63 (0,35-1,13)
2 años	0,43 (0,34-0,54)	0,4 (0,36-0,45)	0,27 (0,23-0,32)	0,69 (0,48-1,05)
entre 3 y 4 años	0,52 (0,41-0,66)	0,33 (0,23-0,46)	0,37 (0,35-0,40)	0,75 (0,73-0,79)
más de 4 años	0,41 (0,29-0,57)	0,33 (0,32-0,34)	0,59 (0,50-0,68)	0,69 (0,41-1,16)

- 5 Como en el caso del ejemplo 1, los datos que se muestran en la Tabla 5 son significativos:
- En el caso de una expresión disminuida en comparación con los sujetos de control, el valor máximo del intervalo de confianza fue inferior a 0,5; y
  - En el caso de una mayor expresión en relación con los sujetos de control, el valor mínimo del intervalo de confianza fue superior a 1,5.

10

Tanto la Tabla 5 como la Figura 3 muestran que los transcritos SNCA1v2 y SNCA1v3 mostraron, en prácticamente todos los casos, una reducción significativa de su expresión en diferentes grupos de pacientes con DCL en comparación con los sujetos de control. La única excepción se observó en el grupo de pacientes con DCL diagnosticada hace más de cuatro años. En este grupo el transcrito SNCA1v3 no mostró una variación significativa en la expresión respecto a los sujetos de control, sino una clara tendencia de reducción de la expresión respecto a dichos sujetos de control. Por lo tanto, la expresión de los transcritos SNCA1v2 y SNCA1v3 se reduce en los pacientes con DCL, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

15

Por el contrario, se observó que los transcritos SNCA1v1 y SNCA112 no mostraron diferencias significativas en su expresión entre los pacientes con DCL y los sujetos de control.

20

La sensibilidad y especificidad de los transcritos SNCA1v2 y SNCA1v3 para el diagnóstico de la DCL fue superior al 90% en todos los grupos estudiados.

25

Ejemplo 4. Influencia de la progresión de la enfermedad en la expresión de los transcritos SNCA1v1, SNCA1v2, SNCA1v3 y SNCA112

Los datos de variación de la expresión de los transcritos SNCA1v1, SNCA1v2, SNCA1v3 y SNCA112 en pacientes con DCL normalizada versus control obtenidos en el ejemplo 1 se dividieron en cuatro grupos según el tiempo de progresión de la enfermedad: 0 a 1 año (6 pacientes), 2 años (9 pacientes), entre 3 y 4 años (7 pacientes) y más de 4 años (6 pacientes).

30

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 6 y se representan en la Figura 4.

35

Tabla 6. Expresión de los transcritos SNCA1v1, SNCA1v2, SNCA1v3 y SNCA112 en pacientes con DCL normalizada versus sujetos de control durante la progresión de la enfermedad.

Progresión de la enfermedad (años)	SNCA1v1	SNCA1v2	SNCA1v3	SNCA112
entre 0 y 1 año	0,68 (0,64-0,72)	0,3 (0,23-0,40)	0,24 (0,21-0,28)	0,63 (0,35-1,13)
2 años	0,43 (0,34-0,54)	0,4 (0,36-0,45)	0,27 (0,23-0,32)	0,69 (0,48-1,05)
entre 3 y 4 años	0,52 (0,41-0,66)	0,33 (0,23-0,46)	0,37 (0,35-0,40)	0,75 (0,73-0,79)
más de 4 años	0,41 (0,29-0,57)	0,33 (0,32-0,34)	0,59 (0,50-0,68)	0,69 (0,41-1,16)

- 40 Como en el caso del Ejemplo 1, los datos mostrados en la Tabla 5 fueron significativos:
- En el caso de una expresión disminuida en comparación con los sujetos de control, el valor máximo del intervalo de confianza fue inferior a 0,5; y
  - En el caso de una mayor expresión en relación con los sujetos de control, el valor mínimo del intervalo de confianza fue superior a 1,5.

45

Tanto la Tabla 6 como la Figura 4 muestran que los transcritos de SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> mostraron, en prácticamente todos los casos, una reducción significativa de su expresión en diferentes grupos de pacientes con DCL en comparación con los sujetos de control.

5 Además, cuando se correlaciona con la progresión de la DCL, puede observarse que los niveles de transcrito SNCA<sub>tv3</sub> se correlacionan inversamente con el avance de la enfermedad. La figura 4 también muestra los resultados: la sangre obtenida de pacientes que debutaron recientemente con DCL contiene los niveles más bajos de SNCA<sub>tv3</sub>, que aumentaron con la progresión de la DCL. Los niveles de SNCA<sub>tv3</sub> siguieron significativamente disminuidos pero aumentando año tras año de duración de la enfermedad hasta alcanzar una duración de 4 años. Los pacientes que  
10 sufrían de DCL durante más de 4 años ya no presentaban niveles de SNCA<sub>tv3</sub> significativamente reducidos en sangre. La tendencia está además representada por la línea de tendencia superpuesta en el gráfico (Figura 4).

Se sabe que la alfa-sinucleína se expresa específicamente en las neuronas y que su agregación es un evento clave en el desarrollo de cambios neuropatológicos en las sinucleinopatías. También se sabe que el desarrollo de los  
15 cambios neuropatológicos comienza mucho antes de que los síntomas sean evidentes, es decir, en las etapas preclínicas de la enfermedad y que la progresión de la enfermedad está asociada con la pérdida de neuronas. También se sabe que en las etapas avanzadas de la enfermedad sólo unas pocas neuronas permanecen intactas.

Las observaciones anteriores indican que: 1- La tasa de agregación de alfa-sinucleína aumenta en las etapas  
20 preclínicas de las sinucleinopatías, 2- la tasa de agregación de alfa-sinucleína también aumenta durante las primeras etapas de la enfermedad, y 3- la tasa de agregación de alfa-sinucleína disminuye cuando la enfermedad está avanzando debido al aumento de la pérdida de neuronas.

En conjunto, las observaciones anteriores y los resultados sobre los niveles de expresión de SNCA<sub>tv3</sub> en sangre de  
25 los pacientes con DCL sugieren que: 1- Los niveles de SNCA<sub>tv3</sub> en sangre se correlacionan inversamente con la tasa de agregación de alfa-sinucleína en el cerebro, 2- la determinación de los niveles de SNCA<sub>tv3</sub> en sangre puede servir para detectar eventos preclínicos de agregación de alfa-sinucleína en el cerebro y 3- la determinación de los niveles de SNCA<sub>tv3</sub> en sangre puede servir para monitorizar las tasas de agregación de alfa-sinucleína en el cerebro, por ejemplo, después del tratamiento con antiagregantes de alfa-sinucleína en un ensayo clínico.  
30

Ejemplo 5. Estudio de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv112</sub> en una cohorte adicional e independiente de pacientes diagnosticados con DCL y sujetos de control (los sujetos de control no presentaban sintomatología neurológica).

35 Para validar los resultados de los ejemplos 1-4, se analizó la expresión de cuatro transcritos del gen de la alfa-sinucleína: SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>tv112</sub>, en sujetos de control adicionales y pacientes diagnosticados con DCL. Para ello se tomaron muestras de sangre de 22 sujetos de control y 48 pacientes con DCL. El diagnóstico clínico de los individuos se realizó en los Departamentos de Neurología de los Hospitales Germans Trias i Pujol y Bellvitge (España).  
40

La metodología utilizada para la determinación de las cuatro transcritos del gen SNCA se realizó como se describe en el ejemplo 1. Se utilizaron los mismos métodos de purificación del ARN, transcripción inversa, cebadores y QPCR y el análisis de los datos también se llevó a cabo utilizando la metodología  $\Delta\Delta Ct$ .

45 Tabla 6.

	SNCA <sub>tv1</sub>	SNCA <sub>tv2</sub>	SNCA <sub>tv3</sub>	SNCA <sub>112</sub>
Pacientes con DCL (variación de la expresión de la transcrito)	0,59 (0,53-0,69)	0,48 (0,42-0,55)	0,42 (0,35-0,48)	0,88 (0,61-1,22)

Como en el caso del ejemplo 1, los datos que se muestran en la Tabla 4 son significativos:

- En el caso de una expresión disminuida en comparación con los sujetos de control, el valor máximo del intervalo de confianza fue inferior a 0,5; y
- 50 - En el caso de una mayor expresión en relación con los sujetos de control, el valor mínimo del intervalo de confianza fue superior a 1,5.

La Tabla 6 muestra que los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> mostraron una reducción significativa de la expresión en pacientes con DCL. Sin embargo, se observó que ni el transcrito SNCA<sub>tv1</sub> ni el SNCA<sub>112</sub> mostraron diferencias  
55 significativas en la expresión entre los pacientes con DCL y los sujetos de control.

La sensibilidad y especificidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para el diagnóstico de la DCL fue superior al 90% en todos los grupos estudiados.

Los datos de variación de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>112</sub> en pacientes con DCL normalizada versus control se dividieron en tres grupos en función de la edad de inicio de la DCL de los pacientes: antes de los 65 años (4 pacientes), entre los 65 y 74 años (16 pacientes) y después de los 75 años (12 pacientes). Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7.

	SNCA <sub>tv1</sub>	SNCA <sub>tv2</sub>	SNCA <sub>tv3</sub>	SNCA <sub>112</sub>
Pacientes con DCL que debutaron con la enfermedad antes de los 65 años de edad	0,67 (0,53-0,87)	0,33 (0,27-0,39)	0,22 (0,21-0,24)	0,70 (0,47-1,06)
Pacientes con DCL que debutaron con la enfermedad entre los 65 y los 74 años.	0,70 (0,58-0,85)	0,48 (0,47-0,49)	0,44 (0,42-0,46)	0,74 (0,46-1,21)
Pacientes con DCL que debutaron con la enfermedad después de los 75 años	0,68 (0,59- 0,81)	0,51 (0,42-0,64)	0,46 (0,41-0,50)	1,04 (0,65-1,57)

La Tabla 7 muestra que los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> mostraron, en prácticamente todos los casos, una reducción significativa de la expresión en los pacientes con DCL en comparación con los sujetos de control. La única excepción se observó en el grupo de pacientes que debutaron con DCL después de los 75 años. En este grupo, el transcrito SNCA<sub>tv2</sub> no mostró diferencias significativas en su expresión en relación con los sujetos de control, sino una clara tendencia a la reducción de la expresión en comparación con los sujetos de control. Por lo tanto, la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> se reduce en los pacientes con DCL independientemente de la edad de inicio de la enfermedad. En cambio, se observó que los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> y SNCA<sub>112</sub> no mostraron diferencias significativas en la expresión entre los pacientes con DCL y los sujetos de control de ambos grupos.

Tanto la sensibilidad como la especificidad de los transcritos de SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para el diagnóstico de la DCL fueron superiores al 90% en todos los grupos estudiados.

Los datos de variación de la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv1</sub>, SNCA<sub>tv2</sub>, SNCA<sub>tv3</sub> y SNCA<sub>112</sub> en pacientes con DCL normalizada versus control se dividieron en cuatro grupos según el tiempo transcurrido desde el diagnóstico: 0 a 1 año (6 pacientes), 2 años (9 pacientes), entre 3 y 4 años (7 pacientes) y más de 4 años (6 pacientes). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8.

Tiempo de diagnóstico (años)	SNCA <sub>tv1</sub>	SNCA <sub>tv2</sub>	SNCA <sub>tv3</sub>	SNCA <sub>112</sub>
entre 0 y 1 año	0,77 (0,72-0,83)	0,37 (0,28-0,46)	0,32 (0,28-0,36)	0,63 (0,32-1,13)
2 años	0,54 (0,44-0,66)	0,45 (0,42-0,49)	0,37 (0,36-0,39)	0,69 (0,46-1,05)
entre 3 y 4 años	0,70 (0,51-0,86)	0,38 (0,27-0,49)	0,45 (0,40-0,51)	0,76 (0,73-0,79)
más de 4 años	0,48 (0,38-0,59)	0,43 (0,40-0,47)	0,60 (0,52-0,69)	0,69 (0,41-1,16)

Como en el caso del ejemplo 1, los datos que se muestran en la Tabla 5 son significativos:

- En el caso de una expresión disminuida en comparación con los sujetos de control, el valor máximo del intervalo de confianza fue inferior a 0,5; y
- En el caso de una mayor expresión en relación con los sujetos de control, el valor mínimo del intervalo de confianza fue superior a 1,5.

La Tabla 8 muestra que los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> mostraron, en prácticamente todos los casos, una reducción significativa en su expresión en diferentes grupos de pacientes con DCL en comparación con los sujetos de control. La única excepción se observó en el grupo de pacientes con DCL diagnosticada hace más de cuatro años. En este grupo el transcrito SNCA<sub>tv3</sub> no mostró una variación significativa en la expresión respecto a los sujetos de control, sino una clara tendencia de reducción de la expresión respecto a dichos sujetos de control. Por lo

tanto, la expresión de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> se reduce en los pacientes con DCL, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Por el contrario, se observó que los transcritos SNCA<sub>tv1</sub> y SNCA112 no mostraron diferencias significativas en su expresión entre los pacientes con DCL y los sujetos de control.

La sensibilidad y especificidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> y SNCA<sub>tv3</sub> para el diagnóstico de la DCL fue superior al 90% en todos los grupos estudiados.

10

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

EP2539461

15 WO2011104696

WO201069603

WO995050300

20

Beyer et al, Neurogenetics 9(3): 163-172

Beyer et al, Molecular Neurobiology 47(2): 509-524

25 WO2012032519

**LISTADO DE SECUENCIAS**

<110> FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT  
 5 GERMANS TRIAS I PUJOL  
 UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

<120> Método para el diagnóstico in vitro de la demencia con cuerpos de Lewy utilizando transcritos del gen de la alfa-sinucleína  
 10

<130> P3309PC00

<150> EP15382241.6  
 15 <151> 2015-05-08

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5  
 20

<210> 1  
 <211> 121198  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25

<400> 1  
 gcacatacaa ctttaacttc aatattttaa tgacgaaatt taaggataat ttaaatagaa 60

atggactcag aaaagaatca gtaagactta gtgaaggatc attgtctatt atagagaagt 120

30 tgatttaaga ttaacttatt agtaatattt aacatatata aagaattatt agactgggta 180

tatagacaag cgttttattc ttggaagaca aaaagaagaa aaattgaatt caaccgatgt 240

35 atacgaaaat aaaaagtaac agtaaattaa aaatagataa ttaaataaat atatgatata 300

gtataacggt ttatagccaa gatgatgta caaatccata tttattgaca tggatatggt 360

tttatactaa agtgtttattc aaatagccat taagagataa cttctttgaa taatttgctt 420

40 tctaaatttc ttaactacat aaatttccag ctttatatgg aacaccaagt tttcaaacca 480

ttagtgatgt gctttttata tgggtgtaaa aagtttcttt ctttcttttt tctttttccc 540

45 ccaagatgga gtcttgctct gtcgcccagg ctggagcgca gtagtgcgat ctcggctcag 600

tgcaacaacc acctcctggg tacaagcaat tctcctgcct cagccccca agtagctggg 660

attacaggca cctgccacca cgtccagctg atttttgtat ttttagtaga gacggggttt 720

50 taccatcttg gccaggctgg tctctaactc ctgacctcag gtaatctgcc cacctcagcc 780

tcccaaagtg ctgagattac aggcgtgagc caccatgccc gacctaaaaa gtttcttaaa 840

55 cgtcacttta tactctcaaa ttatctagaa aggaaaacgt attagattcc tggatatttt 900

ggatattgta aggaacatac ttatttgctg tatatactct gtttgtaaca gtattgtaac 960

ttcagttcaa aacaatacac aaaacattac aagttcccgt gatattttaa aaattcattt 1020

60 attttcttcc tttctgaata caaatgctgt tcagctctgtt gattcttcac taatctgaaa 1080

tattagggac tgatttctga attggatatt cattctgaag ctttcagag cactggcac 1140

65 aaagggtctg tcaaacttgg aacaccattt gttgtatcat tttatttttt tctcttggca 1200

aatccacata attcatacag gactatgcca gtgtcttttg aaagaaacaa ggtttaagaa 1260

agtaaaaatg ttaataaaga tagtgaatgt taattctgtc attgttactg tatttcttca 1320

ES 2 762 919 T3

agctgtggct gcaaactgct ttgagtgatg ttattgtaac tcgcacatta gggagagaaa 1380  
 5 gagatgtttg gtagatTTTT aattaatgat ccctatcaat gctccttgag ctttccact 1440  
 ctatctctcc acaacttcca tccctggttg gaaatTTTT gcttaccat actaagtgag 1500  
 agttattgat ggggaaggcat cagatatctc acgtgtggtg ctggtgggat gggagactgt 1560  
 10 ggaggatggg aacaggtgga aatctactgc aatggaaaa aaaaaaagc atgtcctagg 1620  
 acacccaaaa catggaggct agataataac aatagctact tgtactgaga gcttccactc 1680  
 15 tgcctggctc tttgctatga gccacattat tcattcctta caacaatcaa acaagacaag 1740  
 taaaatatca tgccattttt ttaatgagaa aactagagat tagagaggtt atagatactt 1800  
 gctctgagtc actagtaatg agtagtagag ctttaataag tccctgaatt taggttgtat 1860  
 20 ctagtacatt tactcttaga agtctatcat gctcaccaga gttgcagagt tgcgtgtatt 1920  
 tcttgggctc attaatgtgt ttttttctt ctaaaactaa agtcatttga acttgttaga 1980  
 25 ttttgaata tttaaatatt ttttctatct ggctttaaca tctttaatct tggaatcttg 2040  
 catgccttca tattcttagg accacgaaac cacaggaata tttaaaatga tatctagtgg 2100  
 aaacaatatg aagttggcca tggggtcaaa ttagagaatc tgaatactat gcttctcctt 2160  
 30 gattgctctt cccatttctt cagagtaacc ctattcccc atctcatgct caccctctt 2220  
 ccaaatcat acataatgat ctccaacag tatgcattag gctttctcta ctctaccac 2280  
 35 tatgaaatta cacaagaagc ctatcgcaat ctactacct cgtctctctc acaggtttac 2340  
 agaaggtgag aggaaggtgc agatagagaa taagaagcag gtggctccag catcaacatt 2400  
 acatcaccct ttgtgttcac aacaatacag gaatattatc caaagataat aaacgttgta 2460  
 40 ttttctaac ttaaacacat taaatcagtc ctctcttaa tcaattgta atgggcagca 2520  
 tctttatttt catgccattc tactctgctg tctttgctat agcacaagtt taccacatac 2580  
 45 catacctaaa aattcagttg ttctatgggg gtaaacaaag tctaggtaa gcatatattt 2640  
 catagaatgt taatctatag caaaatatt gaattaaatc cagataaaag aatcctatta 2700  
 tggcttggtg aatatattat atttactta gcaaagagaa acaaaacat gaatattgta 2760  
 50 gttatgaaca gaatatgcat gttagtaatg cttcaaata tgttattact tcataacttc 2820  
 atatttctta tgaggtaaca gccattcaat tagtttaacg ttatattcag agaggctaaa 2880  
 55 gatttactga agaccatgct gtccatcaat aatgaaaaga aaaattaaaa aaactttatt 2940  
 ttaacttcta gttcccttct ttgtacttga gcagctttcc ctccttaaga atacagacct 3000  
 agaacatatg caatactact atcaatatta tgtgtaatta aaagttcatt ggatgtttac 3060  
 60 tgtgttcaag gcattttaag gagtgacaag agttaaacad atagttgtaa ttcaaaatga 3120  
 caacgaaatt agtttacagt tttctttttt tgtaggtagt aagaaatcat ctccccctat 3180  
 65 tgaggaatac caatatagaa aaggcaaac tttaaatatt aatgaactgt ttcataataa 3240  
 cataagttct tcttgatttc cattgtcaca tccaaatttg aaggctattt ctaacacagc 3300  
 tgggttctac cttttcctt ctactcttt accacacca atctgtgagg cttcagacac 3360  
 70 aaactgctaa ttcaggagac aattgtgcct tctgtaacag tttctgctaa attgtctcag 3420  
 ctctgccact taaaatagct aggtgatctc agcatatcac caaaactcct ggagctcagt 3480



ES 2 762 919 T3

ttctctgtct ataaaagtta cataaaatgt aattgatctg cttgttatga ctaaataaca 3540  
 tagtacatta gtcctttgcc aaaggactaa caaattacca aataaaaagt tggatcatg 3600  
 5 ttaaacgttt ataagaagtg caactgtcca gaaataattc tctcacattg gtctgttgta 3660  
 atgagaccta aatatctca ttttatttac ctctttgact taaagcacta ggtctcaagg 3720  
 aggtcatggt tatactataa atatgtcatg tgaataata tattaataa ttgttgtaat 3780  
 10 actctattga gatactagtt gtaaagaggc acaatggaaa acttatacta ttaacagtag 3840  
 taaaaagaaa caacaaaaag caataaaaaa caaacacccc attcatgcaa cgacatgaac 3900  
 15 gaacctcaca aatattatac tgagtaaaag aagtcagaca aatataaaac aaagtttata 3960  
 ctacgtgatt agatctttat gacattctag aatatgcaca tgaaggtaac aggtaactgt 4020  
 ctggaatgat gaaaatgtcc tgtgtcttca aaatagtgtg ggttacacta atgcatggct 4080  
 20 ttttcaaac tgatttaaag ggacacaaca tctgagcatt tccctagggt taaattacac 4140  
 tgcaatttta aagaatcatc taatgatatt gtggttattt ttaaacagtc cttaaatfff 4200  
 25 gtggatgcat actgaatggt tacagctgaa aagatatata taaagcttga atttggtaaa 4260  
 aaaaaaaaaa aaagagggag gattggtagt gataaagtga gtggacttat ggatgagaca 4320  
 tgatcagcca tgcatgaaa aaatgtaaaa gttggatgat cttcacatga gaggccttta 4380  
 30 ttctgtctac ttttgcataat gtttgaatat ttcccataac aaaaagttga aaatagagtg 4440  
 atcacatgag ttaatctcct aatttacaac aaagaaaact ggaaacagaa ggagaacaaa 4500  
 35 acttgttcaa ggtctcaaag ccagacagca aactagctcc caagtccaac cttcttgctc 4560  
 tggcctaag caacaaaaa atattaatat gagctactgc attaaggaaa gtctgctfff 4620  
 ccaaagggca gaccaatagt tcaaggaaga gtttaataa taaatatttg tgatcttact 4680  
 40 ttcatgctff tctatfffcc actgaacaca tatgcattat cttctatatg tctffttatgt 4740  
 ataatcattt gcttctggt ccttgtgggt ttaaagttgt tttgtatggt taaatffgat 4800  
 45 tttactcaaa tttcagaacc caaattagcg caagaatcag acaaagcata actffctata 4860  
 aatataaaaa caatataaaa aaaaacatac agcaaaaacg agttgttgtt tccccctcc 4920  
 tcttccagtg cttactaat cttccgaatc caggcacaga aagcaaaggc tttctgctag 4980  
 50 tgggaggagc ttgcttctcc attctgggtg gatccaggaa cagctgtctt ccagctctga 5040  
 aagaggtgaa aatgtgttaa gcgatgcaaa aattgtcttg aagttcgcgt gtgtatgtct 5100  
 55 gtgtgcatgt gcggtgggtg ggtgggggga gagaaaaggg ggtgtcaatt ctgagggcaa 5160  
 cgagaatcag aagtcagaaa ggtgagtggg gtgtagcatc tccctttcag aaggggctga 5220  
 agaagaaatt ggatatgatg gtccggtagg ctaaatacag ctggatttgt ctcccagata 5280  
 60 aagggaggtc tgcaaagtaa gtcccatttc tagagcgaac agccttagga ccgcttgtff 5340  
 tagacggctg gggaaatfff attccttgtt cactgatgg gaaaatcagc gtctggcagg 5400  
 65 cgctgattgg tggaaaggaa aatgggtgata gtggcgtgga aagaggattt gctgagcctt 5460  
 ctctgcctc ctcaacctgt gactcttctc tagtagctc cttttcacc tcaggaccct 5520  
 ttccggctct tcttagatta agagcaaacg aaaaccttga agatatttga actaaagcga 5580  
 70 cccctaacgt tgtaacctgt gaccgtgatt aaatffcagc gatgagaggg caaagcgtc 5640  
 tcggcgggtc ggtgtgagcc acctcccggc gctgcctgtc tctccagca gctcccaag 5700

ES 2 762 919 T3

ggataggctc tgccttgggt ggtcgacct caggccctcg gctctcccag ggcgactctg 5760  
 5 acgaggggta gggggtggtc cccgggagga cccagaggaa aggcggggac aagaaggag 5820  
 gggaaagggga aagaggaaga ggcacatcc ctagcccaac cgctcccgat ctccacaaga 5880  
 gtgctcgtga ccctaaactt aacgtgaggc gcaaaagcgc cccactttc cgccttgcg 5940  
 10 cggccaggca ggcggctgga gttgatggct caccgccgc cccctgccc atccccatcc 6000  
 gagataggga cgaggagcac gctgcaggga aagcagcgag cgccgggaga gggcgggca 6060  
 15 gaagcgtga caaatcagcg gtggggcgag agagccgag agaaggagaa ggaggaggac 6120  
 taggaggagg aggacggcga cgaccagaag gggccaaga gagggggcga gcgaccgagc 6180  
 gccgcgacgc ggaagtgagg tgcgtgcggg ctgcagcga gacccggcc cggcccctcc 6240  
 20 gagagcgtcc tgggcgctcc ctacgcctt gccttcaagc cttctgcctt tccaccctcg 6300  
 tgagcggaga actgggagtg gccattcgac gacaggttag cgggttgcc tccactccc 6360  
 ccagcctcgc gtcgccggct cacagcggcc tcctctgggg acagtcccc cgggtgccc 6420  
 25 cctccgccct tcctgtcgc tcctttctt tcttcttcc tattaatat tatttgggaa 6480  
 ttgtttaat tttttttta aaaaaagaga gaggcgggga ggagtcggag ttgtggagaa 6540  
 30 gcagagggac tcagtaagt acctgtgat ctaaacggc gtctttggaa atcctggaga 6600  
 acgccgatg ggagacgaat ggtcgtggc accgggagg ggtggtgctg ccatgaggac 6660  
 35 ccgctgggcc aggtctctgg gaggtgagta cttgtccctt tggggagcct aaggaaagag 6720  
 acttgacctg gcttctgctc tgcttctgat attcccttct ccacaaggc tgagagatta 6780  
 ggctgcttct ccgggatccg ctttccccg ggaacgcga ggatgctcca tggagcgtga 6840  
 40 gcatccaact tttctctcac ataaaatctg tctgccgct ctcttggtt ttctctgtaa 6900  
 agtaagcaag ctgcgtttg caaataatga aatggaagt caaggaggcc aagtcaacag 6960  
 gtgtaacgg gttaacaagt gctggcgcgg ggtccgctag ggtggaggct gagaacgcc 7020  
 45 cctcgggtg ctggcgcggg gttggagac gccgcgagt gtgagcggc cctgctcagg 7080  
 gtagatagct gagggcggg gtggatgtg gatgattag aaccatcaca cttgggcctg 7140  
 50 ctgtttgctt gagttgaac cacacccga gtgagcagtt agttctgtt cctacgcctt 7200  
 tccaccatca acctgttagc cttctctggt gattcatggt aaggataccc ctgaccctaa 7260  
 gcctccagct tccatgctt taactcatac tgttaccct tagaccccg gaatttaaaa 7320  
 55 aaggggttaa tctttcatg caactccact tctgaaatgc agtaataaca actcagagga 7380  
 ttcacctaata tccgtggtta ggtggctaga ctttactag ccaagatgga tgggagatgc 7440  
 60 taaattttta atgccagagc taaaaatgtc tgctttgtcc aatggttaa tgagtgtaca 7500  
 cttaaagag tctcacactt tggagggtt ctcagatgtt ttcagtgtt tttgtttatt 7560  
 tttccccgaa agttctcatt caaagtgtat tttatgttt ccagtgtgt gtaaaggaat 7620  
 65 tcattagcca tggatgtatt catgaaagga cttcaaagg ccaaggagg agttgtggct 7680  
 gctgctgaga aaacaaaca ggggtggca gaagcagcag gaaagacaaa agagggtgtt 7740  
 70 ctctatgtag gtaggtaaac ccaaagtgc agtttggtgc ttgttcatga gtgatgggtt 7800  
 aggataatca atactctaaa tgctgtagt tctctctt gattcatttt tgcattgtg 7860

ES 2 762 919 T3

	cttgtcaaaa aggtggactg agtcagaggt atgtgtaggt aggtgaatgt gaacgtgtgt	7920
	at ttgagcta atagtaaaaa atgcgactgt ttgcttttcc agatttttaa ttttgccta	7980
5	atatttatga ctttttaaaa atgaatgttt ctgtacctac ataattctat ttcagagaac	8040
	agtttttaaaa actcatagtc ttttaaaaaa taatcaagaa tattcttaag aatcaaaatc	8100
10	attgatggat ctgtgat ttttaccatc atgaaaaatg tttgtcaatt ttaatccatt	8160
	ctgattttta aatatgact ttgatatgcc cctgtgatgt gtataaagag acctat ttgt	8220
	ggccctaaaa tggaaagaac agattagtct ttgatagagt tacttcatgt gatcatttgg	8280
15	tctctgtgaa cactgaggac agagaaaagt gcttgagggc tgctactaat ctctcagaaa	8340
	catttgata gttcatccat caaatgacac acatactaaa agaataaaga aattgatgct	8400
20	tattacctac ttgttcctaa agttccacct tggggtatac acccaaactc tgactctctt	8460
	ttctgtaact tgaactgtat tcaattgagt gttat ttttac aaaccacttt gaattccttg	8520
	gaaaagaata gacacacact ctcatccaca ggcatagaca cacacactca acacagacac	8580
25	attgcccatt cttcctctct tctttctcct ctgagctttt tcacattctc tgggtggcaac	8640
	tatagcagta agagtcacag gatgaacagt caggtggagg atgaccacat tgagttgcct	8700
	agctgaaaca tgtgctccgt ctatgtctgc aaagtgaaag aaagctacac tatctcttca	8760
30	acatagatca gtgggggaaa ttttatactt gggatgattt atatgaatgc atctcatcaa	8820
	agttcacaac acattttttt ttcagttttt tttttcagt ttttagagtc agggccttgc	8880
35	tctgtcgccc aggctggact gcagtgatgc tatcatagct cactgcatcc ttgaattcct	8940
	gggctcaagt catgccccca cctcagcctc ctgagtagcc aggattatag gcatgtgcca	9000
40	ctgcctcatt at tttagactt ttcttatggt gacttaatct tcccacaaat cttcaattaa	9060
	attacttttt ttctacctta aacatattt tcagaaagtc attgaaatag ggtgttacia	9120
	gaggaaaaaa ttgatgagtt aattttaaat attttatgaa gtgtgaatta taccttttta	9180
45	gatggaattt ggaataactga atcagtgaca tgcagtttat caatatcttt ccgtttgtcc	9240
	tcagatttcc aagttctgca agcacaagtt tctttgactt agttaccttt taactgttca	9300
50	ttgaaatcat tttcaatgct tctcatggca tttaacacat agcacattct ataaattttt	9360
	tattggttac attctgagtt ctaattgaga gttgaaactta cacacagaat ttaagataaa	9420
	aatgaccat gtgaagacac aatagtatag tccagggatt ggcaaaattt tgggtaagga	9480
55	atcagatagc acgtat tttta agccatgaga tctatgtctt ggccagggtgc cgtggctcag	9540
	gtctttaatc ccagcacttt gagagcccga ggctgggtgga tcaactgagc ccaggggttt	9600
60	gagaccagcc tgggccacat ggtgaaacct tgtgtctaca aacaacgcaa aaattagccg	9660
	ggtatggtag catgcatgtg tattgccagc taccaggag gctgaggtag gaggatggct	9720
	tgagccatac agctcactgc agaggttgca gtgagctgag atcgagccac tgcactccag	9780
65	cctgggtggc agagtgatac cctgtctaaa aaaaagaaaa aaaaatctat gtctcaattc	9840
	tgctgttgaa gtgtgaaggt agtcataaac aataactagt gtggctgtgt cccaataaaa	9900
70	cttcat tttat caaaacaggt ggtgggctgg aattgtcttg tatgtttag cttgctgact	9960
	actgatagag tggaaagaac atgcactaat cacacaaacc aaagtttttag ttgagactac	10020
	atcacttatc accttaggg tcttggggaa gcgtacttaa catctctgag catcacttcc	10080

ES 2 762 919 T3

ctgattagta aaaaatatga tttagaaaac tgcaactacc ttgcagtttt tgtgggaatg 10140  
 5 tcataataag acaggacata tgaataattg agcacacttt tatatatagg aacctatggtt 10200  
 attattatca aataaactct ccaacggaat aattactttg ccaacacggtt ttccatttat 10260  
 tcttttatcc ttcattacat aactagtttg aaagattgga ggcgaccaa gaccatttta 10320  
 10 taatttcact tatggctgaa gatgtttggt agaagcctca taagaaaagt aatctcattc 10380  
 ctttataaga atatactttt aacaactact ttttaactca ttgaagaact accttaatga 10440  
 15 tcagtgttat ttttatgggt tttgttcctt ccatttttgt tatctgcgta caccaatttt 10500  
 caatcaacat acttcaattt aatagacaaa aatttcttca aatgactcag aaattaatta 10560  
 gatctaaatc caaaagcaga aagatttaat tatctttata taatgctcag taatataaat 10620  
 20 gcaataaata caagaaaatg atgatctttg agtgtcttcc aatgccactc tgctcaataa 10680  
 gcagcagtg g ccatcagtg aattgatagc aaattctcaa gtcaaaatgt gcttcacctc 10740  
 actaagctga caaagtcaac ataacatgca caacagggat aactgagttc tcaaaactct 10800  
 25 caggtattac ttctgacctt cttctccact ctgtgctctt ttgaggttg gaagacaaga 10860  
 tagggtgtgt gtgggacacc tccgctcagg gaagccatca gctctggtgt ccctacagca 10920  
 30 tttatacctt gctagtcaca taaccacttg gcacctattt tgtaggtgta cgttatcaat 10980  
 tacagattac tcataaatta aaggctaacc atcaattaca gattattagt aaataattat 11040  
 gacctcaaag aacaactgat tggtttgata catggttaacc ttatgaggac tctcatttat 11100  
 35 ctcgtttttt taagttatat acctatctct ttggggttgc actacaaaa tataaaatat 11160  
 gttgcataag atatttataa aaaataatta attataagtt ctaatggtgt ggttttagtgg 11220  
 40 cattcttttt ttttctttt tttctgagat agggctcaa tctgtcattt cactccaggc 11280  
 tgaagtgcag tgggtgatc tcggctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagttatt 11340  
 ctcctgactc agcctcctga gtagctgaaa ttacaggcat gcaccacat gcccggttaa 11400  
 45 tttttgtatt ttttagtagag atggggtttc accatgttag ccaggatggt ctcgaactcc 11460  
 tgatctcatc atccccgacc tcggcctccc aaaatgctgg gattacaggc gtgagccatt 11520  
 50 gcaccgggcc tagtggcatt cttttttaa aataaattta attgtgtata tttagggtat 11580  
 gcaacatgat gctatcagat acattagaca ctaaaaaatt actatattga agcaaattaa 11640  
 tatattcata atctctcata gttacctttt ttgtgtttt tgtggcaagg gcagctaaaa 11700  
 55 tccacttatt tatcatgaat ctcaaatata gtacaatttt atcacctaca gtcctcatal 11760  
 attagatctg tacacttttt catcttacac atctgctact tgcttgatc ctatggccta 11820  
 60 tatgtcccta ttttctacct acttttccac ccctattaac cctgtttttt acgtagtctc 11880  
 tgtatatttg aattttgttt caagctcca catatatgtg agataatgta atatttttct 11940  
 ttctgtgttt ggcttatttc acttagcata atttgtctg ggttcatcca tgttgtaaat 12000  
 65 ggtagatct tgttttttta gggctgactg atattccatt gtatctatgt accacaatct 12060  
 ttttatctac ctatctatca gtagacactt tagttgtggc tattatgttt ttcttttttt 12120  
 70 cttttttgga gacaggtctt tgctgtcacc caggctgcaa tggagtgggt ttatcatagc 12180  
 tcactgtaac ctcaacttc tgggctcaag agatcctcct gccttggcct cccaagtagc 12240

ES 2 762 919 T3

tgagactaca ggcatacatt accatgcctg gctaattttt aatatttttt gtagatatag 12300  
 catctcactc tgttgcccag actggctca aactccta tcaaatttag aatagagtat 12360  
 5 gacaattctg taaaataaa aaaacatgct cactccgtat aggaagtat acaatgagaa 12420  
 gaagacaac actatttaca ttactcttga taagtttttt acaaagaaat aaaacacttt 12480  
 aatttcta atgttttaatt ctggtttgct aaataaataa atattagttt tagtgttttt 12540  
 10 aaaattcctt atatagttat aagtgatcct cctgcctcag cctcccaaag cactgggatt 12600  
 ccaagcaaga gccactgtgt tggggccctt ggaaacagat atgctgaaat cttttcttgt 12660  
 15 ggatctacac ccagaagagg gattgctggg tcatatgcta ctctattttt aatttttctt 12720  
 ttatttttag tgaatatgta ataattgtat ataattgtgg gatccagaat tatatttcca 12780  
 tacatgtata caatgtgtga taatcaaatt agggtaatta acatatccat tacctgaaac 12840  
 20 atttatcatt cttttgtggg gggaacagta aaaattaaaa attctctctt ctagattttt 12900  
 gaacatatgc aataaactat tgttaagtat atcacctac agtactacag aatgctagaa 12960  
 25 ctcatcctc atatttggct ccaatttcat attctttaac caacctctcc atatcctccc 13020  
 ctccctctta ccgttgcag cctctaataa tcataattct actctctact tctatctcat 13080  
 tgtctttgat ttagaatatg tttcataatt taaccaaagg tcaaattctt aggtactgct 13140  
 30 aaggcaaaga acaaagatcg cattccagct gttagacatt tcttactact agtcattttt 13200  
 aagacaacat ggggtgcagg tgggtaggat gagagataga gattgaaaca tattctctta 13260  
 35 aatatcagct gttctcactc tgcatagttc cagcacaac aaattccagg tactatgggt 13320  
 agttaaataa caccagccac taacaacaca attcaaattt ctgttaccac agtataccga 13380  
 aagtcattgc ataaagtaca aactttgctg ctaactctc agccttcaa tcattacata 13440  
 40 aataacagaa acccattata atcagtgaca aaaccacagc acttctttca aagctttttg 13500  
 gagattgggt gcttcacatc tgttatgcag ttcatacaga cagcaatgcc cggacttgtg 13560  
 45 tggccacatt gtctcccagt ggtgagcca tgtgatggtt cacgaaaatg cgcaatcaa 13620  
 agaggaaact ggccagcaa gatgaaagag tagcaaaca aggaagtga acattctgga 13680  
 agtaaaattt gaatcaaca taagttgatg tatacaggaa gtagctacc tgaggatggt 13740  
 50 gtcactgctg caattcagga gactctaaat atgcagtcag aggaacgtag tgaggatgag 13800  
 gtatccgtat aatggggaaa gaggttgtga taaagagtga aggtgtcca gaggaagtgt 13860  
 55 tgctgaaaaa tacaccttat gttaaataca ctgtcagtat atcatgacat taaagtgcaa 13920  
 atgataacat tttgtaaact gatccaaact taaaaaggag tatgataatt ctgtaaaaca 13980  
 taaaaatcat gccgattcca taaattatac agtgtgaatt aactgaaaa atccaacatt 14040  
 60 agagaggata tgaatacaat tttttacaag cataatttta ataatacaca taataattat 14100  
 ttgtattcaa gtttagtaat gttcaagggt tggagaagaa tctgatcctg tntagagacc 14160  
 65 ctagtttgaa tgtgcttata gcctattatt acatgtgtaa tgttacataa attacttaac 14220  
 tcggattttt aatttcatca gctattttaa atgggcataa tataactata ttaaattggct 14280  
 gttatgaaga ttaaataaga tgatagttaa aatgtgtttt ttgtttggtt gtttgtttgt 14340  
 70 ctgtttggtt ttttgagaca gagtcttctg ctgttaccga ggctggagtg cagtggcaca 14400  
 atcttggtc actgcaagtt ctgcctccc agttcatgcc attctctctc ctcagcccct 14460

ES 2 762 919 T3

cccaagtagc tgggactaca ggcacccgcc accacgcctg gctaattttt tgtatttttg 14520  
 5 gtagagatgg ggtttcacca tattagccag gatggtctcg atctcctgac ctcgtgatct 14580  
 gccacactcg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcatg agccactgcg cccagcctaa 14640  
 aatgtttttt ttacataatg ggtgttcagc acatgttaaa gccttctctc catccttctt 14700  
 10 cccttttggt tcatgggttg actgatctgt ctctagtgtc gtacttttaa agcttctaca 14760  
 gttctgaatt caaaattatc ttctcactgg gccccggtgt tatctcattc tttttctcc 14820  
 tctgtaagt gacatgtgat gtgggaacaa aggggataaa gtcattattt tgtgctaaaa 14880  
 15 tcgtaattgg agaggacctc ctgtagctg ggcttcttc tatttattgt ggtggttact 14940  
 ggagttcctt cttctagttt taggatatat atatatattt ttttcttcc ctgaagatat 15000  
 20 aataatata atacttctga agattgagat ttttaaatta gttgtattga aaactagcta 15060  
 atcagcaatt taaggctagc ttgagactta tgtcttgaat ttgtttttgt aggctccaaa 15120  
 accaaggagg gagtggtgca tgggtggca acaggaagc tccattgtgc ttatatccaa 15180  
 25 agatgatatt taaagtatct agtgattagt gtggcccagt attcaagatt cctatgaaat 15240  
 tgtaaaacaa tcaactgagca ttctaagaac atatcagtct tattgaaact gaattcttta 15300  
 30 taaagtattt ttaaataagg aaatattgat tataaataaa aaatatactt gccaagaata 15360  
 atgagggctt tgaattgata agctatgttt aatttatagt aagtgggcat ttaaatttc 15420  
 tgacaaaaa tgtattgaca aactgctgac aaaaataaaa tgtgaatatt gccataattt 15480  
 35 taaaaaagt aaaatttctg ttgattacag taaaatattt tgacctaaa ttatgttgat 15540  
 tacaatattc ctttgataat tcagagtga tttcaggaaa caccctgga cagtcagtaa 15600  
 40 aatgtttatt gtatttatct ttgtattggt atggtatagc tatttgata aatattattg 15660  
 tgcaattatt acatttctga ttatattatt catttggcct aaatttaccg agaatttgaa 15720  
 caagtcaatt aggtttaca tcaagaata tcaaaaatga tgaaaaggat gataatcatc 15780  
 45 atcagatggt gaggaagatg aggatgagag tgccagaaat agagaaatca aaggagaacc 15840  
 aaaatttaac aaattaaaag cccacagact tgctgtaatt aagtttctg ttgtaagtac 15900  
 50 tccacgtttc ctggcagatg tggggaagca aaagataata tcagaaatat aatttatata 15960  
 atcggaaagc attaaacaca atagtgccta tacaataaaa atgttcctat cactgacttc 16020  
 taaaatggaa atgaggacaa tgatatggga atcttaatac agtggttggtg atatgactaa 16080  
 55 aaacacagga gtcagatctt cttggttcaa cttcctgctt actccttacc agctgtgtgt 16140  
 tttttgcaag attcttacc tctgtgtgat ttagcttctt catctataaa ataattcagt 16200  
 60 gaattaatgt acacaaaaca tctggaaaac aaaagcaaac aatatgtatt ttataagtgt 16260  
 tacttatagt tttatagtga actttcttgt gcaacatttt tacaactagt ggagaaaaat 16320  
 atttctttaa atgaatactt ttgatttaa aatcagagtg taaaataaaa acagactcct 16380  
 65 ttgaaactag ttctgttaga agttaattgt gcaccttaa tgggctctgt tgcaatccaa 16440  
 cagagaagta gttaagtaag tggactatga tgccttctag ggacctccta taaatatgat 16500  
 70 attgtgaagc atgattataa taagaactag ataacagaca ggtggagact ccactatctg 16560  
 aagacggtca acctagatga atggtgttcc atttagtagt tgaggaagaa cccatgaggt 16620

ES 2 762 919 T3

ttagaaaagca gacaagcatg tggcaagttc tggagtcagt ggtaaaaatt aaagaaccca 16680  
 actattactg tcacctgatg atctaatagga gactgtggag atgggctgca ttttttagt 16740  
 5 cttttccaga atgccaaaat gtaaacacat atctgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 16800  
 gtgctgtgtgt gtgagagaga gagagagact gaagtttgta caattagaca tttataaaa 16860  
 tgttttctga aggacagtgg ctcaaatct taagtttcta acattgtaca atgttggggag 16920  
 10 actttgtata ctttattttc tctttagcgt attaaggaat ctgagatgct ctacagtaaa 16980  
 gaaatttgca ttacatagtt aaaatcaggg ttattcaaac tttttgatta ttgaaaactt 17040  
 15 tcttcattag ttactagggt tgaatgaaac tagtgttcca cagaaaacta tgggaaatgt 17100  
 tgctaggcag taaggacatg gtgatttcag catgtgcaat atttacagcg attgcaccca 17160  
 tggaccaccc tggcagtagt gaaataacca aaaatgctgt cataactagt atggctatga 17220  
 20 gaaacacatt gggataaatc ggctgctatc ataatcattc ctctcccaca tcagataaat 17280  
 gaattaactt tttgaatagg gttatttaat ataaagtgt taagtctaata tatgagaaga 17340  
 25 aataagataa ttacacttca atggttaaag agagggagaa taatttgcata attatgcctg 17400  
 atgtaaaatg tttattatgg gtacatatta agtgctaact aattgttaata tgttcttgct 17460  
 acaagtctta atgcagggaa acaagaaatt attacatagc acctaataat atcttctaata 17520  
 30 attaaagaaa caatttccc taaattcatc ccattagcct ttttttttc ggtggggcag 17580  
 gggagaaata cagacttcag taaacttggg ctgggaactt tctacctaca aagttcaaat 17640  
 35 aaaataaatt atcctagtta gataatatca atgaaaaatc caccaactta aatcctggct 17700  
 gtttgatctc aggaaattat ttcagttatc aacttaatgc atcatattat agaaatata 17760  
 gaaaatgtgt ttaattaaac ttactgaatg atatgtttt tcaggtaact taaaaataaa 17820  
 40 ctatgatata aagttacct tttttcatgc aagtatagta taaagaaatt tctaactg 17880  
 gagattttct gaaggttttg attcttataa atttattaca tcataatgaa caaaactaat 17940  
 45 tttcaacata ttatgattta aatttcctta gtaaattggt tcaaatttat tttctttaa 18000  
 tccatattta catatgtata tttaaatata catatttact tgtataacaa ttcaaaacca 18060  
 tatattaatt ttataatttt gtttaatgct aaaggtaga tttggctata tctattctaa 18120  
 50 aagttggtat cacatttct ttttggaaat ttatttttaa agtagctaaa gtcaaatata 18180  
 aacattat tttatattaat gcagacatta gaggtagaca ctaaattcat tttagtatat 18240  
 55 tctaaattat ttattatcta ctatgaaata atataaagaa aaataaagca gaatccctga 18300  
 tttcaaagaa ctcaattgcc gaaaaacagt taccatttat tagaccctaaa atgtactaat 18360  
 atgagtgtgt ctcttttct tttgtttgt caccctcat ttggaatgct agtgagtaga 18420  
 60 gagatagtgt gaaaggccct caaggggaaa aatagagggt aaaggctcagc agagacccta 18480  
 ctagagaaat cagttctaca gaaatgttt taaatgtgtc gattattgct acatgtacac 18540  
 65 tctgtcattt tgtaatgtag ccattttatt tatgattata ataataaaac aacaaaatta 18600  
 taataatgtg tagagtacat tttactgtgc agtgattgc attaaaacta gattaaaatt 18660  
 tatacatata taaaaggcta tctagatatt ataaaattta tggctggatc tgtaaaaaat 18720  
 70 tcaaaaccta tttttaatct cgctttgaga ttttataaca agaaaatggt cgtttcaagc 18780  
 aaaattttca attcacgtcc ttgaaaagga aaaaaatgac aacttgaac acataattga 18840

ES 2 762 919 T3

ctatTTTTaa aggatcaaca tttcagaaat gttttaaAAC ataagatTTT cagtacagct 18900  
 5 tttcGctggc atttaaATcg aactTTgaat tgtaaATagc tcttgctctt aaggagacat 18960  
 cagccatATc cttagaagtg gcacggagtt gttaggtagT tgtacaaaAT tctagcctaa 19020  
 aagacaaATA gggagcaaca ctactgtgga ccgTTtctgg tcttgggctg tgtggctatg 19080  
 10 tcaggcttgc ccacattgcc tgtactaagg agaaagcctc ttgtccttac agaccccctt 19140  
 agcttacata gtctatttga aaacaaattg ctttgtccac accatttaaA tattggcttc 19200  
 15 aggccaggcg cggTggctca cgcctgttat cccagcactt tgggaggctg aggcgggag 19260  
 atcacgaggt caggagatcg agaccatcct ggctaacacg gtgaaaccct gtctctacta 19320  
 aaaatataaa aaaattagcc gggTgtggTg gcgcgcacct gtagtcccag ctgctgggga 19380  
 20 ggctgaggca ggagaatggc ctgaaccggg gagtcggagT ttgcagtgag ccgacatcgt 19440  
 gccactgcac tccagcctgg gtgacagagc aagactccgt ctcaaaataa ataaataaAT 19500  
 25 aaataaataa gtaaATattg gcttcttcaa ctggTgagat gaaacctata caatagtcat 19560  
 gtgaatagca ctaaACagct gacatggTgt aactcctctc agactgaggc ttatctgggg 19620  
 agtacaagc atgtcaagaa aatgtgcctt catttcctta gatgagtgtc cccatcctcc 19680  
 30 actctctcc actgttctcc tctctgcttC tatgatATca acttttcttT ttctttagat 19740  
 tccacatgag tgagatcatg tggTgtttg ctttctgtt tctggcttat ttaactgaac 19800  
 35 aagaaagttt ttgacatgaa attaaacttC tgcttGtaaA ctcaattcaa actatttaca 19860  
 ctgtcttctc aaaaatgtta acttatttta ataaatctac tgaatgaccg tatctcattt 19920  
 tgttttatga aaagaaattg taaggTgct caatagcctc ttcattttca tactgtctag 19980  
 40 ctctgtgct cctattaaaa ttactgcaaa tttagctttt taagaaccct ttgtttcact 20040  
 acctgaagtt ctataaaaag atccaagttc cttcacaacc gtttcttatg ctgttatctg 20100  
 45 tacatatgtg ataataccac gtctgaacac gtagataata agtaggggct gggTgcggTg 20160  
 gatcatgcct ataatcctag cactttggga ggctaaggcg ggtggatcac ctgaggttag 20220  
 gagttcgaga ccggcctggc caacatgatg aaaccctgtt tctactaaaa atacaaataa 20280  
 50 taataataat aataattagc caggTgtggT tgtgggcacc tgtaatcca gctactcggg 20340  
 agactgaggc aggagaatag cttgaactca ggaggcggag gttgctgtga gctgagattg 20400  
 55 tgccattgca ttccagcctg aacaacaaga atgaaactcc atctcaata aataaataaa 20460  
 tagaagtatg tattgtgttg cttagaaggt gtggTgaaa ttaactgct gagtgagatc 20520  
 aaaggattgg cactgaattg aaataaagaa atattcatgc tgagtctggT tcaaatataa 20580  
 60 ctgcacctgt aagaattgct ttctgtaaAC tttccatagt ataaaccaaA tccaaatcac 20640  
 tcatggcttt acattcctga tcgttaaact tgaagcactt ttttaactg catgacttta 20700  
 65 gccaaaatat cttagccaag attcaatgtt tggTtgaacc aactcactt ggacatcttg 20760  
 gtggcttttg tttcttctga ccactcagtt atctatggca tgtgtagata caggTgtatg 20820  
 gaagccgatg gctagtggaa gtggaatgat tttaaGtcac tgttatctta ccacccttta 20880  
 70 atctgttgTt gctctttatt tgtaccagtg gctgagaaga ccaaagagca agtgacaaAT 20940  
 gttggaggag cagtggTgac gggTgtgaca gcagtagccc agaagacagT ggagggagca 21000



ES 2 762 919 T3

gggagcattg cagcagccac tggctttgtc aaaaaggacc agttgggcaa ggtatggctg 21060  
 tgtacgtttt gtgttacatt tataagctgg tgagattacg gttcattttc atgtgaggcc 21120  
 5 tggaggcagg agcaagatac ttactgtggg gaacggctac ctgaccctcc ccttgtgaaa 21180  
 aagtgtacc tttatattgg tcttgcctgt ttcaggcatt aaccagata aatgccatgc 21240  
 aaatttata attattatga ttgtttcaat ttctggaaga aagttaatga aacaaaaaat 21300  
 10 gtagtaaaat gccaaaggaa cagtgcatt tcagaaagaa tgagggcttt catgttaatt 21360  
 gtaagtcttg gaatttctct tccttggagt aacaaatccc tttgtgccta atttcctaatt 21420  
 15 ttccaaaata aagttctttt acttatttct ttatagtac atcatctctt attaaatggc 21480  
 atatctgcat attacataac agttcattgc caatacata tttgtgggaa atgagagact 21540  
 taaaatacat accaaccaga gatatagttt tgaggtagat tttaaaattc tgagaagaat 21600  
 20 tttgactgaa tttttttgac aaacatggga cacgaataag attataccaa agatattata 21660  
 actttcattt taaatatgga actaatacag tatgagggtg caacaacggt gaagtttcac 21720  
 25 aaacatcacc actacaacag caaataaatt tttgcttttt ccctgccaca atgacctcct 21780  
 tgctatttct tgaataaatc aagcataccc ttgccctgac acgttcttgg ggaggcctgc 21840  
 cctaacttat ataaaattgg agccattctt ctcacctctg gtattcccag tctccctact 21900  
 30 ttttttcctt ctttctttct ttttcttttt ctttctttct ttccttcttt ctctctttcc 21960  
 tttctttctt ttcccttctt tccttctttt ctcccttctt tccttctctc ctctctccct 22020  
 35 cccttcttct ctccctttct ttctttctct tttttctttc ttgcttctct ccttcttctt 22080  
 ttccttttct ttctttttcc tttctttgcc aaagtgttat tcacctttaa atataatata 22140  
 taatgtgctt actttaatgt atgattttta ttttatttct cccttctaga atgtaggcac 22200  
 40 catgagagtg aatatatatt attttgttca ttgatatttc acaagtgtct gggagagtgt 22260  
 ccaacttaca gtagacaatt aacaacatt tattaatata aggagggag gaagtgagta 22320  
 45 agcacaacia ctttcatttc tgggtctttt ataatacat gcttagtata agaacagtgc 22380  
 tattcagcta tccaaaagt acaatcaaaa tgattttgga tgaatatctt gaaaattgtg 22440  
 agaaaagaat tttatttggc ggcaaacat tctgggttgt ttccacttca tgtaatccta 22500  
 50 agtagcagcc ttacctgat agccattaa aactctgata ataaaaaggc agaacaaaaa 22560  
 tatctgtgat atatttagat ttactacatg tacttacatg tctagtgtct ggtgcaatgg 22620  
 55 atgctaataga tggcaaatcc ttactgggct tctagtgaag ttcttcagct aatgtttgaa 22680  
 tgcatgggtg gtcatgggtg taccctttg tacaaaatat gcttttcaa taatcttatt 22740  
 agggataata attatattaa ttcctgggtt ccatctaaaa ttttaattct atttatagct 22800  
 60 tcgtaagatt tcacaagtta agagggacct cagattaaat tagtacacag gcaattaatc 22860  
 agttttgtgt ctccgacct tttcacgggc taatagaagc tatagacct cttagcttca 22920  
 65 gaaaaatgcg cactcacata cgcacatcaa agagcttaat gggaggtcca ttgacagacc 22980  
 ctctgttcag atcaatcttc tgattgtaga gatgaggaaa cagaaatcta cagaggaagt 23040  
 gggtagtcca agattgcaca gtcatttggg atagactgga caccagtagt acttttccag 23100  
 70 ccactatata acttcccaa gcacttctc aaaacttacc ttcctttggg tctttatata 23160  
 ttcagttatg gacaactaga ttttaactaga ggattttatt gcttcagaat attaagcaac 23220

ES 2 762 919 T3

agggaaacat gtaccgtctt ttattcacct gcatttaagg catacaatat aaattgcaaa 23280  
 5 tggagcatga aagtgcctaa tcttttacia aactggggtt gctttccacc catctaaaaa 23340  
 tacttctatt tattttaata tttaaagcag aaatctaagt gatgtgacaa aattaatcat 23400  
 ttggagatat ttccttata ggtagtatag tttcttactg atttctaata tgaaaatgaa 23460  
 10 gccatagaac ctagaaattg cagcatagtt gtggaaataa acattggact gagagtgaaa 23520  
 atggctagtc ttcctctctg ctacacacc acctgactgg ataaccttc gcagatctcc 23580  
 15 taaaagtctt tctcataaaa tgaggaagct ctactagaaa attggtgaag tctaatttag 23640  
 caataaagtt ctgagtttct ataataattc aaagaatact ctaataaatg tctgcaattg 23700  
 tggcacatc tatgggatgc taaaaaatct ggatggtttc aatgaaagta ttttaattgt 23760  
 20 tcattatgaa ctttgaata atttatttca ttttttaaac tttgatcaaa atgaccctgg 23820  
 taaatagaaa taagcaact ctttttgctt gaaatgctta ttaatgactg cattgagaca 23880  
 25 ctcatcctc attcaagaaa gaatgtttgc tcacactgtg ccagaaactt ggaggaagag 23940  
 ggatgtgaca agtaggggta ctggatgtct agctttaga agtggattaa tggctctgct 24000  
 ttttaagatca ggaacactga aaggagtaa tggcaccggt tttcaccttt catgcccttt 24060  
 30 gagggtatct ggtccatcac cctctagttg atgaggagg gaaagtccc tctcccttca 24120  
 caaatagggtg gaaattaaat gacataattc tgaacaacca ataatcgag agtaaatcaa 24180  
 35 agcagatacc tgttttgta atttgatcat atgaatgtag ctgcccttag taataatttc 24240  
 taagtataag actagttaaa ggacaaatga gttatcttga attataagat tttgttttac 24300  
 agaacaatat taactcttgt gtttagtaca ttagaataat agatcttttg atccatattt 24360  
 40 ttactcatgt gcacataaga agttatcagt catacaattc atttcttgaa gttcatacct 24420  
 ttcatggca gagtagaac aggttaaaag tgcacaggca gaaattttaa gtgcaaagca 24480  
 45 acagtgatgt tatatagaga aaatttatat ttcctacttc tattgaagaa gaaagatctg 24540  
 cttgttctaa gaatattgta caaagaaagt gacttgaatc agcgttattc tgtaatgcta 24600  
 ctatgcgtgc agtgtggagt agccactaga aacttggtc tatcccagct cctcaacagt 24660  
 50 gtcttgcttg tggctggtgc tcaataaat ccttgctgaa ctaatgagca tctctttcat 24720  
 gccacatgga atgctctaaa agagttggat cctgaagttt ttatatattt gtaattttct 24780  
 55 ggagttttag agagcaaaag tcctgaataa actgtgaagc cactgcctga caaataatac 24840  
 agcagtcagc ttcgttatca tatccattg agacacgact tatctacatg atgattaata 24900  
 gttttcacgc aagaaataag cttgaaatgt ctggtgcctt ggatacttaa aacatccagg 24960  
 60 ttcagcgatg ttatttattg ttgttcaaaa tcagaatgaa gttcctaagc aatgccattt 25020  
 tggaaaaatt acatcaatat attatgaaca acttttttta aatcttgatt tcaaatggat 25080  
 65 tgacacgtgt atattctgta ataactctga ctttaattcat aaaaggatag ctagccagtt 25140  
 gtgtgctaga tgaataaaaa aaaagcaggt tttaaaatgt caggtttgac attgtgaata 25200  
 taatatctaa gtatcctttt actcatttcc tttgacttac tatggctgtc atgttgggct 25260  
 70 tcatgaaaat ttatttttaa aacttgagt gttatggacc ctctgattaa atgattaatc 25320  
 agatgatgta tgttgccatc agctgaatca tttaatgttg atttcaciaa caagcacagg 25380

ES 2 762 919 T3

tcacaggcaa catttcagat ttctttgaag aagcacacac aggtcacagg cataatctta 25440  
 aaataatfff ataacaaggf agtaataaga gatgtcagga ctggagaaat atfftaatff 25500  
 5 atagtaagct ttccccttaa gtgtctaata attgttaata taatacattg cctcaaataa 25560  
 ttaaaagfff ggttcttgtc cttgtgcttg acttcagaag ataaccagat gactattagg 25620  
 tatatfftaga cctaaatffaa aagctfftag acacaatgaa ttgcctgatt tgtatfftgf 25680  
 10 tfftcgagtgf catatactat tactggcact ataatcttag attaaagcat actgtgatta 25740  
 ttaaaagaaa atfftaagatt gatffgtfftc taaaggtatg taacagtgac atffftgcaat 25800  
 15 gtggfatgta aaagffggta tffctcactc atatgagagc ccactaatgg tacataaact 25860  
 gtccccactt agaaacacaa ttattatggc cffctfftgf atctgacaaa atffcactgg 25920  
 gffcaagatg gatgaatagf gaattctaat gaccfftaat cctgtaaggf tctaggtggf 25980  
 20 aaagtactct gtaattatg taaaaatffat aaggaaaata ggcttactgc tatgffftca 26040  
 ttaaaaatca ttaactgagf acttaatatg tgccagacac tcagctgggc accatgagaa 26100  
 25 atacaaaact gagtaacata tgggtggctc ctgcctffca gaaatgggca gffcaggccg 26160  
 ggagactgac atatffacc cgggaaaaag ggagcagctg tggctctga gaacaatatg 26220  
 gffftgtaca agtatatadc catcatggaa aaaaagagat ttatctffaga aatgagagag 26280  
 30 gctgatgctc tcaataaata tcatacatta aatfgtfftt ttgtcagtag actgaaatff 26340  
 cctcacatac acgcacagat agtagccatg atatffftagc tgctffagata tagagacaaa 26400  
 35 tactffccacc caaatcttag gatcagtggt taatagtctg taagcattac aatcccacaa 26460  
 catatgcatg actatacadc caatffftaat attcaaagaa ctgattgcga tgatagfftt 26520  
 gffftgtcaaa gaaatgtatt ataggatgag tgggatagaa ctgcatcacg ffacaccaac 26580  
 40 aaataggtff aaatcatatt tgtgcacttc cfftgffctc tcataaatgt ttaacatagc 26640  
 ttaaaattct gtggactgca acgtgagagc aatgaccaca cffctgtgaa cccatfffta 26700  
 45 ctgtgcatg tctaactgtc attgtfftaga tffctffcact tgcaaagatg gcatgataat 26760  
 tffgtctggf tcattaatga gatactgtta aatgtaggat gactffcaaac ttagfftgat 26820  
 tgtaaaatff tffftaattg tatacattff agffgtacag catgatgfftt tgagatactf 26880  
 50 atctffatff atatatataf ataatafaca cacgtatata aaagtgatfc ctacattgaa 26940  
 gcaaatffaac ataccatca tcataggtt atctfftgctt tffftactadc agtgcctaaa 27000  
 55 atctactfftc tfgaaaaatt accagfatgc actacaatat tattaacaat aatctffcatg 27060  
 tfgtacatta gatctfftaga cffactcadc ffacatgact taggtfftgf tffacctcfa 27120  
 ctaccatctg agccatatff ccactffgta atffgataat aaactffgaa aaatagcact 27180  
 60 tatatgffta ggtgacgggc ataaatagga taagatggtt ttatatatta ffccatataf 27240  
 cffgtctcca actacaatga taaacaacct gffftgfcct aaaaagtaag aaataactfg 27300  
 65 actffftctgc ccctffcaagc ataggctgtt agctffftaag tffftagggag acatffgatga 27360  
 tgcfatfffgc tfftatcaaga ggaaattgtc aaaagaggfc tffftgffct caaactatfc 27420  
 aaagtatffta aaaatcagga caaaatagf ffacgtgata ffcaagggfa cagaaatgag 27480  
 70 gtaaatgaga tgccaattgt atffgtcatg caaatatata attacgtgta tgagagfftag 27540  
 atgatacadc tcatcaatff aatfgffctc ctacaaggag aaaatgaaca atffgtcaac 27600

ES 2 762 919 T3

tcgtatatga agtaatTTTT ataagaatt ttattaaaac ttttaacaac atttggattt 27660  
 5 ttaagttgca atttaaatat ccccttctac caggtgattc tggaatcact aagcagttac 27720  
 ttgtgaaaat tccaaagtag catttaattc ttattaatgt catagtgaat actaatgcaa 27780  
 agaatactga gccagaaatt atgcttggtg aataaataga ttatttattg aacaagtaag 27840  
 10 tgaaaaaatg gaaataaaga acggatatat attttatctt cctgcttaga tgtgggactg 27900  
 tcctactttt ctctggtggt cacaacaaca atatgataaa tctaattgga attcagttca 27960  
 15 taggaatgaa ttcagttaca ttatggattg tgatgaataa tgtacacttt taatttaatg 28020  
 aatcaaata gattttaact atctatgctt acaatggggg gacataagtc tgacaatcct 28080  
 taatatcaag tcatctcaa ttcacatgta tacacacttt ttttctattt ggctattggg 28140  
 20 aatcctcaca aaaatcgaaa attgcccttt cagtgtacgt tacggatttt catgccacac 28200  
 agattttctg aggttgtaga tacagctttg ccttgagggt ccaatttttg ctcagtggat 28260  
 25 tgagtatata ttatttgcta tatatcagaa gaggcatgtg cttcctactt atgtcaggta 28320  
 actttgggat taatataatt gtcctacaaa gcatagatag atagaaatac ttcacctta 28380  
 atttctaata ttatgacata tctaaagtag gcacctttaa aagttaatct ccactaaata 28440  
 30 ctaatgactg cttatagtgg caattcatct ttcattgtag tcctcctaca aaggataact 28500  
 aacatttatg agtttgaaac aaaggcaatt cacaagtgtt ctgctagaga tggcttatat 28560  
 35 ctgctgtttg atccagcatg atggccagct ggccctcctg tgcatgacgg ctcgtggttt 28620  
 aactgcacca ttttgtttg tcatatacag ggaaaacatg gcatggtgtg gagggcatgg 28680  
 gcttgaattc agggaacaga gagttggtct tctctctctc actctactgg atgatgtcat 28740  
 40 ctcccctctc taagcatgag ttttcttatc tgtgaaataa aaatggtgaa ttaaagtagt 28800  
 tcaaatgct ttcagtctgt gtttaatagc ttgaatctta agacaatgta ttcaattatg 28860  
 45 cgttgccaga tccctggcaa ctcatgtaac ctttctaaac catagctact catctgtaac 28920  
 tggccagcca actgccagg gttggagtgt gaatgaata agataatgca gacaaaagat 28980  
 ttttaaaaat thtagtgcac tatacagttg taatatttg ccaagaactt acattttctc 29040  
 50 taagaagtgt gtcgatacat gatcacagaa aatcttttcc atattccttt gtagtttgat 29100  
 gatattaagt aagtaaattg tataacacaa agagggaaaa gcatcactga acatgccgtt 29160  
 55 ttatttagct aaataaatg taatcactat tagttttcct ctgatttccc caaagtcag 29220  
 tgattccatt gagtattatg cacatggtat aattagaatg gattctctgc tcaataaatt 29280  
 ttgggaaaca tttaaattaa caaagttaa aagtatctct gttaagctga agcaaatctc 29340  
 60 aaaggcctta atattgtatg taagaggaat agttaccatc tttcctaag cctctttgac 29400  
 gccaaacca tggagaatag ttctaggtgt tcagtaaac acagatttg gatgccacag 29460  
 65 gtttaattgga actgtcccct gcaatccttt tctctttttc ttaataatgg ctgattgcag 29520  
 gtcctagatg aaagacattt agagagatta tcaggactca gcatcccata tcagaatcca 29580  
 ttcttttata gtcattttct gttacatttc ttgggacaac accaaagaaa tgaccatctt 29640  
 70 cattcacata ggctttgtac caaatgctga caaagatcct tggtgacct gatgggggca 29700  
 ggtctaagta gattgcagct gtaaaattgg ctgatgaatg atctcagccc cttttactca 29760

ES 2 762 919 T3

cactcaaagg caggacagtc cattaagggg aaggagggca gagtttttcc ttaggccaat 29820  
 tccctatgcc agaacttttt agaatggaag catttccaga ggagaaaca cccaagcac 29880  
 5 agttcaaagc cccctcctcc caagttcatt tgaaagtggg atggtttatc tgcaaagggg 29940  
 gaaaagatga gggatagggg cgggaatata cctacccttc agagagtctg gtttcatcct 30000  
 10 gcacttttac tgcacagcca caaatgcctt ggggtgaatc tacaatatga tacatcatat 30060  
 ggtctaaacg tgcctggctg atcctctcta atacttcagg ggtctaaaag ggataacatg 30120  
 ctctcctggt actcaccgac tctgtccgcc atatttcacc cagccagcca ctgccttcac 30180  
 15 ttccgtccga ggcctaactt gagcccatgg gaaacctaag aaccctacc acaactgcct 30240  
 caactcttgg gaatcagggg gtatgggggt gacaggaagt gagcatacat tctccaactt 30300  
 gatatgtcag cccccacgtc tgtatgaatg tttgctcaca ctgtgactgc cggccttgc 30360  
 20 cctcaggctg catcctacca gggagtaaga cccaagtctt tcctgctttc agacaacacc 30420  
 aagcctcatg agtccccact cagaggaagg accagagaca aactctaatag ttccactaat 30480  
 25 acttcccttc ttattacttt ccttgaaaat cccttctccc tctttctttt tatacttcgc 30540  
 taatgaaagg taatgaaagg gtctggcact tggaaatttag aattgataca tggtttttaa 30600  
 cccgcggacg tattccacaa taacccttgc atcttctact aagatgtggg ctaggaaggg 30660  
 30 accagccagt tcccagggtc acagtgcctc agctgatggt tcatattttc agcaacttta 30720  
 tgttagagat gtccatcaat cagaacaata tggtagaga ataaactaat aaaagtcatt 30780  
 35 tttgaggaca tgttgaaggt ctatcaaaag cattgaaatt atgcatgctc tgaccagtcg 30840  
 catgtctaag aatttaaata tgatcataag tttaaatatg aagatgttta tcacagaatt 30900  
 gattataaaa caaattgaa aaaaatagtg ctagaagttt gatcataggg acctcattaa 30960  
 40 atgcattatg gttgatccat gcagtggttt gctgaacagc cattaanaatg ttgtagaata 31020  
 attattaatg gtgtggaagg atgctattgt tgcagtatgt gaaaagaaca aattacaaag 31080  
 45 cagtttgtgc agcataatat ttttattttt taaaaacctg tatgtggctt atgtacatat 31140  
 aaagacgtgg aataaatgca caaggtaact agtttttctc agtgaagccc attttgcatt 31200  
 ttgggctggg taattcttgc ctgtggagaa ctctcattca ttgtaggatg tttacaagcc 31260  
 50 ctgggcctta cctctttaac gccagtaggc acccccagca tggcaacaag cacaaaatgg 31320  
 tctctctcat attgcccttg aggaaatfff gcaactaagt aactattact gggtcctaga 31380  
 55 ttacagtctg gattattgcy ttcctttctt atttttatft tctccaattc cctttaataa 31440  
 gcatgtactg gattcataaa aaaacaacat aatggtaat tacaatattc cgcactgggt 31500  
 aaaacttatg taaataagca ttctgctgct ttagccacaa ttgcaattta tgctccttct 31560  
 60 ctttcttaag tcccagttc ccacgtacat tcattcgact gattcaaaag tcatttttagc 31620  
 ttgatagact cttaaaagtt agagttatca tttctgctat ttattctttc aattatccat 31680  
 65 ttgtccacc atccatctga tccatfttgt tgatgcatgc tgtgtataaa atactacacc 31740  
 agcctgggtc ggtggctcac gcctgtaatt ccaggacttt gggaggcca ggcgggtgga 31800  
 tcacctgaag tcaggtgftt gagaccagcc tggccaacgt ggaaaaacc tgtctctact 31860  
 70 aaaaatacaa aaattagcca ggcattgggtg cagacgactc taatcccagc tacttaggag 31920  
 gctgaaccag gagaatcgct cgaaccagg agatggagtt tgcagtgagc tgagatcatg 31980

ES 2 762 919 T3

ccaatacact ccagcctggg tgacagagca agactccgtc tcaaaaacaa acaaaaaaaaa 32040  
 5 tacaatgcca agcatcataa aaaatatagt gatataaag acctatttgt tgtgctctag 32100  
 gcattgacat ctagtgtca accattaata tgtgtaggag tctatctatc aatattatgg 32160  
 actgtgcttg aagacttctt cccaatcctt tttctcttcc cattaagttt gaagtgaggt 32220  
 10 tttctgagtg aagtatcata gtacatacag tctcattatt tttcaaaaat ctctggttat 32280  
 agtacatttc tttcctttat cccctttggt cccaactatc aaaccatttt ggatatccag 32340  
 15 tattggtatc cagtattatt aaaaagcaaa acagagaact attaacaaaa aaattttagt 32400  
 gagtaattgg ttgtatggta tccagtacta ttagatagta aatcagaaaa ttattaacaa 32460  
 aaattttaga cgaataatgg attgtcttgc ccaagtgaat tgagtgattt agttgttctt 32520  
 20 tcatttttag caagtacagc tgatcatttg aggccttact cattgtttga ttttgcaaat 32580  
 tcttactatt ataaatgttt tgggctctga gaaagctggt gtcttaactc gtttgtgctg 32640  
 25 ttataacaaa atacatgaga ctgggtaatt tacaacaac agaaatttat ttctcatagc 32700  
 tctggaggct gggaaactcca agatcaaggc atttgtcttc aggttcagta tctggcgagg 32760  
 gccggttctc tactccaag atggtgtctt gtcactgtat cctccagagg gccaaatgct 32820  
 30 gtgttctcac atggtagaga gatagaaagg gccaaactcac tccctcaagg ctttccataa 32880  
 tgttaccaat tccactgtc agggctctgc ccccgtagt ttattacctc tgcaaggccc 32940  
 35 caccacttaa tactatcacg ttggttatta cgatttatca catgaatttc gaccatacta 33000  
 gttgccatcc tttcattttc atatatcctt aaaactttgc ctttctcatt ttaatgtact 33060  
 ttatccacag tatgccaact tttcgatact tttgttaacc tgtctgacga tatataggaa 33120  
 40 actgtaaaag tgcaagtttt gatacactct ttagctgccc gtttacttct actgtcgtta 33180  
 gagaacccca tccatagtgc atgtgtttat tttgtgtatg aacaaagact ttatatatag 33240  
 45 tttgggtcat ttttattcat tagtgcttcc cttataatct ctgaatacca ttttattagt 33300  
 acatactgct attcttaata gtaactagca tgcctgatca tcccaaatgt ctaggttcac 33360  
 attttaaaat aagttatatac tttgggctta acagtttatt gaaaggtaac aaggattgag 33420  
 50 tcatagttgt atgtttttgg aagtagaatt caactgtaa tagaaattgg ttgtttagat 33480  
 ctactatat atgaaaaaat gaaggcttta ggagaaaatc tccccaaagt acccattttt 33540  
 55 catgtgataa atatcatgaa atgatttgag aaaaaatgt atatttgta cagctaacaa 33600  
 atatttgggt ttttatttct tcatggagag aatgaaattt cttctcttct ttacacattt 33660  
 ctttttctta ttagaaacta attggtgcct ttataaaaat taactgcaga gcactaacgt 33720  
 60 gtatatataa gtattatgta ggggttaggg tatgttcagg gtatggtgtg tgtgtgtgtg 33780  
 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tagctgtgtg tgtatataat gaaatatatg gtagtgttgt 33840  
 65 ttcagaaatc tgcttggctt tcccagagtt cattcatctt ataaatcat ctacattgat 33900  
 ctctattttt ggaatccatg aaatgttttt tggcagtact tccttaata tagtgtgctg 33960  
 gaaatctgga aatttctagc cagattagtt acaaaaaatt agccagtggg tttgcaactc 34020  
 70 ctatagaatc aaggccaag gcctactctt gttactcagg gccttgtttt atctggcctc 34080  
 tttcttttca gccatatagc tctcaaacat tcaacaaaat tcttcttctt aggtagacaa 34140

ES 2 762 919 T3

gtatcttcaa aatacttccc aattatctaa taactgtctt accactaaga aggcttttat 34200  
 gtctcctgtc tgaattttat ccatgcaaaa aagtccagcc caagcctcca gaactccaaa 34260  
 5 aagttatccc taactgtcga aacacagtaa tttcactatg tgaattttca ctttggctc 34320  
 ctagcatttg cagatatacc atacatatcc ttgatccttt tcctttcata ctttttatat 34380  
 ctaaccctta agctaataat tttacctaca ctgtaattca aaatgtatcc ccagtcttac 34440  
 10 catgtctccc ttctctactg ttaccacctt aggctaggcc ttcacatctt ctcacctgga 34500  
 ctccttccct aacctctgaa ctgatctgcc tgcttccact tagacacca acctagtcca 34560  
 15 ttcttgagca gtcggaataa ttcttttaag aaagaaacca gatcacatcc ccctctgctc 34620  
 ccaaccatcc agtgacctt tatcatacat agaatgaaat gcaaatcttt actgtgtttt 34680  
 aaaggcccta cattatctgg acctcagtaa cttcttactt cctatccctt ttctccttgt 34740  
 20 atgccacctt ccaactacac tctaactaca ctgtcttttt ccctgttctt cagacctgcc 34800  
 aaccatattt tcaactgctca attaatatgt agaaaatgaa ttgtttgtta aatgtagact 34860  
 25 gtttccttct taaagcaaag ataaatgaca ttgtcttcaa aaacaactaa ctgcccagaa 34920  
 ttcttgattt taattttaaa aagacaaact gcaagaatgt gttaaacagt aaggaaaca 34980  
 ttcactactt cagaattcta tatgatttca ctgacagtta gtaattttgt atattataga 35040  
 30 atatgagggg attctaataa acttaactct atgctgtata cttatcatga tagctcattt 35100  
 tcttatatgt ttataacagc actacttatt gtacatggat acgtgggaaa taaattaatt 35160  
 35 ttctccttaa gaacaaagca accatttcac tcatgagata aatcttgaag atttaaaaac 35220  
 tacttataat taattataca ttattcatat aatgttaagt attttcttag taaaccacat 35280  
 aatttagaat ggcaattgga cagatgggca gaaccacatg catccactat taggcagttg 35340  
 40 gtgagcataa gatgccagaa agaagattag gaatatcaag gcagggagct tccgatcgct 35400  
 cttgaaaaca ttgacccttc actcctcact ctccacgatg ctttccttt gaaaagtaat 35460  
 45 gccttccaaa acaaagtct ctgttttata tctaaactta ctcaatagtt tctcatgggt 35520  
 attgatatat aaaaaataaa gtaaatggt taggcagacc aaaagaaga tttccccctc 35580  
 cctctgcctt ttatgccaag gtgacagcta tgaatgtac agtacgtttc ctctgcaagg 35640  
 50 aatgtagcag tgttccattg caagaagatg agagggagag aaaggttgca cgctgaggaa 35700  
 tatagtgtca tttgtcactg cctagactca tcagctgtgt ggaactctga gaggcaccag 35760  
 55 gcttctttat ttatttcttc agaaacttca gcaaaaaaga tttcattagg agcagagaaa 35820  
 aatgtgaaaa acgaattagc ttttgtgatg gggagtagtc atctctgaat attgatcaag 35880  
 attaagaggg ttgtcttctg aacttctttt atccatagtc tatactgatt taactagaaa 35940  
 60 actaatttca ggtggtattt cgggtgtggc agatctttat agtaaatgaa gaatctagtc 36000  
 aatctactg aaaaactctg cttactttaa tgtttgatct ggttgaaacc attttagctt 36060  
 65 aacaatcctt cctctgaaac agggaatcaa ttgatatcct acagcaaat tatgtggaag 36120  
 ggccattagc ttcacatcca atgcaaattt tgcctgtgtt tactcttccc caatccaaaa 36180  
 tatatcagat cctagatgcc agtgaatcg tttgagctag atggcttgag ggtcatagct 36240  
 70 ttttctattt cctgttctca gacctttat aattgataga ataaatcag aagagcccta 36300  
 gagctgtccc acctattctg cctcacaaaa gtagaagtaa tggcaaccac tatcataggg 36360

ES 2 762 919 T3

atcatgctca cctttttctt accagacaaa tttggatatt agcttgaaat taataccttc 36420  
 5 cttaaaatgt tggaaatttg ttatatgcca aattttgctc tatttattca ttatattttg 36480  
 tatggaatta tttttgccct atattttcac ttaagtgttc tctaccaag attttaattg 36540  
 aacccaaadc agccagacac acagacatgg attttgctgc caccaagggtt aattcttctt 36600  
 10 ttaaagttaa cttttaaata ttggtaaaat atagctttga aaatttgcat tcgtctagtg 36660  
 tttgttatgt atttccccct tttgtttgat tatatgtcta ttttttctt gtagaaattg 36720  
 atttttaacc tgctttttat gtttagctttt atgagcttct gtctgaattc tgaatatgtc 36780  
 15 tttcttaatg tcttctaaat gtttctttct ggattattaa aagatttatt aggcttttaa 36840  
 taattatatt tgttaccta gggaaatgtg ttgaaaatat tttaaatgga attgccagtt 36900  
 20 aacacagcat tgaacttttt cttgttagag atacattggt ttctaggcat tttattggga 36960  
 gagaagttag tatgatataa tgtctttggc tgatattaac tcttctaaga tgcattgttt 37020  
 ctgagaacac cattgtctga tttcattcag ggaaatttca cacaagccag tagagtcaat 37080  
 25 acttttttca agacctgtta attgatatat ataaaaactt gccattgttt acatgcccat 37140  
 ttcagatcct ttatgtgacc taagctagaa atgcatttta acagcatttg tttttccaaa 37200  
 30 aatatttatt tatttattta ttatagagat agcgtctctc tatgttgccc aggctggcct 37260  
 cgaactcctg ggctcaagca attctcctgc ctcggcctcc caacagtgtc gggatacagg 37320  
 tgtgagccat tgtgccaggc ccttgttttt attttttttg aacattgtat tttgaaaggg 37380  
 35 gtttgaaggat gatccctaga tagcaaccag taatgattcg agcagcaaaa caatctaaaa 37440  
 agtaatttta taagaaaatg cagaacataa atgagcccat aaaaaattat attaggttct 37500  
 40 atttacatta ctaccttctt tcacatgtaa tatttacta acatttaatg aatttctgtg 37560  
 cagtgcata taccattatg aattctagga tagaagaatg agtgagaaat gttcttaggc 37620  
 cttaggaaga aggaacaagc atctctgtgt aatagtatt tcaactctt ttttacacct 37680  
 45 cattccata ttaaactca gaaaagctaa agtaatagct atcccagatc ttttttagac 37740  
 tccagacact tacttcaatg tcttgttctc cttatcagac tggaatcatt ccaaactct 37800  
 50 taacttctgg gcaacatga taatgcgaca gaaaggacac taaatctgtc gcaaatttat 37860  
 cttgatattc tatccagtct tacttggtag tgaaggtcac aagtaaaata aggtggtgtg 37920  
 tttttgtttg tttttttttt tttgacagaa gagaaaagaa cactgtgagc acagagtgaa 37980  
 55 tgtctaacat tgattcttga gtagcaggaa ttctctatgc gagaggatct ctatgcaaaa 38040  
 agatctcata ttctagcaca atttaaggat ctctatgcaa agatatcca ttttttagca 38100  
 60 ttatcaataa gctatggggg aatataattgt atgtggtgtg gcttgaattc tagaaatttg 38160  
 atttctagaa atggctcctg tagttaagga tatataatgt ggccgtctcc agttttctat 38220  
 gaggaatagg aaaatactat cattattagc tgtgtgacca tggacaactt gcttcgttct 38280  
 65 tcagttgcat catctgtata aaataagaat aagaaaattt acatctgcaa ggtgtgatgg 38340  
 agatcacatg ggataattgt ggtcccagag cctggcacia aagggttaa tttttataat 38400  
 70 cctccccatt tctccgtata ctctaaagga agtttattgc ttatcaaatt gtgccgtggt 38460  
 tagttgtaca gcttccctgc caaattgtaa actccaacac taatgtgacg ttacatttta 38520



ES 2 762 919 T3

tatagtgcta tgattttcaa attgtttgca taatttcaaa tacacagtaa attgcttttt 38580  
attagtataa ttattgctat tgtcaatatt attattacaa cagcttcaca gtaagatggg 38640  
5 cagaaaaaaaa ttttaatttc attttacaaa tgcacttttg aggctcacag aagtcaaata 38700  
gaccaaagtc acagggctag tgagggacc cagaagaaca aattgtaatt cactgattcc 38760  
aagttcagtg gttgccttac tgcatacata aggctattac acaatccagg tgtatcatat 38820  
10 gattcttgtc tataatattca tacatatcag aaaaagtgtt ctactcaaaa ttgctagcaa 38880  
tcaacagata ctgatagtca ttagtactta aatctttatc aatgaaata ttaataccca 38940  
15 tgaagagagag gacaatgaaa ggtttgtatc atttgtatgt cacaagtcaa cttttttcaa 39000  
tcactcatta ttagtttaac tgtaaaaaat tatttacatt tagcgtgaaa ctttcctgta 39060  
ttctcaacat atttccttcg gtagaaaagc aaacctccag ttctctgttc tttgcttggg 39120  
20 tacttgccag tttgtaactc agctatcaaa cagtaaagct cacaaaacac ttattaaat 39180  
gactaaaatc caaaacacca agagcacagc atgctgggga gatgtggagc aacaagaact 39240  
25 ttcattcatt cactaatgct ggcaatacaa aatggtacag taactttgga agataggttg 39300  
acaatttctt acgaagctaa actatactta acatatatat ttgtccattt tcacagtgtc 39360  
aaaaagaagt tcccagact gggaaattta taaaggaaag aggtttattt aattgactca 39420  
30 cagctcagca tggctgagga ggcctcagaa agcttataat catggtggaa ggagaagggg 39480  
aagcaaggca cctacttcac aaggtgacag gaaggagaat gaatgcagga ggaactacca 39540  
35 aacacataaa accattagct ctcgtgagaa ctcactcgct atcatgagaa cagcatgggg 39600  
gaaacagctc tcatgatcta gttacctca cctggtctct cccttgacat gtggggatta 39660  
tggggattat aattcaagat gagatttggg tggggacaca aagcctaacc atatcaccat 39720  
40 atgatccaaa atcatgtac atgatattca ccaaaggaa atgtaaactg tgtccacacc 39780  
aaaacctgca catgcacgtt tatagcagct ttattcataa ttgccaaaac ttggaagcaa 39840  
45 ccaagatggt cctcaatagg tgaatgaaca aaaagactgg cacatgtact caatggaata 39900  
ttattcagtg ataaaaagaa atgagctatc aagccacaaa aacacatgga gaaaacttag 39960  
gtacgtaagc cagtttgaaa ggttgcatc tatatgattc caatatatga cattctgaaa 40020  
50 gagacaaaat tctggagaca gtaaaaagat cagtgattgc ctggggctct gagaaagtgc 40080  
agagggatga atgggtgaag cacatggcat gtttaggaca gtgaaactat tctctatgat 40140  
55 actgtcatgg tggatacatg acctataacc tttgttaaaa ctcagaattt tacaatacag 40200  
agtgaattct aatataaact atggacttta gttgtaataa ggtatcaatg ttatttcata 40260  
agttttaata atgtaccaca ctaatgcaaa attataataa taggggaatt gggggaaggg 40320  
60 taatggagta tatgggaatg cactgtaatc tcagtacaat tattccacaa acctaaaact 40380  
tctttcaaaa atacaagcta ttggtcaggt gtgatggctt ataccagtaa tctcagcact 40440  
65 ttgggaagtc aagacctca gatcacttga ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac 40500  
atggtgaaat cctgtctcta ctaaaaatac aaaaaaaaaa aaagaaagaa agaaaagaaa 40560  
gaaagaacag aagaaataaa agaaagaaag gaaagaaaga aagaagaaa gaaagaaaga 40620  
70 gaaagagaga aagaaagaa gaaagaaaga aacagaaaga gagaaagaaa gaaagaaaa 40680  
gaaagaaaga aagaaagaaa gaaaagaaag acagatgcgg ttgctcatgc ttgtaatcac 40740

ES 2 762 919 T3

aactactcgg gagactgagg catgagaatc gcctgaactc agaaggtgga ggttgacagta 40800  
5 ggggtgagatt acgccactgc actccagcct ggggtgacaga gcaaggctct gtctcaaaaa 40860  
aaaaaaaaa aagctattaa aaatatgtaa agctcagtct agatacagta ccagaatagt 40920  
aggaacttta tttcacctgt cctacaaatt atggttgtgt gccacttggg taaaactcag 40980  
10 aatccaaata tgtgaatgta agatttatgg ggaaattatt tgtatttcaa aataatcctt 41040  
aatgaatgca ctccttctaa agtagccatt aataaagcag ttaatgtttc atttaattat 41100  
15 agattaatgt acataagata tgccaggaat gcaattagga actgggaagg ggggtgttatt 41160  
ctaataactt ccacatagca ttgtgagaca ttttctgctt tcttcaaatt tcatttaatt 41220  
acattttaaa caaatatttt tgtgagccta ttatatagtc cttcgctagc actgaggaga 41280  
20 catgctttgt gaccttgggtg atttcacatt caaatttccc tttcacctac actcttcctt 41340  
gttttttcat gcctgtgtag attgtaaatt cttcctcaga ttaagacatt ttattcacct 41400  
ttgtaacatc cacagtatct agcacaatca gtgccttcaa aaacaattgg cctcaagaat 41460  
25 tgattgactc aatgagtgcac tgaaagacta aattaataag tacacatcta tttgtacttc 41520  
cctgcttact tataaggatg gacaatgaaa tactgagaca gttatacatt acttacggac 41580  
30 tcaatctcat ttctttacaa tctctattct tcttttttga gtataatggt attttacaat 41640  
tccactaact tgtcactcct tattataaat tcatatctcc atttcacctg agaataataa 41700  
35 aggcaaggaa gtattttaaa tgatcttggt ttttataact agcattcatt gagcaaatca 41760  
aagtatgaaa ataatatagg tgtcagtgat tattataaag ttgtatgcac aaaacattcc 41820  
aatgattggg gccaatacag agaaaacatc tcaatatttg gaattttgct tttctgtaaa 41880  
40 tactttgata tgtacttaca tcatatcaat tataactcct gctgaaaaca aacagtgcac 41940  
acaaatttgg tagttggagg agactttata aagggactaa ttacgaagggt ttagaccggg 42000  
ttaggaaaaa cacacggaat agtgcaatac tttaggatgg caacagcgag caccgttata 42060  
45 accactaggc caaaatgaac taaatgaaca gggagattac catttatcag aaaaagaggg 42120  
agaaaggaag gagagatgac caagcaagtc ctatgtgaag acggctgcct gacttgagct 42180  
50 gtgtgatcct tggactgata ccactgcct gactggcct agcagggcga gaatagtcaa 42240  
tatctggaaa atggatcacc tgacctact ttcctccctc cctgtttcct ctttgtgggtg 42300  
tttccactgg ccaaactcac agcgtagaca aaaggagtgc attgatgtag cagtggttct 42360  
55 aatccagggc caattgtgct cccagggaac attagtgggt atcacagctc aggggaggaa 42420  
gggagaggag tggagtgcta ctatgattca ctgagggatt tttttaaca tctacaatgc 42480  
60 acaggacatc cttcacaac aaagtatcca gttaaaaaat gtcattactg ccaaggttga 42540  
aaaaccgtgg tgtagtcagt acaattcatc ttctccaggc acagtgacag agtgggggtgg 42600  
agtgtctgaa ggggaagaag gaagaaacca gcacaccca caaaagtaac caatgcaaat 42660  
65 accaaatagg aaaagacagc acttaaaata caaaagtctc aggaatatat ctgatagtgt 42720  
tttatggaat ttattaaaaa ttagcctgga gtgagtaata tttagcaagc caggtttgtc 42780  
70 tttagagaaa tccttgtggg gtttatacaa ggatttatta acaaagggca cacacaatac 42840  
tcatattaca gtcagtctgg ttatgtaaaa catgggcaag aatgtaatag gacaatgtga 42900

ES 2 762 919 T3

tgtattcaca aaggatntta ggactacaca gataatcctc taatgcnttc acttacgtac 42960  
tatgaaaggc tatagnttgc atagtgatat agccacgtaa gatagtaaac ttgacattca 43020  
5 tgcagctata catgnttgca cacaccagga tgcagccct ttctacctgg ttgattnttt 43080  
attctnttat taatctctaa tnttattcccc agaactctt ccataaaaaac tnttctcacia 43140  
cttaaacttt taatctattg tgtggatttc tgactcattc tccaagcttt tcctcttccc 43200  
10 tccgcaatgc cttatagtct tatgactatt tatccctttg cctacatttc tagccagatc 43260  
tcttgctga tacacactct catatttctc tnttgacgct acacattntt atttagatat 43320  
15 cacactacta ctttgatttc aacaggctc agnttaactt aatnttctt tcaagcaagg 43380  
agtcccttca tatcagttat caccattggc accagaattt ttcttatgac ttcccatgac 43440  
ctacaatata aacctataa atcactgatg cctccatagt tccctccctc tcaaatttag 43500  
20 ccataagatg attnttaggat ccttgntttt tccaatctct ctttcattct ctccccatc 43560  
tcttccatta tgaagnttg gataggacac aactcatgcc tagattagt caatagatgc 43620  
25 tgagccttg cagcggtagt ttagcttct ctctggnta actnttaactg ccacatata 43680  
cacttcacac gtcattnttc attcaaactg atttaactgg ctcttcattc ataagaact 43740  
ggaatttgct gnttgactga tnttntaaag attntatatt tnttctccat cctcgttcta 43800  
30 atgntgatc ttgtgtcatt tnttcattca taaacttaag acttagctaa ccactgagca 43860  
tccaggaaat tcagtatcta tcatgtgat tctctaatac tggntgatcc attgtcacca 43920  
35 gagcatagca ggcttctct gcctntatgt atgnttgca tatagntcat gcctaaaatt 43980  
ctntctntaa tctntaaatt ctaagataca cactnttgcc caagatcaca gtaatctctg 44040  
ccataatctc tgctggaatc tnttcactgt gntgctcctg ctaacttct tacagatgac 44100  
40 tntntntct tntgnttcc ctgntatcta gtataatntc ttatatagnt actcaataaa 44160  
tntntcctgt tgatctctac acctactctg tacaatacca tagtgactag acacatgntg 44220  
45 ctatcaagca tntcaaaact agctagcctg agnttgagata tagggntaaa atacacaaca 44280  
gatttcaaga catattatga aaaaaacca taaaattntc cagtaattnt tnttatagatt 44340  
acatgtagaa actataacat tntgaataag ttgtatcaaa taaaatataa aattcacccg 44400  
50 gntctntnta attntgntaa tntgntggct agaaaatnta aaattacata attgntcac 44460  
agaataatta taatggatgg tntgntnta gatcaagntt gtctaaccg tggccatgg 44520  
55 gccacaagc gcccaggatg gntntgatg agatccaaca caaatgtgtg aacttctta 44580  
aaacattatg aatntntntg tntntntnt tntgntntt tctcatcagc tatcatgagt 44640  
gntagtgtat tntatgatg gntcaagaca attaatctt cttcaaatat ggcccaggga 44700  
60 agccaaaaga ctggacaacc ctgntntaga tagntaaagca tatgagtagt taatgtgtac 44760  
tataagcagt gtgatctgat agactatnta atgntgntg atgntacatt attcaagctg 44820  
65 attattatgt ctacctatgc agnttaacga cggntatgag agaggcagc ttgattacag 44880  
gtcttatctt ttgactaact tgctaggcca cctgagaagg acccaatta tctgaatgct 44940  
taactcaact aatntgtatt cactntgaaga attntcaagga tntnttatatg ccatcaactt 45000  
70 gntntaaatt tnttctctca gntaaaatnt tntntaaat gagtatgntg tntntaaatt 45060  
tatcctgnt tntatgatt atctntntcat agcactgntg tntccaggaa cntntntnt 45120

ES 2 762 919 T3

tttgagatgc attctacatg taactattgc acagtttgca thtagtaagg ttcattattc 45180  
 5 ttctactttt ccaaacacct ggcatgttta cttgaggttg gtacacctg tatcccagat 45240  
 tttgctgttt ttaacttaaa tattgaatat tttgattaaa cattatggaa agtttaaatg 45300  
 ggtaagaaa aatagctttt cttcccatga agaacaatac ggcataggag ttaagagcat 45360  
 10 agatttaaag tcagaaaacc tgtgctgcct acttgtgcaa agtcacttac atgctgtact 45420  
 tctgtttcct catctgtaag ttctaccctt aggtatttac ttaagattaa tggaagcata 45480  
 15 tgttcataca atgacttgta cagaattatt cacgatagca ttactcttaa tagctctaac 45540  
 tggaacaac acaataatca atcaacaatt gtgctgtatt catacagcag aatactactt 45600  
 agcaacaaaa atggaatgga ctactgataa cctcaacaac atggatgaat ctcaaaacta 45660  
 20 tcatgctgtg tgatgccagg cacaaatcag tacatactat aattccagaa aagacaaatg 45720  
 tcatccatgg taacaacaag atccatgctt gctggaggta gaggcatcag ttcagtcatt 45780  
 25 caggaagctg attccaagat ggtgttagaa ttacaacat ccacaagaga tttattgcag 45840  
 gcaatagcta tgaaggtag aaagagaaca ggagaaaaac caggcaagga aaaaccacaa 45900  
 thtagttgtg atactacttc aaagggaggc agaaggaagg agaattgggt aggaatagcc 45960  
 30 acagattaca gtgcagttac aagaaagtct tggcttccaa caaaggttac ttgttgagga 46020  
 gtcatgcatt aggcagacat gtctgggctg tagtttcctt gctgctcca gtcattggct 46080  
 35 ggaggccagt ctgggttcct gtgctgtggt ggatcccatt gctgctgcag caggaggcca 46140  
 atagcactcc tggcagctaa ttggagagaa aagatccaag aggtgtacct tcatggctac 46200  
 cccatggggg ctgggtgga ggtggaggag aaggagaagg aattaactag aaaaaggcac 46260  
 40 aaaggaaaat tggggaaaat aatgaagata tatgatttct caattgtggt ggtcgttaca 46320  
 tgggtttatt aatgcatcaa aactcaagaa atgtacattt aaaatgagtg catatgattg 46380  
 45 taagtgaatt atacctcaat atagttaatt ttttaaaaat catagatttc tttatattta 46440  
 atgcatgaac ataaacctaa gacctcctc cactcmetaa ctttaattacc ttgtgatcag 46500  
 cagagcagaa ggtactttgt gatatatagg tagagaagat gaagtcttgt gacatttaac 46560  
 50 aaggacaggg aaaatggacc ttgtcctaag ttaccaaact gcaaaaatat cacctacaaa 46620  
 ggctattcat aacatacatt ttcaaggggg ttacaatatt tgcctactat aaaattttgg 46680  
 55 atctgtaaag gggttaaatt atttgtgcag ggaataaac atcaaagaaa cattaagagg 46740  
 tccagagaag taaaatagga agggcttttt ggctagagga gatatttaac tttcagaaca 46800  
 tgtggaatta agttgtattg attatgatct gatcttctc cccctaaatt tgatcctctt 46860  
 60 cctgtaatct attgtttcca tcatctcaa ctcttcctt tccctctccc ttgtccctca 46920  
 gttctagtca atcacaaggt cctacagttt cactttctgt ataccttatt tctggaattc 46980  
 65 atctctagac ttcaaaatat atatatatat attttttttt ttgagatgga gtctcgctct 47040  
 gttgcccagg ctggagtgcc gtggtgcaat ctgagctcac agcagcctct gccaccagg 47100  
 ttcaagcgat tctcctagtt cagcctcctg agtagctggg attacaggca tctgccacca 47160  
 70 cgcttggtta atttttgtat tttcagtaga gatggggttt cgccatgttg gccaggctga 47220  
 tctcgaactc ctgacctcag gtgatccacc cgcgtcagcc tcccaaagtg ctggaattac 47280

ES 2 762 919 T3

aggtgtgagc cactgcttcc agcccaaaat atcttaagta gataattgca cgactaatct 47340  
 ctgcttttct ctcccagcag ccttccaaat tcatgtctca cagctgacag agttgttctt 47400  
 5 gccttcagat tcatgacctg gctctgtggt ctagctcagg ctttctctct catatcacct 47460  
 cttgcctctc tgttgcccc atattttccc ctctggttgg ttggtgctcc tttggaacct 47520  
 tctgcatatc ttttcaagaa tattatgact tattatgcct ataaactttg ttttaattatt 47580  
 10 tatttctaaa atttgacagg gaactttccg aaggcaggta ttgtgtcttt ctcatntaaa 47640  
 agcaaattct cgcctggcat ggtggctcat gcctgtaatc ccacactttg ggaggctaag 47700  
 15 gtggacagat cacttgagcc taggagtca tgaccagcct gggcaacaca gttagaccaa 47760  
 aaaaaaata tatacgaaaa ttagcctggc atggtggcac acccccgtag tctcagctag 47820  
 tctggtagct gaggtgagag gatcacttga gcctggatgg ttgaggttgc agtgagctgt 47880  
 20 gattgtatca ctgactcca gcctgggcaa aaaagtaaga tcctgtctca aaaaaaaaaa 47940  
 aaaaaaaaaat tagtgaatcc tcagtgttta aaaagtccat aacatacta aacatagaag 48000  
 25 acctccaaat gaaattaatc aattattatt tagtgggttg cttctctttt gttttaatat 48060  
 agttttaaca aagagtaaaa gttatgatct ttttatatgt aaaataaata atgccgggtt 48120  
 tgacataaat tttaggaana ctagagcgc tacttcttaa aaattttctt tctataatct 48180  
 30 tcctaaatat ttttccataa agtacaanaa aatagaaaaa aattaagaga ttgagtatcc 48240  
 tttcaggaag tgatagaca aatagggttc gagaactatt tgaattctca ccacttttca 48300  
 35 taagggcaga tctcaagtta aatttttcta ttcgaattta aatgactttc actggaatac 48360  
 cattacagaa aagcttctgt gtttagatgg caatatggag tttcttttct tggaatatta 48420  
 attgaaggag aagtcttaat tttttaagtc tatactctcg tatataattg aacctatfff 48480  
 40 atatgttagt ctttctcttt agtaaccttc atccacagtg aacaagattt acccttacct 48540  
 ttaagcagta gcggctactt tatgtgaagt gaacagctgc tttttttatc tgcacttaga 48600  
 45 catcaagtag tccagagtc tttctaacac ctagcaata gaagtaagaa tattttgacc 48660  
 attccatgac ttgatgatac ttctagtaat aatactgtat tattaanaac aaacaaacct 48720  
 ttgtgcagtg gtaattgaag cagttccttg ggaacatgta ttaagtactt tttagcagtt 48780  
 50 aagtccactc tctgtagggt aaggaatatt taaataanaa aatgtggcaa atgagttcaa 48840  
 gatgataaat gcgatgagaa ctaaaacagc ttttaatttta tgtgggaaat aaatagagga 48900  
 55 aaagtacatt acagggtcc tggacttatt tctttcttca aagtgtttct cctagcgaat 48960  
 attattacta ttttttctct taagtaanaa atacacaaag tatgaatcta cacaggataa 49020  
 taatattgaa gtttaaggatg atgtctctc cttcactctc caaaatacta tttacttggc 49080  
 60 ttcattgaaa tctctctcac tccaattcca ccgtgtcaac tgaggctctc tgttctttct 49140  
 ctccctatag catattcctg ttacataaat cctaaactgt gtcgtgttag tcacacactg 49200  
 65 taacctctag ataagcgcct gtccagaggt tctcaatcag agccttgcaa atatgtatta 49260  
 aatcaatggg tcatcttcag tgtctcagtg ggcccttggg tatgttttgc agactgctgt 49320  
 gagtatgtag ggatgtccag tatcgagggg agtgtggatg gctttcattg gttcttatag 49380  
 70 ggctgaagaa cacatagagc agtaagcact tctactgtag ggagagatcg agcttctccc 49440  
 atccccactg ctggcaccac caccacccta caccctattt tgagtcttga aagtgaatcc 49500

ES 2 762 919 T3

ttgagaaga acacacaaaa caaccatcat aatagtgggc acagctgtgg gtggtagaat 49560  
 5 aacattccca agcttctttt cctacacatg attaataatta attcagcaaa catttattca 49620  
 gctcctactt ttaaacaggc actattctag gtactaaaga catagaggca aagcatacaa 49680  
 gactctgcct ttgtgaaaca attaagaaat aagtaaaaag aaaagaaaca gaaaaggcaa 49740  
 10 tttggatagt gtcagggtgct ataaagaaaa caaaatgcca ttttaataaa taataataat 49800  
 acaatgtttt catactatgt gctagacact atgctagtag gtatttatag acataacctc 49860  
 15 aattaatcct caaaatggca tgttgatata aatacccaa gtttacatat gagacttaag 49920  
 atgtctgagt atattcccc aggtaacaat taatatgcac aataaaactt tttgctcatt 49980  
 catttattaa cctatgttga ttgagtacct attttgtgct aggcattcatt ttaaggcacc 50040  
 20 tgatataagt tatgaacaaa caaataaaaa tctctgcctt caaataatta atatctcaca 50100  
 gaggttaggc aaaatataat cagaaaataa gtataacgta taggatgcca gatcatgaaa 50160  
 25 gaagctatga atggcatcaa gaagctggaa aaggcaagga gacagatttt ctccctagagt 50220  
 ctccaaaaca gaacacagtc ctgccgacac cttacttta ggctagttag acccctattg 50280  
 gacttcagac ttacaatccc acaatgtaat aaatttgggg taattcagta ggggaacaat 50340  
 30 agaaaactaa tacgatata caaacaatta tatcatagaa caagaaaatg taattgtgac 50400  
 aaataatacc tacaaaaatg ttgtaaagtc taggcaata atgtgtttaa agcacttagg 50460  
 35 ccaatgttca acgtaaagta attcatgcta taatatcatc atcatcatta ccaatattta 50520  
 ggggctctaa caaatgatgt acgtgtaagc agatgtaaga aaatttcctt gctgaagagg 50580  
 aggtattaat agagtatata acaatagata acaaattcca aataaaggca aactaaatgt 50640  
 40 tttattggat taaatttaat tttaaaaact acaagaggcc gggcgcggtg gctcacgcct 50700  
 ataatcccag cactttggaa ggctgaggtg ggtggatcac gaggtcagga gatcgagacc 50760  
 atcctggcca acatggtgaa acgctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcctg 50820  
 45 gtggcgcggtg cctgtaactt cagctatttg ggaggctgag gcaagagaat cacttgaaca 50880  
 accaaggagt cggaggttgc agtgagccaa gattgtgcca ctgactcca gcctggcaac 50940  
 50 agagtgagat cccgtctcaa caacaacaac aacaacaaca acaacaaca caacaacaac 51000  
 aaaaaactg tgagatccat ggtgggcttt taagaggaaa atgcaagcta aggtttgttt 51060  
 55 agactctgag tactgcatgt gtaaaaataa aggcattgatg aaaagatcaa gagattagag 51120  
 tgatactttt tatctactag tgtcagagtc atgaccaggg gattggctat gagaatacat 51180  
 aagctgtgcc aggagtaatc caaggagatt gtttcaattt ggaagagtgt ccacagaatg 51240  
 60 attctcatal tagacgttgg gctattgtaa agaaagtgg taggtactcc atcgctagga 51300  
 tcatatcagg gagaaattga acaggatggc cctaattgacc ctggtgtacc cctagcttat 51360  
 65 ggattaggca agtcacttct actcgtatac cctgtttccc catttgtaaa taagaggatg 51420  
 tgttactcta aggatctcta agattctttg cagttgttaa attgcatagc tctccactga 51480  
 ttccatggtg gaaatttgct attctattac aaatattcta aatgtatgag atatcagaca 51540  
 70 tactcattta aaaaacaaaa tacaaaaaat aagtattcta caaataaaca cagataatgt 51600  
 ttaaattcta tatgtctttg tttctttca gaagcatcca aaatacaaac catctaagag 51660

ES 2 762 919 T3

gcaagaaaat gtcgtgatgt tcctagtgca agttaaaaag atttgctttc ctcaagtcgg 51720  
 aaagcccttc tcatttttga ggtttttttc ttcttttttt tttcaagtga aagcattttg 51780  
 5 gaggagtcaa tatccatcct taaaggtagc cagggtcacat gtatacatat gtaactaacc 51840  
 tgcacaatgt gcacatgtac cctaaaactt aaagtataat ttaaaaaaaa agaatttaaa 51900  
 taaaaaaga aatcagaga gaaaaaaaaa aagatgcatg tgcaccctga tactaccatc 51960  
 10 catagtgata cggtttggtt ttgtgtcccc acccaaatct catcttgaat tgtaaccccc 52020  
 atgtgttgag ggagggacct tatggggagt gattggatca tgggggtagt ttctccatgc 52080  
 15 tgttctcatg atagtgaatg agttctcata agatctaata gtttaaaatc atggcacttc 52140  
 cttttgctct ctctttctcc tgccatgtga ggtgtgcctt gcttcccctt ccccttctgc 52200  
 tatgattgta agtttcctga ggcctcctca gctatgcaga acggtgagtc aattaaactt 52260  
 20 ctttctttat aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aggtagccag gtaaaaatta cttgtttcca 52320  
 ggacattttc acctgaaaga agcattgtca tataacatag aagcaagaaa tccagtagtg 52380  
 25 ggggttattt aaaaatagct ggaaaatctt aatcagcatg agtttgaagc aacaatttat 52440  
 catcaccttt tatggtgggt ggggttaaga acatttcagc gggcaaagtg gtggtgatgg 52500  
 ggaagagaca ccaggggagg tgattcccat tgcattgctt tgtaaacaga ggcacaggtt 52560  
 30 cttcattttt gtcacacaaa atcacagcta tgcagaattht attaatttat tcttctgaga 52620  
 caagaaaaaa gccaccaaaag gaaaccaaca gcttgctcct ctcacactgg ggggaaccata 52680  
 35 tgagagactt atctatccct gactttaatt ttgacctgag gagagctcct cttaggaaa 52740  
 acaaattaat tcaatgacta tactacttaa tcattgacct ttatttaata agagattttt 52800  
 ccataggata tgctgagctg tctcacttac atcagttgtg tctcctgagg tgggtgacag 52860  
 40 gagaccacia atattgcata gcacacaaat cgttaatagc agctgtatac caaacatta 52920  
 cctaaatag tagagtacia ttcatctca ctaatgtcag agagcatgct ataaaatggt 52980  
 45 gaatccggac agctgaagat actgaataat aacctctatt ttgaacaagt ttacagtgtt 53040  
 ccaatcagta attaaattga tacctgatga atatatgtgt gtgtatgtat tcatagcaga 53100  
 gatggttttc ctgagataag gattttgtta ttcggatagg ctgctgctgg aattgtcctt 53160  
 50 ctacccttgt ttctttgtcc ttagtcatca ctcatacctc tttccactct tctgcatca 53220  
 cttttgtcac caaagtcag gtcctttccc cgccgattgc tgctgcaggt ctagggcacc 53280  
 55 aagacttagg cagcactcac catgtgcaa gaactggacc acaggtacca tccagcattg 53340  
 ctcatggaga ctctgtccct ttctgtagga caccctcctt ttagctagca acccctccac 53400  
 cacctagagc ctctggacct ctcatthta tattaagaac taggaaaact taccgctgag 53460  
 60 aataactagt acaactagaa ctggtagaga aatctgggtc tcttgggaat ggatttttag 53520  
 gctttattga ttagagggtg attaataatg cagtgttata gtttcatgac ataacgaata 53580  
 65 aaaaagtcca ttttgactt gcctttcagc tccctaggag ctaaaagacg tatttaaatg 53640  
 aactgtgtg gtggaataa gttctttttt caggcaaaag atgtgcaaac ccatctgggg 53700  
 70 aagaaacatt aaaaactaag gagacagtgt cctagataac tatgttcttt tcctgtttta 53760  
 gtctaaaata atgattagtt ttcttatata tcttcatttg tcttggttcc ttttagccca 53820  
 atttaataat attattgcag atattgatga aaacctttac cttcctctta attcatcaaa 53880

ES 2 762 919 T3

gtacttgata aaatttatac atagtacatt aattgggagg tttttatgag attaattaat 53940  
 5 ataatgaact gatgttgaaa ttatttaaaa cctgaattat tattgtatta agtaggacac 54000  
 ttaatacagt taatcagttc tgtctttatt catttgtgag aatttttggc aagctattgt 54060  
 gaatattcag ggaagggaaat gtatttttag caggaatcct atacctccta catagaaatg 54120  
 10 aagcatttac tgaaacatcc atgaaacaaa atgtttctga atgtgtacta tacacttggt 54180  
 ataagcccct tttcttctgt agctatattt tggagaaaaa tctttgcttt gacaaaaaaa 54240  
 15 attatgttga cttacacata tattttataa ctaagcagtg tttggtttgt gataaaggat 54300  
 aaaaaatat aaaaatgttc agcacacgta agtaaggcct tgttgacagt gtgagttatg 54360  
 ctactggata ctcaaaagga acattcagtg ttctcaggtg gtctctagac tgtctcaagc 54420  
 20 ctaggaagat attttataag caaaggaata agagaaggaa gattcagatt taatccaagt 54480  
 gaagaattca gttttgtgtg ccttatcctg ttattttgag aggcagcaa aagatgctgg 54540  
 tcagcaagga gaattgtaag ttgggcagcc aactctgatt tctcaacctc ttagctgttt 54600  
 25 tcttaaacctc agaattttta atgaatttaa atgtccatat caggtagact ttggggatgc 54660  
 ttttaccagt gattttcaga atgttacttt ctggcatttc ttttcacgta gcattatatt 54720  
 30 aaaaatgaat tcattcatcc accttcctt gtccttacta attttcctc ctactccctt 54780  
 ccccttggt cttgccatgg ggacatgcaa aactggtgg ttgatgtctg agcaaggctg 54840  
 ctgacagggg gaggaaggag atgtcaagca gaggtcaatg gcagtggtcc cagcagccta 54900  
 35 ggaagtagga gggaaaagag agagagacag agatggtgga tgaagagaa agccaggatg 54960  
 attatggtgg ttatgatact tgtcatgctg aacaccaat tgagcacca ataagcacat 55020  
 40 aataatntaa tcacctctg gcttggatgg cagtgttcta tcagtgttga cttcctggtt 55080  
 gtgacagttt tacagtgtta gtgtagaaga gaatccttg ctttagagagg tacttactga 55140  
 agtacttagg gttaatgcac catttgctg gaaaaagata cgcacacaca cgcacacaca 55200  
 45 cacacacaca cactctcaca cacacgcaca aatacatcca tgtgttaggc agagggagca 55260  
 aatgaggtaa aatgtaaca attaggaatt ctgggtgaag tggatagagg gactccttga 55320  
 50 ctgttcttga aacttctcta tacatttgat ctgtttcaaa ttcttcagaa aatcaaaacta 55380  
 caaaaactta attcatttag tgaacatcta ctgaacatct gtatattaaa tagtgntaaa 55440  
 tgaatgtcaa ttaaaatgct caaacacagt agaggttgat tctcattcac ataagtccat 55500  
 55 ggtaggtggt tttggcaggt ggggtgagttt ctcccttagg gagattgagg aaccagact 55560  
 cctccaagt tgcagccca ccgtcttctg aggggatgca tccataccca cttcgaagta 55620  
 60 gcatacatta tttcctttct cattcctttg gataccagcc acaatttatt caaggtagac 55680  
 agaaaattgt agtatatagc catatgccct gacaaagaag ggagaacaga ttttggtgga 55740  
 caactagcaa actctgatac aatctgttat taagcactgt gtgtggatag atgctaacta 55800  
 65 gaaggagatt atcttcctt cagcaaatat aaactgaatg ccgtttattt ggttgaact 55860  
 aagctagatc atgggagtat agaaatntta taagaagaca tagtcacttc tgtcagttag 55920  
 70 ctcaagaaga attagtatgc ggaatgtaat catacctaca gggggcttgt gccacttaag 55980  
 taaaatgaaa cattatnttg agtacaatnt agcaataaat gtactacgag atcattaana 56040



ES 2 762 919 T3

atcatgtttg aatgttattg tgtcaaggat gggaaaaaga cttttgggtt gtagacttga 56100  
 taattatagt taaaaacagt ttttattcct gtttagtctt attttttatg tttaaacata 56160  
 5 tttatacttg ctaacattta tacttgctaa gtaaagactg tttttacaac catgacaaga 56220  
 acaaaacata ttagtaatgc aatgccaca tttcctacaa tcaactaatc aactaacat 56280  
 atttgcatgg aagaatcact gggattgatc tggccacgtg tgtagtcatg cccaaaatgt 56340  
 10 gaagtccatc tgttttgcaa ttttttttaa ccactgttat ccaaatgctc cttggatfff 56400  
 ttttattagt ggatatattt tggaggtcag acaccctctt ggctagatca tcacctttat 56460  
 15 aacaaatata tatactattc tcatggaaat atatttagac attgccctac tgggaatfff 56520  
 tttcaagtaa ttaatgtaca gcttgtgcaa cagcttgatc ttggcttcat ggaaataatt 56580  
 cactcttagc agcatctaata gccacaaagc atttatggat gtcagctcag aacttactff 56640  
 20 ttttatctc tgagttactt tttttttttt ttttttgaga cagagtctca ctctgtctff 56700  
 ggcttgtccc taacctctta acagacttaa tattaagctc catttctctc agtcgttctg 56760  
 25 ttgtcatata aatgagacat tctacaagca tagtttttag tttctgccag agcatcatac 56820  
 aacattgtga gctatgatga agataaagac ctagagaaga tatttaatat gaagttcatt 56880  
 atctaataat tggatgtgtg ggcaaaatag caatctactg cttggttctg ctgtaatcta 56940  
 30 tttaccacc catcccatct ttctttcaat ttaaaaggat aatgattffa gtcacgatta 57000  
 tacataaacc cattaccata ggcaataaac aatggggcaa accattgggc ccatagttgg 57060  
 35 agtgtggctt gaagtgtgtt ttgggtggaga gagatctatg tctggagata gctaacaatg 57120  
 atttggatcc cagatctgct cctacctggt gctgtgcctg tgaccaaatac atgtgatctc 57180  
 tctggtttca gtttacttgt gaataaagta aataccttca tcaacacctg tttttgaata 57240  
 40 caatgttttt ctgtaatfff tgcttcttat aatgttataa tgatcatcct tacatctaaa 57300  
 tcttggttta cattttcatc aattcttttg gaaagattgg agaagtaaat tttggagatg 57360  
 45 tatgtcggct attaaaaatg ttttaatfff taattaaana ttaaaacggt gaaaaatcct 57420  
 gatgcaaaaat aatgcatta tgcttagtga actcttctca tttcgaagtt tattcacctt 57480  
 cttgtttttg caagtttctt gaaaaatgca tataaagtca ctaagtttagc agaactttat 57540  
 50 aaaattatat aactatataa aatcttttga tatcagtga gccagctgat cctatagaaa 57600  
 taatgtagga attataatca ctagcacata atttaagagt cctgtggctt tattcatggt 57660  
 55 atttaccctc tctgaatctt acatatagta agagggttat tatacataat atgtgtacat 57720  
 gtatacaggt aagtaagtat atatgcttat gtgtaaaagc agagttattg tgagagtcaa 57780  
 atggaaatgt gaaagtactt tgtagttfff tattactatt attaatfff aataaaatgg 57840  
 60 taacattcat ttaataatca ttagttttta cttcagattg tactggattt cctctagtat 57900  
 ttcttaagat tagtgaataa agtatttctc ctaataaata tattgactac tgtctttcga 57960  
 65 tcaaacatat taggtatatt tttacagtag catcaggcag tgaaaatttg aagctcttta 58020  
 tagaggactg atttatgatg aaaaggaata acatgaacaa atggaattat atgaagcttc 58080  
 cccagaaata tctaagaggg gccaatffta agaaatatct gacttctfff tcatggacat 58140  
 70 ttcaaaataa acctaactca tatggtacag tttttaagag ggaaaagaaa aaaccatctg 58200  
 agaatctctg gaattctgcc gaaagtatca cttggcattt tattctacct tctggatgca 58260

ES 2 762 919 T3

gttgattgac agtagtgta tgatgccagg ggtatagtga ctagaaaaag aaaaccaggg 58320  
 5 aattcagtgt tcttgctcat gaagaacagc ttggttcttt aaaaacaatg agattttgcc 58380  
 accccatctc acaaacctat gatttgtagag aacaatccct tttgtgtgac aagactttta 58440  
 ctttctctt cccacactat attagaagaa taaacattgc ttcataagta ccgattgata 58500  
 10 gtctcatttc atatttttaa aatagagtta cttaagggtt aaatttttca tgtagattaa 58560  
 aatgactaag taaccattca catatttcaa ataaaatata tttttactac aaaaggaaaa 58620  
 15 taactagatt cttagtgtt atagtcaagt gtaattgagt aatatgaatt ctaaataaat 58680  
 ttctaagatc tgctcagctt tcactacttt aggaaggaac aacttaagaa aaattttaat 58740  
 aaagatatct cttcacacac atggcagtggt tgtacttaga gaacatgacc caaaattttt 58800  
 20 tatgactgca tattgaattc ctgatactct tgggaagctc caaaagcacc agtggagttt 58860  
 ccagatgtaa ctgtggctgc agaccgccca gtcccgggtg tgggaaggat cattataggc 58920  
 25 tcttggtgac agactcatct tcagaccagc aggaattaaa taacttgccc aaagtgcgac 58980  
 aactttctca tggtaggttg ggcactagaa taaatattgc tttttcttaa gagtttttagc 59040  
 ctccgtatta tgaatcttc tatgttctgc tgatgatatc tcctttcttc atctgttttc 59100  
 30 tatttttaag caatggaaat acaaacctgc aactcccat ttccaacaca acttagaaaa 59160  
 aacaatattt aaagaaaaaa ttacaggcat ctcatctcct ttacctgaca gatgcttgat 59220  
 35 agtaatggcc tctagatagg gatgacatct aatataaatg tgtcctttca agtcaagctt 59280  
 tctctgttca ttagtagaaa tattgtatat caagtgtgca aaaattttct tcaacagggg 59340  
 gctttgtttc cctcctttta ttataacaat ctgagctttg tggcccagc gtctcctagt 59400  
 40 gcctgtcttt aggtctgttt attcacatga agaaagcatg tcatatagta ttatctaaga 59460  
 ctgagctgc ttatgcatga tgacagaagg gttcccagc acaaacattc atccatgcat 59520  
 45 tcatccatcc acctattcat ccattgattt ggctgataat tattgactac tgttgagttg 59580  
 ccctcagatt tagtttctgt ccttctgcca tggggaaata tggggtaag ccacaacata 59640  
 ctcttctctt cttttctgac accttcttag tatatttagt tccattttgt ctgaccctgc 59700  
 50 ctctgacttc tttgtgtgac ttcaggtttt ttatcattga aagttatttc tggatcatag 59760  
 atcattctct tggtcacttt gcttgttcac ttataaaatt aattcagaaa aatgaccca 59820  
 55 cagtaattac cgtaaatcac agaccataaa ctataatact gtatattgta ttatagtaca 59880  
 gaaatattta tactttaaaa tgttttaaat atagatatta taaaaagata tgtctcatat 59940  
 aagtaataata aatacttttt tattacctct tctctcccta ttctccaggc cagtgtttta 60000  
 60 aaaatccatc tttatatgtc catcctggaa aaaactcatg atcataaatg agtttctcaa 60060  
 tagagtttat aagcccacag ttgaaacaca attgtcttag catccattta gttgtcatac 60120  
 65 ttttaagatt taatggcaaa tattatgttt tgtttcttca aaagaaatat tttaaaattt 60180  
 tagtaaggc agttagagaa ggtagagata atggactggt taatcctact tttcatccca 60240  
 caagtgaaca aaaaaatgat aaaacatttt tcccataatg tagctttaac tatacttaaa 60300  
 70 tttggactaa aatggagat atcttttcta ctattgaaaa gccgtgtctg tagattaatg 60360  
 ctaaaatcgg gtgtaaaagc aaaatttggt tggcttgatt gccaatggcc cattcatttg 60420

ES 2 762 919 T3

gctacagaaa caatagcaca tagcaacaga taatgatgtg agatcaccta gctcaagtaa 60480  
 gagtgtctga tccgtcaaaa atatatacat caagattcaa aagaaatgtg tgttttctca 60540  
 5 agtcatctct gtaaaaatac attaaataga ggaatagaag tttgactttg aaaatacatt 60600  
 gcagacccaa tccgtctttc ctatthttctg gtgaaaagta tcaaataatgt ggaacctgga 60660  
 actgctattc tccttcttaa aatctttct taatattcta ttgataactg gtgcaagcct 60720  
 10 aactthttgt cttacctgat tcttctcaca ccaaagtgat aggaccttca ggtagccttt 60780  
 ggatagaaga taaataataa tttactatt gatggaagt agtattagaa ttagacttgg 60840  
 15 aagtctatgg aataaaatga ttctacaaca atttgtactt cagacattag tataacaaaa 60900  
 catgtttgcc cgtgcatgcg gaaacaacca atttcatgtg gatgcttata ttcacaaagg 60960  
 agtaaccacc tggggtttcc cactgttgtt ccagagaaaa ctagcagcag gagaacttct 61020  
 20 ctgaaggat caagacatct ttaaaaaaca cttgttaagt gttggttcag ctaaagcagg 61080  
 gagthttcag ttagtaatgg cthttaaaaa ttaaaacaag tttagcatgt aggtcattaa 61140  
 25 ccttgaatca ctgtcatgat tattattaac catctgttct caaatcgaaa gatathtttc 61200  
 thttctagat cacathttatt ctacattgc tcaathttcac tatatatcaa gacatgaaaa 61260  
 ctgtaaaaaat cacaccttct acathttat thttattgaa aaattcctaa tgaaacagtg 61320  
 30 cgctctggga tagagaaagg aactaactga cthtttgctt cttacttgt thttatgcaa 61380  
 gttctaagt gthttctggc atgtacataa aagacaaata tctggaaaaa aaactagcag 61440  
 35 aagtcagtta thttgctcta tctactttga gaattatgtt atataaatgt taggaaattt 61500  
 thttgtaatat tctthtttag aatgaaata taaaaagtt taaaaatatt taaggacagt 61560  
 atacagtctt aaagtaaagc tgttaggtaa atgtacaca atcctcttat tacagagtca 61620  
 40 cttacctgag aatataagaa gagggcctt tgtthaaagag taaatgtgag ctgcaatcag 61680  
 gattctgcac tcatthtgac acttagthtt gthtttccat gactggtgtt gcctgttact 61740  
 45 gagacaccta cctgtcatgt gaccacagct tatgttacia tgtgtctagt cagacttaga 61800  
 gatgtgtgaa agagcagtag ctagacggga aactatgggt ctataaagggt thttgccttct 61860  
 tgggcggagt tcaaactagg aagccacaaa acttccagtt gcathttcac agattaatga 61920  
 50 aatathttt acathtttcc tgaaagatat thttthttgt caaaccttgt taciaaagtag 61980  
 agccagttga ttaatcgatg aagtgatttg tagtggattc ttathtttg tgtaagggtg 62040  
 55 tatgtgaggc cctathatag aggccttcta tataatgaag tataattcag ttcagcattt 62100  
 caattcagca atcacttatt gggcctctac tcagttgcct tcagggttth ataathttat 62160  
 tgataaaggg aggttaatta athtaattata acaacagatc gcttaatagt gtaactacta 62220  
 60 athtaattaa tgaciaaata caatacatta aaagaaatgc athtaataaaa athaatatatt 62280  
 ggtgttatag acaataath tctgattaac thttattatta thatttcaat agctthttggg 62340  
 65 gagcaggtgg thtttggtta tatggagaag ttgtttaggt atgathttctg agathttggg 62400  
 aactcataa cctgagcagc atacactgca ccaatgtgt agtctthcat tctcacctt 62460  
 cctcccacc thcccctcaa gtctccagag tccattatat cattcttatg cthttgcatc 62520  
 70 cthttagthta ggtggcagtt athaatgaga acatgtaatg thttgthttc cactcctgag 62580  
 thacttcaat tagaataatg gtctccaact ctatctacgt agctacaaat gccathttt 62640

ES 2 762 919 T3

5      tgttcctttt tatggctgag tagtattcca tagcatccac acacaccccc ctatgcttta      62700  
 5      tatatatatg taaatatatc acattttcctt tatccactca ttggttgatg ggtatttagg      62760  
 5      ctggttccat atttttgcaa ttgtgaattg tgcagctata aacatgcatg tgcaagtgtc      62820  
 5      ttttcatat aatgacttct tttcctctgg gtagatacct aggagtggga tcgctggaac      62880  
 10     aaatgattgt tctactttta gttctttaag gaatctccat aacttttcca tgggtggtgt      62940  
 10     actagtttac attcctacca gcagtgtaaa aaaatgttcc ctttttacca cttccatgcc      63000  
 15     aacgtttatt tttttatttt ttaattatgg caattcttgc aggagtaagg tggatcaca      63060  
 15     ttgtggtttt gatttgcatt tccctggca ttaaagatgt tgagcatttt ttcatatgtt      63120  
 15     tgttggctgt ttgtctatct tcttttgaga attgtctatt catgtcctta gccactttt      63180  
 20     tgataggatt atttgttttt tcttactgat ttgtttgagt tcctttaga ttctggatat      63240  
 20     tagtcctttg tcagatggat agtttgcaga ttttctccc attctgtggg ttgtctgttt      63300  
 25     actctgatga ttatttcttt tgctgtgcag aagctttata gttttaggct ccatctattt      63360  
 25     atcttttttg ttgttgttgc atttgctttt ggtttcttgg tcatgaactc tttgcttaag      63420  
 25     ccagtgtcta gaagatttt accaatgtta tcttctataa tttttaaggt tttgggtcct      63480  
 30     agatttaagt cttgatcca tcttgagtgg atttttgtat aagttgagag atgaggatcc      63540  
 30     agcttcattc ttctacatgt ggcttgcaa ttatccaac accatttgtt gaataggatg      63600  
 35     tcctttccc accttatgtt tttgtttgct ttgttgaaga tcagttggct gtaagtattt      63660  
 35     agctttattt ctggattttc tttctgctc cattgatcta catgtctatt tttatagtag      63720  
 35     taccatgctg ttttctaac tatagtcttg tagtatagtt tgaagtggg taatctagtg      63780  
 40     cctccagatt tgttattttt tgcttagtct tgctttggct gtatgggctg ttgttttgtt      63840  
 40     ccatgtgaat ttaagattt ttttcttgt tctttgaaga atgatggtgg cattttgatg      63900  
 45     ggagtgcgat tgaattata gattgttttt ggcaagtgtc tcattttcac aatattgatt      63960  
 45     ctgccaatcc atgaataagg gatgtgtttt cattagttt tgttgtctgt gatttctttc      64020  
 45     agcaatattt tgtagttttc ctgtagagat cttcacctc tttggtagg tatattccta      64080  
 50     agcatttttt tttttgcag ctggtgtaaa aaggctcaag ttcttaattt gattctcagt      64140  
 50     tttgtgctg ttggtgtata gcaactgtac tgatttgtgt acattgattt tgtatctgga      64200  
 55     aactttactg aattaactta tcagatctag gagctttttg gatgagtctt taggttttct      64260  
 55     aggtatacaa acatatcatc ggcaaagagc aacagtttga cttcctcttt agcagtttgg      64320  
 55     atgctcttta tttctttctc ttgtctgatt gctctggcta ggatttcag tactatgttg      64380  
 60     aatagaagtg gtgaaagcag gcattcttgt cttattccag ttctcggggg aaatgctttc      64440  
 60     aaattttccc ccgttcaata taatgttggc tgtgggtttg tcataagtgg cttttattac      64500  
 65     cttaagggtg gtatcttata tgccagtttt gctgagggtt ttaatcataa agcaatactg      64560  
 65     aattttgtca aatgcttttt ctgcatctat tgagtttatc atatgatttt tgtttttact      64620  
 65     cctgcttata tgggtgatca catttattga cttgcatatg ttaaagcaac cctgcatccc      64680  
 70     cggtatgaaa cccacctgat catggtggat tatctttttg atatgctgct ggattcattt      64740  
 70     agctagtatt ttattgagga tttttacatc tctgttcatc agggatattg gtctgtagtt      64800

ES 2 762 919 T3

ttcttttttt gttatgtcct tttctggttt tgatattagg gtaatactgg cttcatagaa 64860  
 tgatttaggg aggattccct ctgtctctat cttttggaac agtttcaata gaatttgtag 64920  
 5 caatttttct ttgaatttct gatagcattc acctgtgaat ccatctggtc ctgactttt 64980  
 tttgtttcct gacatttttt ctattattgt ttcactctca ctatgcatta ttggtctggt 65040  
 aataatttct atttcttctt gttttaatct aggaggtttg tatatatgca ggaatttgct 65100  
 10 catctcttct tggttttcta gtttgtgtac gtaaagtgtg tcacagtagt cttgaataat 65160  
 cttttttatt tctgtgggat cagttgtagt atctcccatt tcatttctaa ttgagcttgt 65220  
 15 ttagatcttt tttcttggtt tcttggttaa tcttgccaat ggtctattga ttttgtttat 65280  
 cttttcaaag aagcaggttt ttgtttcatt tatcttttgt attgtatttt gtgtttcaat 65340  
 tttatttatt tatttattta tttttatttt tattttttga gatggagtct cactcttggt 65400  
 20 acccaggctg gaatgcaaca gtatgatctt ggctcactgc aacatctgcc ttccaggttc 65460  
 aagtgattct cttgcctcag ctgcccaggt agctgggact acaggtgctt gccaccacac 65520  
 25 ctggctaatt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcac catgttggcc aggcaggctt 65580  
 caaactcctg acttatgggt atccgcctgc cttggcctcc caaagtgctg cgattacagg 65640  
 tgtgagccac cacactaaga ctcaatttta tttatttcta ttctgatctt tgttatttct 65700  
 30 tttcttctgc tgggtttggg tttgctttgt cttgtttttc cagttcctag aggtgtaagc 65760  
 tcagattgtc tatttgtgct ctttcagact ttttgatgta gatatttaat gctatgaact 65820  
 35 ttgctcttaa catggctttt gctgtatccc agaggttgtg ataggttttg tcattattat 65880  
 tgttgaattc aatatatttt aaaattttca tctttcttga tttcattggt gacccaaaga 65940  
 tcattcagga gcagattatt cgatttccat gtatttgtat agttttgagg gtttcttttg 66000  
 40 gagttaattt ttaattttat tccactgtgg tctgagagaa tacttgatat aattttgatt 66060  
 ttcttaaatt tattgagact tgttcatatg gtctgtcttg gagaatattc catgtgttga 66120  
 45 tgaaaaggat gtagttgttg ggtaggattt tttgtaaata tctgttaagt ccatttgttc 66180  
 tagggtatag tttaaagtcca tgtttctttg ttgactttct gtcttgatga cctgtctagt 66240  
 gctgtcagtg gagtactgaa gtccccact attattgtgt tgctgtctat ctcatgtctt 66300  
 50 aggtctagta gtgattgctt tataaatttg ggagcccaag tgttagatgc atatacactt 66360  
 aagattgtaa atttttcctg ttgaactaat tattttatca ttatataatg tctctctttg 66420  
 55 tcttttttaa ttgttgttgc tttaaaatct tttttgtctg atataagaat tgctattctt 66480  
 tctcactttg agtttccatt tgcatggaat atctttttcc acccctttac ctttaagtta 66540  
 tgtgagtctt tacgtgttag gtgagtctt tgaagacagc agatacttggt ttgatggatt 66600  
 60 tttatccatt ctgccattct gtatctttta agtggagcat ttaggcatt tacattcaac 66660  
 attagtattg aggtatgagg tactgttcta ttcacatga tagttgttgc ctcaatacct 66720  
 65 tcttgttgtt gctgttgtta attgtgttat tattttatgg gtcctgttaa atttatgctt 66780  
 taaggagggt ctattttgat gtattcaagt tactgtttca agatttagag ctctttttag 66840  
 catttctcag tgctggcttg gtatggcaa attcagcatt tgtttgtctg aaaaagactt 66900  
 70 tatctctctt tcatttatga agcttagttt cactggatac aaaattcttg gctgataatt 66960  
 attttgttta agaggctaaa tatagggccc aatctcttct ggctagcagg gtttatgctg 67020

ES 2 762 919 T3

agaaatctgc tattaatctg ctatgttttc ttttatagga tacctgatgc ttttgcctca 67080  
 5 cagctcttaa gattctttcc ttcattctga ctttagacaa cctgatggct gtgtgcccag 67140  
 gtggtaatct ttttgcattg aatttcccag gtgttctttg tgcttcttat atttggatat 67200  
 ctagatctct agcaagacta ggaagttttt cttgattatt ccctcaaata agtccttaat 67260  
 10 gaccccacta tataacatga aatatctggt attggtactg aggtgctggc cacaaacaat 67320  
 tctgtgtgtc ctgaaaactc ttcagaatat tcgtcatctt tagcacttgt tatcttagtg 67380  
 15 tttgggcttg gcttagagtg atacatctca taacagggca acagaaagaa ccaggaacca 67440  
 agatttatat aacataagtc agtaaaacta gaggcaccag aggtttacat ttacattagg 67500  
 ttacattttc taacaggtag caaagcacat gaatgaagtt cagtggaagg ccttcctcag 67560  
 20 gaatccagta aaaaccaaac atacacacac acacacggac atccgtgagg caggaagggga 67620  
 tgtccactat agtacagaca agcatcctgg aaggcatca aggagtaggt gggtttcagt 67680  
 25 tgcctcagga atgtggcatg gacccaaact aagtgagtac agatacttgt cattgaggag 67740  
 aagattcaaa atagatcctt aggtgtaaaa actgaggcac ctggggcagg ggaactaggt 67800  
 ctctggaatg ttggcttaaa agcaccctc tcaggaaagg cctcatatgc catgcagggg 67860  
 30 gttatatatg tgttgtggga cacagatggc aaggagataa ttctatgcac caggctccac 67920  
 tactaacagg taaacagacc aacattaaca gagacttagg taaaaaggta ggtgcccagt 67980  
 35 ggtcagttct caggcacttc caagatgcac ctaacagaaa tgtaacttgg tgtctattgt 68040  
 gtcctaggtc taacaactga agagaagtga attagtacct cttgtggaca gagaaacagg 68100  
 ggcaagagacc cattacaaag ctgtctcaga taggcatttg aagctgttta agtatgtaga 68160  
 40 ggcttaagtc aggctggttc tgaatgtga gagagggtta agcttcatgg gaaatcagca 68220  
 gggtagtttg ctatttttta ttataaccaa tctcacaata gtttgggaca tcaaatatca 68280  
 aattgttggg aatatttatc catattagtc tttttgccac taatatttaa aaatagttta 68340  
 45 caatatacaa caaaaagttg taaaatttcc atctccactt aatcgatctt atgtaacca 68400  
 tacaatacat caaatgtcct ttccccactt tatgttttta tttgctttgt caaagatcac 68460  
 50 ttggctgtta gcatttgggt ttatttctag gttctctatt ctgttttatt ggtctgtgtg 68520  
 cctattttta taccagtgcc atgctgtttt ggtgactatg gccttatagt atagttagaa 68580  
 55 agcaggtaat gtgatgcctc cagatttttc tttttgctta atcttgcttt ggctatgtgg 68640  
 gctctttttt ggttccatat gaattttagg attgtttttt ctagttctgt gaagaatgat 68700  
 ggtgttattt tgatgggaat tgcatttaat tgtagatttc tcttggcagt attaccagg 68760  
 60 cttttcttat tttggcacc tgtgctgctg tctccttttc cttctttctg cttctcttaa 68820  
 ccaactgtta cctacacttc aatactttct gagggcaatt catcctccag taagtctccc 68880  
 65 tgaatcttct cttccttccc tggcttatta tataccttc ctcttggttc ccatagcacc 68940  
 tatgcacact tctgtcattg cacttgccaa tttgttttat aatgatctgc tcatctgtct 69000  
 cctcacttag actatgagct cactgagagc aatggctgtt gcattcacct tatacctca 69060  
 70 acaccattct gaaggcaaga gaaagaatac ccagaggtgg agctgggaag ctggttgtcc 69120  
 aagtagtgaa tgactctagt ttgaattgaa ctctatagcc agtgggcaat gtggatgtgt 69180

ES 2 762 919 T3

tgacagtttt ttaacagggg actagtgaaa acacattttg ggtttagaaa aaattgcaag 69240  
 tctgatgaca tacataggag aagagattag agataggaat ttcacttcag aaatttaacc 69300  
 5 acaagagcaa gtgacagatc acggaagtct gaaccagact ataaatgtga gaatagagaa 69360  
 aaaagttaac aatttgggtg tgaaagggcg agggagagag gtgtgaagaa tgactaagtg 69420  
 10 tggatctggt ttttaaggatt gaatggaaat ttgagcattt tagctaataca ggcctaatat 69480  
 tgagcaaagc aaaactcttg caaattgtta tttcaagtgt gggctgagaa aatgaaaaaa 69540  
 tataaattct cacgttataa cctcttccgt gtgtctgatt tgatagaatc cagccccatt 69600  
 15 gcctccaaat tccattgcat cttagaccag caaacacaag tgaattctac ttaaccccag 69660  
 aattctgtat gaaaatctta ctgccttttt ttttctaatac atgtgtcaaa gtgtgggaag 69720  
 aacttttatt tatgttttaa taaattgtca gtataaccat ttttacttga aaatattata 69780  
 20 atttttcaag taaacaaatt gtttctctaa gttgaaaatt ttatgatgga ataaaagtat 69840  
 ttttcctcaa aacacataga aattttacaa caatatttta gagttaacta aatgtttcct 69900  
 25 tagtagttta gtcacttaaa aagtgatatg attatgaaaa tacttaaaact ttgtctttta 69960  
 actattttcta ataatgctat tgggtataatt tcatattttt atactgatct tttctccaaa 70020  
 ctttagtaaa acatacttct gtaaaccctt gccacacaaa ctgaagtcca catttacttc 70080  
 30 tgaatgactg ataagtttgt aaaagtatgc atgaatttcg ttattaaatt aaagttttta 70140  
 ttatattttta tgcacaatgg tataaattat taaattaatt ttcaagctta tagaacattg 70200  
 35 ataaagattg tcattagaaa accctgagtt gattgttata cattacataa cttttcattg 70260  
 gtggattagt gaatatgtta tagggtgacc atgaatccaa agaatcaaag ctggctacag 70320  
 caaacagagg gtcaaaaagga tatggaacta tgcatgatcc agcaaaacac tcaatatctg 70380  
 40 ttttcctgga atgttaaaaag acaaagaaga aaacttgggg aacactagat gcatatagtt 70440  
 ctggttcttt aagaataaaa atatgggccg ggccccggtg ctcatgcctg taatcccagc 70500  
 45 actttgtggg aggccaaggc ggggtgatca caaggttagg agttcaagac cagccaggcc 70560  
 aacatagtga aaccctgtct ctactaaaaa tacaaaaaaa aattacaaaa aaaatacaaa 70620  
 aaaaaaata gccagggtgtg gtgacaggca cctgtattcc cagctacttg ggaggctgag 70680  
 50 gcaggagaaat cacttgaacc cgggaggcag aggttgacag gagccaagat agtgccactg 70740  
 tgctccagcc tgggtgacat agtgagactc tgtctcaaaa aaaaaaaaaa gaataaaaac 70800  
 55 aagaatggtc agagtcctag taccttgcc agtgtagtgc tgccttgaga ttgcattgca 70860  
 atctgtctga gagatagtaa aagaaagtga taccttcctt agccctgttt ctctttagac 70920  
 tatgctttcc cctctccaag ttaatatctc tcagtctaaa gcctgggaaa aggtgccaat 70980  
 60 tttgtttttc tttcttcctc acacctccta gaagttacac tgggacacta ttactttttt 71040  
 ccaggctttg gccatgtgta ttgttttggg gagtcaactt ctttttttct ttcattctgc 71100  
 65 aaatagtttt gagctgtcac tctgtactag gtgctataaa acttacagggt gcattttaca 71160  
 tgcctatttc ctataggcca cgatttaaca aaatgttcat aaatgagaat taggagtgca 71220  
 tgtattgaaat caccacacat taactgaaca gctttcattg gccagagact atattgacag 71280  
 70 tggagattca aagataaact agagaaatct catgcttaa taactttcta taataaatta 71340  
 tataagagaa gtaggttcag ggatcttggg agctcagaag caggatgagt taaacaaaag 71400

ES 2 762 919 T3

ttggatthttg cctttagctt ggtttcatta tcctgaagga agagcctgaa atatagtgtg 71460  
 5 ggggtcaagt agtatatgtg ggtggcaatc tcgggaaaca ggagcatgtg atgaataagg 71520  
 agaaaaagcc aatataaagg tactgcattg agggcaatga gggctctaata tctctgcacc 71580  
 ttctcaagca ttgtgcagat tggthtttctg gattatcagc ctgaaggaca aaacgaagaa 71640  
 10 acagccatta gctcctgtct cccattgtct gagagctgcc actaggatat taacttcctg 71700  
 aaattctgca gaaatctcct cttactttgg cactggagat gcccatatgc agaaagcaaa 71760  
 15 aaggcacagc atatttaagg aagctcataa gaaacagtgc atccagaagt ggcgagaatt 71820  
 ggaggaatgg acatgagact ctaagaacca ggcctttga tgttcctttt gatctgttat 71880  
 gtagctcttc ttgtacacag gtgagcaag gcatgctgga caaatggatt cacatgtgct 71940  
 20 aaagcatggg gcaaaaacca catattaatt caggaaaaga caagatgctg gccctctct 72000  
 gtctctgtct aagggtgaat taaagagggg atatatgtac agagtggcag ggcaggactt 72060  
 gagataagaa ggctaggtgg gtgctctcat gctagtagca ttatagtaca ggtgatgaga 72120  
 25 agctcctgaa gaatcatctt aacatttgta ttttagagca acagtattga gttctgactt 72180  
 agagacagca aactaaaga cagaaagact atthttgatta ttaatgatgt agatataaga 72240  
 30 atatcgtcaa tgtgaactaa agcatgaagc tacttatgat atatcattaa aaggatttaa 72300  
 ctgattggag acaaacgaga gggatgggga aaagaattca tttgthttta gttgctcttt 72360  
 tthttctact tathttcttg ttccgagtgt gaataaactt tgthaaactt tatactaaaa 72420  
 35 cattctgctc attcatactt atthttcttg tgaacaagg aaaccctgt atagttataa 72480  
 acgtgtgaat caathtaaat attagaaat thttthtaaat aaagctagtt thctgaaggg 72540  
 40 gaaaaacttg gthcaathtt ttgctggcaa tctgctttgt gaththttgaa catgatatct 72600  
 acatctagac tcatgthttg ctagctggaa thttthttca aathaacgct accathatta 72660  
 tatgctthac tathtagctt ttgcagcctt ggaaatctat gathaataca aathattctc 72720  
 45 tatggcaatt thaaaaatac atgthaaagc cthcaatcta cattgctact gtgtcgtagc 72780  
 acaaaaaag aathgtgat caaththta taaatctac aathattcc cthctaaata 72840  
 50 cagtcctagc tcaggagaaa ggaagctatt tgtaththttc agaatcaaat thccctaaat 72900  
 gaatatagag aagaathat aactgaaata ttgthgaaac agtggctatc tcaaatctga 72960  
 aggtcattcc aaaaaagth ctgagthttc atthcctcaa thtaaaagth ggcctthttg 73020  
 55 gthaatagatg aagthaaat aathgaaagg gtctgttgca gththggaat atctthgaaa 73080  
 tatagtagag tgaagccttc thcccththaa thaaagaca gthgtctgatt gththctthc 73140  
 60 tagccagata agaathatgc cthctthctc thgthtagtct thaacctca cthgthacta 73200  
 tgtgtcagaa aggcgagaca ccaathatgg agathactat gatggaggct atctgacatg 73260  
 gggctggtag gcagthggaa gactggtatg gacacaggth gctthagggg thggggaatga 73320  
 65 tatggaacta aggaaatgat aathagcaga acccagthgt catgtgtgtg cattctgtgtg 73380  
 thcctgtatg tgtgtactgt agcaaatgc aagaaagaaa aacaaggca gactththcat 73440  
 70 aaththcaggg athaaathat cthththctc thcatgtaga aththggcta cthggaggta 73500  
 thcthaacg thaatatata actatataac thcatgctha thaaathcat acaagaaga 73560



ES 2 762 919 T3

agtgcctaaa gaattacaac agaaagtggc atagtgatta ttagagttaa tataatataa 73620  
 ataaggccag gcatggtggc tcatgcctat aatcccagca cttttggagg tcaagttgca 73680  
 5 gggatcactt gaggacaggg gatagagaca agcctagcca acatggtgaa acccatctct 73740  
 actaaaaata cagaaattag ctgggtgtgg tgatgggagc tggtaatccc agctactcaa 73800  
 gaaactgaag caggagaatt gcttgaacc ggaagctggg gctgcagtga gccaagatcg 73860  
 10 cgactgcac tccagactgg gtgacagaga aagaccggg ctcaaaaaat taaaaaatag 73920  
 tataaataat atttcaaac acaagtctgt taagataaaa ggtacagagg aatggtgaga 73980  
 15 tgactttttt atttgtgtga taaggactg ttttctgtga ttgtgagaaa gaccaggagt 74040  
 taagaaaaag tggccatcaa taaatcagcc acttatgggg aagaaccata aaccactctc 74100  
 agatgaaata caaatgcagt cattatttaa tattattgga atatttgat tagtttttgg 74160  
 20 tatgtgctgc tagtctggg acattttagt agtcaattaa tttttgtta atcttaattt 74220  
 ctaactaat tccagagtga aatggaata ataatgaaa aattttattt acaaacaga 74280  
 25 ttttgtttt ttctgttaag aatgatacac agttgtcctt cagtagccat aggggattgg 74340  
 tttcaggacc tcccttgggt actaaaatct gcagatgcct aagcccctgt tataaatgg 74400  
 cttagtattt gtatataacc tatgcacatc ctctcatata ctttcaatca ggggtcccca 74460  
 30 accccagggc catgaccagt actggtccat agcctgttag gctgttcgat accaggctgc 74520  
 acagcaagag ctgagctcct cctcctgtca gctcagtggg ggcattagat tgccatagga 74580  
 35 gcacgaacc tatttgaac tgcacatgtg agggatctag gttgtgcgct cttatgaga 74640  
 atctaagat aatgtaatg tgcttgaatc atcccaaac cattcccctt cccctcacca 74700  
 tccctgtccg tggaaacatt tcttcagaa aaccagtccc tgggtccaga aaggttgggg 74760  
 40 actgctgctt taaataatct ctagattact gataatgcc aatacaatgt aaattctatg 74820  
 taaatagttt ttatactata ttgtttagag aataatgaaa agaaaaagtc tacatgttca 74880  
 45 gtttaagtgt tgataagtgt gtagagaaaa ggaaccctt gtacattgtt ggtggaaata 74940  
 tagattggg cagtcattat ggacaatagt acggaggttc ctaaagaaat taaaattaga 75000  
 attacctaag acccagcaat ccctcctctg gatgtacca aaggaaataa aatcatcacc 75060  
 50 tcataaagat atctgactg ctatattcat tgcagcatta ttacagtag ccaagatatg 75120  
 gaaaccact aggtatgtgt tgggtcatga atggataaaa gaaactgtgg tatatgtata 75180  
 55 tacaatggaa tattattcag ccttaaaaaa ggagaagacc ctgtcatttg ccacaacatg 75240  
 catggacctg gaggatatta agctgtggga aataagtcca acacacatcc acacacaaaa 75300  
 ttgcataatc tcacttatat gtggaatcta aaaagaaaaa gttcaaataa aaagttagaa 75360  
 60 taaaacagtg gttaccggcc ggatgtggta gctcacgctt gtaatcctag ccctttggga 75420  
 agccgaggtg ggtgaatcac ctgaggtcag gagttcaaga ccagcctgac caacatggtg 75480  
 65 aatcctggt tctactaaaa gtacaaaaat tagccgggca tagtggcagg tgcctgtaat 75540  
 cccagctact caggcagttg agaaaggaga atcacttgaa ctcaggaggc ataggttgca 75600  
 gtgagccgag atggcgccac ttcactccag cctgggcaaa agagcaaac tctgtctcaa 75660  
 70 aataaaaaaa caaaaaacac agtccacaca ctggttacca tgagtgggt ggcagggagg 75720  
 agattgggag atgtagatct aaggatacaa agtagcagat atgtaggagg aactaaaaag 75780

ES 2 762 919 T3

ctgacatgca ggatgacaac tatagttagt aatagtgtat tgtattcagg atttttgcta 75840  
 attgagtaga ttatagctgc tcttgccaca ggggaaaaag tgggtaacta cgtgagatag 75900  
 5 acaatggatg tgtaatttt tgctactata ataacctttt caccatatac attcatctta 75960  
 taacagcatg ttgtttactg taaatatata caataaaatt tttttttaa tatctgagta 76020  
 10 tgatttgatg atttgtgaaa atagagtgaa ttataataat tttaaatgta agttaatggt 76080  
 attagaaaag aacagaaaag aacataccac acagaaagtc tgtctgaagg atctttgttt 76140  
 tctccaccaa tacaagtgtt cattgattca gaggtggatt atgagatag accataaaac 76200  
 15 aaaaatttca agggaaatat attttattca atgaaaaatt ctcaacacaa ctgttatatg 76260  
 ccagtaaaca ctatatcttt taaataacag gtcatatcta ttatatttaa aattcaagga 76320  
 20 gagactacat tagagatgct attagatcaa cttctaattt caaagatttc taagatatgg 76380  
 aacagttact ccttatacaa attaaaaag caaatgctga agaaattcag ctacatggat 76440  
 acaccatgag gtggaaagat gctccataac tcttagttaa actgcactaa ttacacataa 76500  
 25 aaggaaaatg tttcatttca ctgtaatttg gaaaccaaag aaagaaaaga ctgaattttt 76560  
 acatactggt aaagagattg cgtatctggt ctaagttaa gacagaggca aatgtattt 76620  
 30 tattcatttg tcctgaccg tttagaata aaattcaact tccttttaat tttttttaag 76680  
 aataaaaaac tcagtctaag gaaagtctta aagtttcat ttttaagtga ccactgttct 76740  
 agaagttaa tttttgttt aaaatgttta tgttctgtat tccaccaagt ctagttttaa 76800  
 35 aacaaaacaa acaacaacaa aatacttctc taacttggag ttttaagtgga aagaaaccaa 76860  
 ttacgtgggt tggaaatgac acacttttca tctctttttt aaaaaaattt ttaattcagg 76920  
 40 acagaaattg tatggattta gtgtaagtct tgggatctca caagtgtcag tatttcactc 76980  
 tcctccatat cttgatagca ataactgaa ataggatctc agtagctcaa gcaatactgg 77040  
 gctctgagag ttggttaaaa attatttggc tgagcgctg ttgctgaggg aagaactaat 77100  
 45 ctcgagcata tttttggagc caaataccaa attgtttgtg cttagcaaca cagcaccagg 77160  
 cttgcccttc agaatgattc tagaccaaat gccagaaatg ctctggttct gactacagag 77220  
 50 ttctattcac aatgacagg aggcaagagg tcctcctcac tttcagaaga aaggctcttt 77280  
 gctttcttag tcaatggtag gaaaaccatt gtggttttca ttgcattaca taatttttaa 77340  
 ggtgattact tcaataagaa gtgctctgtg tatatgtgtg tttatagacg ctttttttaa 77400  
 55 aactggaga atttctgaaa gtagtacaaa ctttgaatg tcaagtagat gtgggaaaaa 77460  
 gggagtttac aacattctct cctgacattg ctctcctttg gcatctgcat ttttaaaatg 77520  
 60 ttaaaaatgt ttaaaaacgt gtgcttaaca ctttaatttg tgatagttgc tgttaccag 77580  
 gcaactctgt aactccacc agataaaaat aatcttgaa gatgagttc tgtgtctctg 77640  
 agcaaatatt tttgtgaata gtagaagcag agaaagttaa agatacctga gcttttgatc 77700  
 65 tttactagtt ttatagatat gtttatagtt atacattttt attcatacat tttagataaa 77760  
 taactttgta aagcaattga ttcttcttgt aaaaatcaag tatattctta atagactgat 77820  
 70 aaactttctt tttttgagac agagtcttgc tctattgcc aggctggaat acagtgccat 77880  
 gatcttggct cactgcaacc tacctctgcc tcctgggttc aagcaattct cctgcctcag 77940

ES 2 762 919 T3

cctcttgagt agctgagatt acaggtgcat ggtaccacac cccactaatt tttgtattct 78000  
 tagtagagat ggggttttgc cttttggcc aggctctgag aaacttttta aggtctcttt 78060  
 5 tgcagccagc tttttgtcta ctttatttca ttcttaactc cactagccaa tttttttct 78120  
 gtttaagtgc tttcagcaaa tattaatgc ttgtgccttc agtcttatcc tgtggaaaca 78180  
 ctggtaatga caaaaacaca ttttcaacc taatatacaa tagaaacaga atgccagtta 78240  
 10 ttcatggagg agaagaatag acttctgtat ttaaaataac attttgctct gtgttttaaa 78300  
 atcattcttc cttcatcaat tgtaagcatc ttgactataa tttatacacc taaagataaa 78360  
 15 taattcagta gcaatgataa ctgaaaacag gacacataca atgaactagc taaattacca 78420  
 tacattctca tccatttcaa aatagctct gtactttttt cagattttgt tagaagaata 78480  
 ttcaatacaa atttttattc aatgaacact tcagatgtca agattgttac ccacatggac 78540  
 20 aacagtaacc taggtaaaga ttctgcagcc aggcgtggg gctcacacct gtaatcccag 78600  
 cactttggga ggctgaggcg ggcagatcat gaggtcagga gatcgagact atcctggcta 78660  
 25 acatggtgaa accccatctc tactaaaaat acaaaaaatt agccaggtgt ggtgtcatgt 78720  
 gctttagtgc ccagctgctc gggaggctaa ggcaggagaa tcgcttgaac cggggagggtg 78780  
 gaggttgcgg tgagccgaga ttgcaccact gactccagc ctgggtgaca gagcgagact 78840  
 30 ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaatttta tacctgggct ctgtgctcac cagcagaagg 78900  
 ggtaacatgg cttcttagga caaccttact tgaccattta cttctttgac actaggggta 78960  
 35 ttcttagatc agcaggtcct tccctccact tatgcacatg aggctcacag agagtctggg 79020  
 aggcagggaa tttatgattg gaaacagtat actttttatc taagaaatta ttaatgtcac 79080  
 tgcaattcaag tgattaacac catcaatatc ttcaagacta aggggattac atgatgtgta 79140  
 40 aaattagaaa actgtcatct actagtggtt aggcacttta attatattaa gcatgcaaca 79200  
 agagaactct tcaaatgaat ccatctctcc tctgtattat ttccaaccct tggatcccca 79260  
 45 tctgtttctg cagacaacag ctatgctgct gaatgtctta atggtttgct gccccaaacta 79320  
 gcttcaagat actgcaggtc aagcatagca tcttactctt ccctgcatct ccagcacctc 79380  
 tcagaatggt ggtcacatag aagatgtttg ctgaggagtt gaataagaat atgtacaagg 79440  
 50 gacacaatta gcattgttta aaaaagatgt aacaagatag ggtaaaggaa agctttggag 79500  
 gataaatctt tagaacaatc aataatatc tctcctctgt tggttagtgt cccttcaatc 79560  
 55 tcagccactg aatcaaatac aacataatta ctattctgat atgttcttga atcgaatatc 79620  
 caataataag atattcggat gcatagccat gtctaataatc aaagcccatg cttttcgcta 79680  
 ttattgtact ccatacatta gcttccaaat ttatttgcaa tccaaatatt aaaagcaagt 79740  
 60 cataagctta gtatcgcaa tgtgatacta agtatccact tactaaactt tttttcaaa 79800  
 atgtggtttt atctcagttt aatgaacacg gcatgtttta atttacactt tcatattata 79860  
 65 tagtaagggc gtggttacag atatgttaat ttctgtgct gcttcacaat gatggaacat 79920  
 aatagcaaat gaaactgtta atttgcagat acccataggc ctttgggtgc tgaatagaaa 79980  
 70 taaacacacc tacaactgag agaggaagca tgtgaagcat tccagtgaac agaggccatt 80040  
 tattcagtca cagacacagg agaaaaacaa caattaaana aaaatctctg atgaaaagtt 80100  
 cataaaaagt tcaactcagtt taagcatatg tcctataact acttaaaata gagttcttct 80160

ES 2 762 919 T3

taaatatcat tctttgctgt ttttagattt cttctgcctg tatcaaatta atagaacaca 80220  
 5 gcatactttt aatttgctct ggtttcttag tggggcattt attaaacaca ttaaaacaat 80280  
 agtctcaggg ttttactgct gatgttaaag ttctgctttc ctacttacca actgtgtcat 80340  
 cttaaaggcac atactttgcc tctctctcaa atctccaaa tggagaatga taagaatacg 80400  
 10 tacctcaatt aaagaagcta taacaagtag aatgtttgga aaagtgccgg gtacaccata 80460  
 agcccactat gagtattgga ttgtattacc tctgaaagct gcagaatgga attctcaaag 80520  
 15 ttatatgtcc ctaaaatcct cttaaagtac agaaatggag aaattagcag tctgtctaag 80580  
 agagcttttc tagagtctgg gcatatgttt ttaggacaag acagttcagc ttcagcttaa 80640  
 aatgagagag cacgtctgtg tccttactcc tgggtgccag gtttcttgtc cccatcttaa 80700  
 20 gacaaataat tttggtggag aagaggcagt ctctttgatt tcgctctaaa aaccttttct 80760  
 ggaggaggta gacactctcc accccgttt tgagactcat gcagctgagg atgactggct 80820  
 25 gagtacaagc aattgttcct tctaagcagt ttcaattctt ataactgtg gagatattct 80880  
 taagtccagg ggattttgtg tatggtggat ttttattaca aagtcctgta cttcatagga 80940  
 acaaaataat tcaaagtcag gaaccagatc aaagccaaa ctcatatg gcaccttgag 81000  
 30 aagttcattt gtatttcaat tgcatataaa ccctcaccac tgctatctga ttttcacaaa 81060  
 tcattcaaca gctatccatg aagcaccac tgtgtgtctg gtctctgtgt cagtccctgg 81120  
 35 cttcatgtgt ctttcttct gtaccctgac tccccaactc atgaacacat gaagtaaaaa 81180  
 aatgaaaatc ttttctgac ctctctcaa aatcactttt ttcaaaaca acacctctca 81240  
 cctgctcatc ctccagccag taaatcacag gggcctagaa atgtcactta caaatatttt 81300  
 40 ctgattctgt ccctccctc aagcttgcca acattatcac agtttagggc ctgctcatct 81360  
 ttccccaat ctccaattag atctctccac aatgcaattc tgacattcc ctgttacaac 81420  
 45 cttcaatta tttccagcc catccaaaat aaaatctaag cctcttacta acacattcag 81480  
 gaactctgtg gcctacgggt ttctacagac taattttcca gcagttgact tccagtgcaa 81540  
 gtgaaaacct agtgtcatgc ctgcatgata gataaattg aagctgaaga gcccaaatgt 81600  
 50 atagaccatg ccatgaaagg tttatagtca tgacacagtg gccctatagt acagtgctg 81660  
 aagctggctc tctactgtca gacagaccac ttgccagcca tgagacctgg ggcaaatgc 81720  
 55 cttaatTTTT atgtgcctca agttctcatg tgagatgaga ataaaaatta cccctatttc 81780  
 ataagatttg ataaagtgtt tagcataata cctcataaca attgcaattc agtggtggtt 81840  
 attattataa agaaaagatg attaacttta tcttaatggt taacttggtc tgatagtatt 81900  
 60 tgatctatag ctttgatatg gaggtttgag aatgacctgg aaagaattgg ccacaatgat 81960  
 tgaagatagt gatacaagaa taaaagatga ctgcaaatg taaacctgca ataacagaaa 82020  
 65 gaatgaagtc actggtctca tgggaactga tatgggagaa aaaaacagat caaaaggcta 82080  
 ttcatgtttt gggcctcttt gtcaaaatgg aatgagaaa ctggggaata aaaattaaag 82140  
 caattctagc atctggtttt aacataattc ttatccctaa aaagaatcta taagaaactc 82200  
 70 ccaaaatgac aggcagccgt gggtagcatt gcatttcaag taatctttta attgttaaaa 82260  
 tttaaagttc caacatgaac ataaaatttt caacctaaaa gaaatgagtt ccaaatctga 82320

ES 2 762 919 T3

gacaagtgaa aaaggataaa gcctactagg gggtaaattc catctcttta gagatctagt 82380  
accaattta gcaatgtcca atcaagcctt taactactac atttgaacac ctcatcattt 82440  
5 caaaatgtta cttaatgatg ccaattaact gtacaatgtc tctgcatagc acatagccct 82500  
aaaatgattt gtgcaatggt actgtcagta aaactgaact acagggaatg ctcatattct 82560  
atgtcattat atacagaaat gcaatatcaa taaagtgata tctgttggtta ttagaaaaaa 82620  
10 gtgaaaattt tcatatcttt ctattttctt ttttcctcaa tgggatgctc ttgttaaaga 82680  
tagctctgca tagtaagggt tgtataaaca ttatttagct aaagttaaaa ggggtaacat 82740  
15 actggttcta gcacagatat taaaacaaat tagttttagt gtagggcagc aatcaattat 82800  
attactaacc atagctttgg tccttttatc ctttccatt tgattttaca cagtgggatg 82860  
ttaaagggtg aatgtctttg gtatctataa acttaattga aagctgttat ttgtttgttt 82920  
20 aagtctgttg atttttataa tcataatfff actcctatag atttcttgta ggagtactat 82980  
atgaatttat gttgcaactga attttgttat gttatacaaa ttaataggct tttatttatg 83040  
25 gaaagctact attgatctgt catttcttaa aaaattacta aaaagtgtta aaactttaaa 83100  
tgttggagag tttatatttt aaaagttaca tgctagaaaa acatgatgtc tgagtatatt 83160  
agaagttata gataattcat ctgtcaacta taaaactctc caaactgcc tttctttaat 83220  
30 gaataatag aaatttagca gtgaaaatgt gacaatgtac aatcctaaat aatcaacaa 83280  
atthagagat gtacctctaa aaccattgta aattcaacag tgtaattttc cattggactt 83340  
35 tcacttattc attcattaaa caaatgtttg tgagtgcctg caatgatga gacattgtac 83400  
tgaagctagg cagtgtgagt tatcatatgg gattatcctt taaatacttc tgagggcaaa 83460  
aaaaaaaaa aaaagaagag aaaaggtgtg aggaaagata aagggttaat tcattaaaaa 83520  
40 ataacacttg aggactgttt tctttgcaag gcataaagtt atcaccttt caaacagtag 83580  
atatttcaca tttaggatgc gagactccag ttccaacaaa gctcattgca cagctgctac 83640  
45 cctgattaaa ctgctacatg aactctgagc aatgtagcat ggtagccgca tgcttctgct 83700  
tgcatgatgg ttaattcctt ccattctcat tagtgatttt ctgagctttg aaattctgat 83760  
ggtacctagg atataaagca tttttatcta actgaaaaac agataattag atgtaacata 83820  
50 aaatatgaat ggctttgtca ctttattgta gcagagaatg aatgtgggat aaattaaagc 83880  
tgatgctaga acatagcct attttttagc tggaaaattt caagatttat gtactttggg 83940  
55 cttgagaaag aatggagtt tttttttat gcactgacat ctctttttt tttttttgg 84000  
aagagctctc ttaggaatga atggtatgta aatacagtag gaatgtaatt atagattttc 84060  
ctgaccagt tcctaaataa tagatatcat ttcagaagtg cccaataacc tgacctttg 84120  
60 ctccaagcca tatcaaagca cacatctagt ctacttttca ctctcattcc tagccactat 84180  
gacaatacta ttcagataaa acttctagtc ctctacttat gtgactcata ccaacttgac 84240  
65 cttacgatag tgactggggg tgcatatcta ggttcatgct gtttgtccat tattatgggt 84300  
ttgtgagaaa aggcaaaatt tctaggtaaa gtgttatgag gacgaataat ccaccaggca 84360  
accaactgac cttttcattt gccatcttgt cacttcaaac agctctccag aacctgcagc 84420  
70 cagcacagac caaagtcagg tttgtctcct cttctgttga tgaacaaagg ttgattccat 84480  
atcgtggcta ttgtgaatag tggcagtaaa catggcagta ttgtatgaaa atatcacaga 84540

ES 2 762 919 T3

tagcccttaa atatgtgcaa ctatgatgat ctatcaaaat taaaaattaa aatttatttt 84600  
 5 taaaagttca gttagaaagc ttgtagttcc tggcaaacta ctacctttct cggcaaaaga 84660  
 atttgatata tcttaaataat tttctgccta atgctgatag attgtattta catattccat 84720  
 taatgcaata aataaaatta caccaaaaca tcagcattat ttatttccag gggcatctct 84780  
 10 caaataaat tcctcaaaa ttcacaaac caaaaccaat gtgaaattgt actcagggat 84840  
 gcaaagttag cccagtgaag catttgccca cttgtttggt attattgaag cacaattaga 84900  
 15 aaaatgtgca atgtatgcc aaaaattcta taataagggc caggcgcggt ggctcacacc 84960  
 tgtaatctca gcattttggg aggccaagggt gggcaaatca tgaggtcagg agatcgagac 85020  
 catctagct aacaccatga aaccagctt ttactaaaaa tacaanaaat tggcccagac 85080  
 20 gtggtggcgg gatcctgtag tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatggcatga 85140  
 acccaggagg cagagtttgc actgagccta ctctccagcc tgaacgacag agcgagacc 85200  
 catctcaaaa aaaaaacca taataagaac tttttaatat actatattat aatgtaaaaa 85260  
 25 gactagatgt caaacaatt aggtgatggg aaggaattga gggagaattt tagactaagc 85320  
 aattgagcag cacctgtttt tcaccacaaa tctgttacet gtattgtctca attgtgctga 85380  
 30 atccatattg ggtcctggtg gctatgtaat agtctctttc ttggataaat gtttgcctc 85440  
 tcttatggtt tactaatggt gtacagaaca gcattgaata gtggttattt cctatgactt 85500  
 cctagatata tctctcataa tcctgaatgt tttaaagatc attcttagat agagtacagc 85560  
 35 tagacacgaa ccatagtga aatcaggtag acaaaattta aaaggagtct taattgaagg 85620  
 tcattttatt gtcctcagta ttaatcttac ttaaaacaaa cctgtcactg agcagaactc 85680  
 40 aaaacaccag agccctttgc caaatgtgat tttttacaac aggagcgctg gcagttgaga 85740  
 ggagtattct gtcacacttg agagaattcg agtccctgaa gatttatatg aatgcttagc 85800  
 tattatcgaa ccatctcttc acagatgact tagtaaatgt ctgcctttgc atcagataat 85860  
 45 ggcttacaag ttaatctcct cttgtcctc gttacacaca tatacacctt cttcctaacc 85920  
 agctcataag gtgaaagaaa gactcagatt tctgactatg taattgataa tatcacacgg 85980  
 50 actgcctgct catcatctgc tagtcacatt ggcagagttg acagttttgg agacactgaa 86040  
 gacagtgcac atattaggaa ataagcagtt tcctgatata aattttcttg tagtttataa 86100  
 attacatagc atttattatt ccctcatatt ttataacatt taataataga actgacacat 86160  
 55 atattcattt taaactcaat tgtgtataat aactatcata gcaacccttc agtgcctaaa 86220  
 tatcaaatct tccattcctc ccatgaacat cttgaatata taggtactgt ggttagctcc 86280  
 60 aacaagcttt tggttagaat tcattgcact gatacataga cattgtttta aaggcaattt 86340  
 caaatcaaag ctgtcagctg tgaatcaagc acacctaaa aagtgcacaca tttgtcacta 86400  
 gattccagcc tctcaaatta ctgacacgca tcctttttat gtaaagatga cattgttctt 86460  
 65 tcctgatata ttgcatcct catgaatttc ttatagtcat agaattttta taaaccattt 86520  
 cagaatcgct gaaataaaca tcaatatttt taactttttc attctgtcaa aaatattgta 86580  
 70 tgcaagata ttgctgtaag tgtgtatacc tgtgcttaag agactagggc tgaagagaag 86640  
 taatcaaccg aaccactggt gtaaatgtgc gtcacatttt tagtgactag aaattgaaat 86700

ES 2 762 919 T3

aattccaaca aatttatgtg ctttgggctt gagaattcag actgccttag gctaagataa 86760  
aatcttttc ctggtactat ataccttctt ttattgaatg actacctggc tctttctatt 86820  
5 atatatgcag attttgtacc tctggtcac tttgtaaagtg gtcctaaaa gatatttgaa 86880  
gaataagtga ccagcaataa gaacaaatgt ctatacaaaa gcacccttta gttggatgta 86940  
attcactact ttgagttggt aataacctct aaggatgaca gtagctatta gttgaataaa 87000  
10 ccattatgtc tattattaga aactagata gtttataagt ccaaacaatg cataaaatac 87060  
ctatctcatg ttaccattgt ttaggttacc agataattgt tctgtccaat tattccactt 87120  
15 aatTTTTTgc ttgccatta gctaaatggc aagataaaaat ttgtcaaacg ggggggaatg 87180  
tattgaaaaat gctagacaac tacacttaa atgaaaacag gccaggcgcg gtggctcagg 87240  
cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gcggtggat cacctgaggc cgggagtca 87300  
20 agaccagctt gaccaacatg gagaaactcc atcttacta aaaatacaaa attagccggg 87360  
catggtggca catacctgta atcccaacta ctggggaggc tgaggcagaa gaatcgtttg 87420  
25 aaccaggag gcggtggttg cagtgagccg agattgtgcc actgtattct agcctaggca 87480  
acatgagcga aactccatct caaaaaaaaa aaaaaaaga aagaaaagaa aacaaatgca 87540  
taatttgcaa atattatTTT tatattgtat gttatctagg gcttctaaat gcattcttct 87600  
30 tataagccta ggTTTgcaat aacattcatt tagaattgag taattttaa tataatattt 87660  
tataaaataa aatataataa tttctcttaa ttctttgaaa atattaaatt aaaaggggg 87720  
35 tgcaaaactct gcattccaca tttccatccc aacatttaat tttagcaatt ttgtagtctg 87780  
cctaaaatgc aatccatcat ttactgttta gaaaataggg aatgtacaca aaggcctttc 87840  
agctttccct gaactccata aaaatctttt tgcttcttta ctgccccct ttgtcaggag 87900  
40 ttctgaggaa ctgTTTTTTA tcttaagtct cacaaagcat ttaggagaat atttaaactt 87960  
aaattctttt aaaacttatg ttcaggacaa agtaacattg tatgcattgg tgtcatatgt 88020  
45 atttaaattt tgaaattttt aatactggca aatgaggtt tcaattttaa tataaattat 88080  
ttaacaatct taaatcatta aatataattac ttaatatatt taatatactt aaacagtca 88140  
aattttcca tactaataat cataaaaaat cttaccaat ggtcatatag atatacttaa 88200  
50 tggagttttg ggggggtatt tttgtatatt aaaaaattca tatatttgcc ttacttagaa 88260  
gaactgatta aatgaaagta taatattaac aaacatattg ttattttata tttgcatttg 88320  
55 tgataattat atttgaaacg ttcaagattt tccaatgaat ttcttttgca tttgcgtatt 88380  
tgtgcctttt tattataaaa ataggtggct ttttagttcc actgcataag tttcaacata 88440  
ggctacaaa tagtgcattt ttttgaagtt aatcattata atcacaatt gaagttgcct 88500  
60 gagctccaat tggagtctaa atggatgact gaatcttatt attcgaacc cactgttgct 88560  
acacaatag gccacacaag agagtacaca agaccgtct gattcagcct cagtgcata 88620  
65 aatattttaa tggtttcggt ggaatctgga aatggagctc accacaggag atgcttcttc 88680  
ctttgactct cattattatt tcctttaca attaattaat aaaaacttag atgctaaatt 88740  
agcacttgat gaaaacttat atagccttga cttttgatt ctgtgagtga ataaaaatac 88800  
70 ttggagaaat aaaaatccta atcatgttca ggaataccca caaggtaaca agtacatttt 88860  
taaactttaa aaacatttat tattcatgat aaaacatggt gtgtgattta aatataaatt 88920

ES 2 762 919 T3

tttattattt gctttaactt atttccggat taaaaagtaa atgtttacct agctgttcta 88980  
 5 aatggtaatc ctcattgatta aaacagcaat ttgtcatatt tcagttacaa atgatctttt 89040  
 attattagtt atagaacata agtttcttca ttgactgagg cgatgtttca agtagataaa 89100  
 tctgttaaaa aaattgtggt catattctgt taaattctca taccaggcaa tttgtttgat 89160  
 10 attcaggaaa aacctagcca ctgacaaaa actctacctg ctttctcagt tgtatctctt 89220  
 tggacttaaa ggggactggg aaagttataa gatggttcat gatagtccat caacatccca 89280  
 15 agaacaaaaa cagatgttgt actgacagca tcatatgatc atatgcatgt aagagcacat 89340  
 tcatattgcc aatcagttg gaatttttca cggttgaaag ttaaataaaa tgcttagatg 89400  
 tatgagtcac cggagtaaaa gacaattaca gccagattta tggctgtgct aaaataaagc 89460  
 20 tagttagaaa acagaccaa ttccatgacg ataccaagtc tgactaatga ttcaccttaa 89520  
 atttccggagc aacatttacc ctcaactgtt tgtttatttg acaatgtgcc cttatccatt 89580  
 aagtaactag gaggaagggg aaagcactac gtgggtgagt gacaagacac tgacactgat 89640  
 25 ttgtgacttt ggataattcc tggatgctgt tatctgtttt ggcatagaga tggatctgta 89700  
 actgctaata attgccgact gtgaccatcc cagaggccat ttacttaacc caggtatttc 89760  
 30 agacctgaca gcccgaggat aaacacgatt tccctccatc actaacttca tctgcagggc 89820  
 ctaagcctcc ttcacagtct ctccagtgat ttattggcat ctccaagggt atctcacatg 89880  
 tgctgaagaa caaatctgct cactttcatc tgcttggttt tcccttttga aatctgctgc 89940  
 35 tttaaaatta ctaagggagg aatcatgcct gctgctaccc ttgccagtga ccttgagttt 90000  
 tgtgccttga ttgttccaat taccacaatc aaaacagaag cgtttgagct tactgcagtg 90060  
 40 ctctctctgt ggatgtcagg tctgactcag agagccaggc tggggaacag ccatttccac 90120  
 tcttgacct ctgaaaagg acttccatgt tccgtaaaca gactcccacc tctattttc 90180  
 ccccaagca aagcatcata aattagagag catgtaacgg gaaagaaaat ccattagcca 90240  
 45 tttgggttca gtcagacaag ccagctcatg gaaagtatt acaggaaggc cacatttcaa 90300  
 ttgagatcag gaggtgaaa ggggtccagct gtgtgatgag agagagaatg ttcgggaatg 90360  
 50 tggacacagag gtatccaagg cagaacaaac tcgtatatga aggctttaag ggtgtgcaaa 90420  
 tctagcatat tttatgacat aaaagagtcc tgattagcta gaatatgatg aatgtgagaa 90480  
 gaggtgaagg ctggagatag gaaaaattat tccagatctt ataagctata gtaagaaatt 90540  
 55 tgcatattat atatagactt gtgggaagcc atttgatttt gtaagaagga gattaacatt 90600  
 atcttattta tgttatttgt gatttataac ccaaagtgtg ccagatacaa acaaaccaaa 90660  
 60 aataataata ataataataa gaagaagaac aacaacagca atggaactgt ggtgatggtt 90720  
 ttggtcacia aatgcatata tatctatttt tcacaatgca aaaatatttc attatttcaa 90780  
 attttaacat aatgtgggt atgcatgagc ttacaaatct tgaagtatt tggggaatat 90840  
 65 tggtagcat ggtttttatt gcatggtcac aacttactaa tgggaaacat ctgaatacct 90900  
 attgagttaa tgcatgcaca tttttatttt cctggaatac tgagaaaaag gttgctacat 90960  
 70 aatgtcttga tagcttctaa gtcattgctc aaaagtgaat gtggaatctg ctaatcggaa 91020  
 tggactcaga ttcagccaag ttctcaaaaa catttgcttt catagatgtc ttcaagaaac 91080



ES 2 762 919 T3

aaggagtctt gaatttaaat tgtgaagtgt ctatcttaga atagagagat ttaaaatctg 91140  
actgtatctt gtttaaaaaa gcctatataa ctgtattata taaaattatt tatactacag 91200  
5 ttaaaaaaag aatcccatcc tttttgtgcc taaataagtg cctgcttcta gcatgaaaac 91260  
tatttgttga gggccttag atcctcagag catgctgtga aagtaggtac aattgttctt 91320  
tctatataag cctcttaaga taacagataa ttgccagaaa tacagcacac agtacaaaat 91380  
10 taccttgttt tacttttgcc acaaaaaaca atttcttttg gctttgagca ataaagtcca 91440  
atgatttttt tcctttcaaa atatcttctt ccctctccat aagttttata tttattcacg 91500  
15 aaggaatatt ccaatatcgg atgtttttgt ctgtgtctct tcctggaaca aatgttaatt 91560  
aatctctttg ggtttctatg tcaagtggag ggggtgggat tggggacagg tgatagttgt 91620  
ctagggagtt aacttcatct ctataggaga gtggatagac gctgtatacg aaaagctctt 91680  
20 gaaaagggaa atacagcagc cacttctca gggcttccat ggtggtcaga ctccttgatt 91740  
gctttagatt aactctggct tttgtccttc ggaggccacc agattgggtg gatagacatt 91800  
25 gtccttgctg ttcttttgac ctacctactt gtacttttagg ggaaaaaaat gcctgtaata 91860  
ggttaaatgc tttctcaaag atcaccaaag tatataacac atggcaaata gacagagaaa 91920  
tgagacagta taatcagtat aatttataaa agtaccttac agcaggatcc catgggatat 91980  
30 gggttttttt taaaaaaat ctacctaata ttttcattga actcctattc aggattcatt 92040  
atattgaata tggctcagag acctggaaaa ttgtttccac ctttttaatt tattcaccat 92100  
35 catttatgga agttttcaag gacgtttact tacctacctc agttaacaga ttgtactact 92160  
tgggaagtct ataaatatga gcttaaagca ttttctgagt tttaaaataa ttttagattgt 92220  
gtagaatggt aaaactaaaa gaggaaaaaa ttattcagtt cctcagttga acctagcaat 92280  
40 ttatcttttc acagtgtgct caagtatagt ttttgaaaag taaagaagat ggtttttata 92340  
caaacataaa cacatttcaa agattttatt caactaatta attagtagtg gagccaataa 92400  
45 gctgtaaga ctggtttaaa ggaatatctg aggaataaag atttatagaa acagtcaaag 92460  
aaattctaaa gagaattgac taatagatat aaatctagta aatatttgat taataatagc 92520  
agtaacctat ggaattatgt tttctactga gcataaatga gcatgaatct ctttgggttt 92580  
50 gtatgtcaag tggaaaggtg gggattgggg acaagtgata gttgtcaagg gagttaactt 92640  
catctctata ggagagtgga tagatgctgt ataagaaaag ctcttgaaaa gggaaataaa 92700  
55 gcagccactg cacatctgca catataacct gtagatctgg gggctctaat aaaaaagtta 92760  
atggcaatgt caaaatctgg tgttttatct tagataactt catagtcatt gattgagccc 92820  
cttaaaaata acatttaaag gacatgtagt cattctggtt ctttattgcc aagttttcag 92880  
60 caatttttct catgagaatg agtgctaaga aacttttggg ggagcgtggg ggctcaagcc 92940  
tgagctcttg cactttggga cgccaaggct ggccaattac ttgagatcag tagtttgaga 93000  
65 ccaccctggc caacatggtg aaacctgtc tctactaaaa atacaaaaaa aaaaaaagt 93060  
gggatgtggt ggcatgcgcc tgtaatcctg gctactctgg aggctgaggc acgagagtca 93120  
cttgaacccg ggaggcagag gttgagtgga gccgagatcc tgccactgca ctccagcctg 93180  
70 ggctacagag ggagactcca tctcaaaca acaacaacac aaaaaagaa cttttaaaat 93240  
ataacaatag agacattaca taggccaca aaaccacctc caaaaaagca ttctatcacc 93300

ES 2 762 919 T3

tgcaagaaag catatatata tatctgcttt tgtgtatata tatatatata tatatatctg 93360  
 5 cttttgtgta tatatatata cacacacaca cacacatatg tgtgatatca gcatgtgtat 93420  
 ttacacatat attttgtgca tgtatatttt taactaaaaa tgtgctagga gttagatatg 93480  
 aactgatttt ggaggagggtg atatgctgta gagagagaga atgggagaat agcagtatta 93540  
 10 taatctctct ccattgtatt cagttttttt ctttgtctga atttttaata gaagtcagcc 93600  
 agaagatggt agtttctggg aaatgtgttg agatttacag tcaaatccag agagaactag 93660  
 15 aggcttatga gtaaataagt aaaggttatg cagagaaagt attccttttc ctgtgtaaac 93720  
 ttgaatattg gccaggcgcg gtggacacct gtaatccagc actttgggag gccaaggcgg 93780  
 gtggatcgac tgaggtcagg agttcatgac cagcctgtcc aacatggtga aaccattctt 93840  
 20 ctacaaaaa taaaaaatt agtgggtgtg gtggcaggat cctgtaatcc cagctactac 93900  
 ggaggctgag gcaggagaat tgctttaacc taggaggcgg aggttgagcag gagctgagac 93960  
 25 agcgccattg cactatagct acggcgataa gagtgagact tcatctaaaa aaaaaaaga 94020  
 aaagaaaacc ttgaatattt cttgtacttg tgttcaaatc atacagttat gaaagtttac 94080  
 ccctagctgt tacacttaaa atgtacttct gaaatataca gagagatgat acagactatt 94140  
 30 aatgagttcc actaaacttt taatggttta gaaaatacaa atattttctt atttttctgg 94200  
 aattccagcc attaattgtaa aacattgggt tcaacataaa taacacactg gcatgcacat 94260  
 35 atgcctaagc atgggcccc acacatacag acattctgaa agaccacttt ttaaaaatat 94320  
 tcagtaccgt atattgtgca ttccttcttt atccacatac ttaagctgct gcaagcatcc 94380  
 cattgataac accagtaata aaagatggga ccatcagtaa tgagatttga aagccccttt 94440  
 40 tgcaagaaag taaggactag aaggtggaaa tcaactctgtc ttagagtcac atggattggg 94500  
 gctttgctag aagtgtgtgc tctcagggaa agctgccttt ttattttctc cagagaaaag 94560  
 45 ctttttgtc agtaaaagaa gatgtatcat ccaatgcata tgtaaaattc taaacagcag 94620  
 ataaaacaac attcactatt aatctctgca aaagaagata tattgaaaa atcctcaagt 94680  
 gtccctcttt gggtttcttt gttatatatt aaagcagtta tctttagatg catgagaatc 94740  
 50 acctgaagac cttattttta aaattcagat tcctgtcagt tcaactccaa agattccgat 94800  
 tcagtagtta agagacaaag cctaggaatg tgaatttaca atcaacacct caggtgatag 94860  
 55 ccatgcatgt tcttaatgct ctactactat ctatgcataa aaggaagata aagttttaa 94920  
 aacttgaaat gtggtataac agtttagtat tgaataatat acatttttac ttattgtaac 94980  
 aaattatgat atctacttgg ggcaacagta tcttttattt tggatctgaa tcctaatttt 95040  
 60 ggctaggtat cactgagggg ttcttagtct aaaacaatta aatggagtta gtggtttttt 95100  
 ttagtaactc ttgattttct gtttttttcc attggcatct tacaaaattt attcattcat 95160  
 65 ttttcccttt ttcacttggc attatttggt agacagtggg caaaagaact atagaaagta 95220  
 gagaagcatg tgatgtgtc ctgctcttag attctcgcaa ctcaggagag gacattcgct 95280  
 tacaccaatc atctcaaac atggcagttt atgctgaact cagtccaatg ggagagcatt 95340  
 70 tgactgagca catagggaga gaagttagct ctgttgaagg ataatacaac aagaattctt 95400  
 aggaaaggta cagtattca ttgaatattt gctcggcact tactaggtgc atatgtcac 95460

ES 2 762 919 T3

taagatctaa ggatgggctg atgaagaacc cagggtccctt ttcttctagt ggacatgcag 95520  
 actggcctaa aaaaaaaaaag gtaactggaa aatggataag gaaactgagt cactcggttt 95580  
 5 atttattatc actcggttta ttgcttttg ttgtatttt cattttgaca cagcacagtg 95640  
 tcactctaac gcatcctcca aagtgaagga tggggtgat aacactttag ttggcatttc 95700  
 tgtagccagg agccaggatc tttctcccat aattgcatta acctgggaag gcaccctcta 95760  
 10 ggtagatttg tatagcacc tggttaatca attatcagtt tacttcttgt ctactaagc 95820  
 tttaacact tacatttatg aagcagtga aatataactt tagcatcttg atcacagcaa 95880  
 15 gcacctgatt tgtatTTTTT tattagctca agtgaatca gatcagagaa gtacattaca 95940  
 ggtcataaaa tatgtgcaaa tttcataatg acctcctttt aaaatgtgca aaaataagat 96000  
 tgttaaggca cattccagag ccttgggggg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 96060  
 20 cgtgtgtgtg tgtgctgtc ttttgagaat atctgtatat cagaaaattt ggctgagaag 96120  
 caatcttctt cttagtgggt ctttttctt tttgaaaata aagtactaaa aatacttaaa 96180  
 25 gatgcagaac agcaacctgt tcccagtgag actctcgttt aattaatgtg gtgatctata 96240  
 tagagaaaag ggacaattgc aaaagtccct caataattat ctaaccacag tctttaggta 96300  
 attacagcag aaagattttc aagacacaaa acaccctgga aaatttgacc tcttattttg 96360  
 30 attcaggcct ttcatttctt aaatattttc tttaatgttg atgtttatgc ttgacaagggt 96420  
 cagcctaag cagatgaat ccctggaact caaacattg ctgaattcac agttgaagga 96480  
 35 ttttaataa atataccagc ttttaaaaat cctacagtga gaataacagg actgaataaa 96540  
 aaaattaaga aatgctcagg tagaaataa tagagaaatt tagaaaaaaa ataaaacgta 96600  
 ttcaaaaata gtattaagca ttggcaaaga aaaaatagta gcagacaatt acatgttcca 96660  
 40 tttgtaaaga tgattattaa ttagtggctt tgcaaacat tggagaaaat ttgctgaacc 96720  
 atcacattca taaatattaa aaccacccat tagtgaaaat ctttttacta aacttcacaa 96780  
 45 ctgatagtca aataatgtt agtttttctc cattgcaata aaaaataaag gcttttgcct 96840  
 tcagatcagt ctctgggcct tattaattca gtcagccaga agccacatgg aaatattttg 96900  
 ttttgttaa agccagctg ccctcatgat cttttaaaat cttttaaaaa tcttccatca 96960  
 50 gccctctccc tgacttgaat tatggcagtg ctttctaac tggtaaactc aatctccttg 97020  
 gtgtgcctca agatagagta cataaacct cttagaaat tgagctctca attctaaatt 97080  
 55 gcaactctca tgagagcaag caagaatgct ttgctttgta ttaagtggc acaatattaa 97140  
 atataacat agacagcact gtattttcta aacaccttat tttcttttaa tgactgacat 97200  
 aaattagatc ataagtatac aaatgcata ctgttgatt tttcagcacc atgtgttttt 97260  
 60 ttttctttt tctgagttat tttctgctt tcggcagcct tttctctcag gtgccttggtg 97320  
 atccacagtg gtgtgtgttc aactaacca aagcaatagt cttacctgcc agaaatagct 97380  
 65 gtgacattta aagagaggc caggggaagg cacagtgctt aacatccaag tctgaagagc 97440  
 taatagtga attggggcat cagctacaga gagatttagg ggaagtaaca ggcaggttaa 97500  
 atattttatg gaaatgatt ctgttctgta tatgattgca attaacacat gtcaatctgt 97560  
 70 ttcattaatt tgttaactca tctattatgc tatgcatga agaaaataaa attggagttc 97620  
 tttatttttt tgagatggag tctcactctc ttgccaggc tggagtgcag tggcaggatc 97680

ES 2 762 919 T3

tcagctcaact gcaatctcca ccaccaggt tcaagcgatt cttctgcctc agccacactga 97740  
 5 gtaactggga ctacaggtgc gtgcaacat gcctggctaa tttttgtatt tttagtagag 97800  
 atggggtttc accatgtggg ccaggctggt cccaaactcc tgacctcaag tgatccgcct 97860  
 gtcttgccct cccaaggtgc tgggattaca ggcgtgagcc accgcgcccc gccacaaaac 97920  
 10 tgaagtctta agcttcagtt tagatgctca ctaaatgctt gttttgcaat acctgactgt 97980  
 aactggcagg aatatgtttt gaaagtcctc attttccagg tatgcagatg aaatataggg 98040  
 15 gcattatcta ctatgtcaaa ttataatgat ttatcagtggt cacatgaaag tcgcctcaca 98100  
 tttcttaatc agtgatatac cattatgtca tgccaccttt taatgtaata tgtttacatc 98160  
 tttctttaga tgtaagcatt catttagttc atcacggtgg ctttcacact tactccaaga 98220  
 20 acgctatgag ttcctttgat gtgctcaagt ctcctgcccc agggagaaaag ggagtggatga 98280  
 gcaggaatcg ctttaactta ttacacaga tttttcttt tccatttatt ttaaaggaat 98340  
 25 ttttttaac ttaatgagta tgcaagtacg gtggtgatga tgatgatact aaggtttaaa 98400  
 tgattagata gtcaaatctg ggctggaatt gtaatactgt tttgactttt aatcttagag 98460  
 aagctccagt ctgcttattt tctgggcata aacacatgag aacaataaca cagttctggt 98520  
 30 atctgaatgt tggtatattt tgtttgaac attcagtgac tttcaaatat tgtatttggc 98580  
 taagaaaatt caacagagtc agacattctc ttccaggtta aatttggatga gtctgctagg 98640  
 35 aaaataaatt ttgtgactg gtcattctga tctagtggac gttctaataa aagcaccttt 98700  
 gtgctgccta cgtcttcaact ttaaagataa gatactggg tactcgacac caaattatag 98760  
 tttgagatct caaaaatggg atagggaaac cacagctcaa aaacaaaat actagcactg 98820  
 40 gaaaagatag aactagtga gatgaatcat tctctagact ttaaattcag agatatcaaa 98880  
 attaagaaaa agtaggagga ataaaaaag agggtaagca aaacaatata agtttgtata 98940  
 45 gcaagagggg ataaagcaaa tacaatattt ttcagaaaaa ttaaataaaa atagatttac 99000  
 ataacattgt ttttaacttc aaagatcaaa tttcaatttt catctcattt taaaacccat 99060  
 atgcacagtc tcctttatat acatcagttg ggtgtcaaag tgactttttt cttgtttcca 99120  
 50 aatacagtta tttttaaact ttaattgtat gatttaggaa tttgaaagca agccagttg 99180  
 cacacacata tgttattata tgtgtgcttt agacttggtt tttagttaat gtaacatgac 99240  
 55 agggccacct gagttatttg tttacaaact agctggaag ccaccctgga ggagaaacct 99300  
 ggcaacaaaa tggctgcag ctttgttatt gttatctata ggattggatg ccattattgc 99360  
 tgtaaaatag ttcacaagaa ctcaagtctat gggaaagact caaaaattct ttgcctgtta 99420  
 60 aagaaaaatc aggatattgg actggttagt ttaactaaaa agtgatgata ctcagattct 99480  
 gcttgattc actgcttctc agcagttggt ttgtttcttt ctaattgata ttttattttt 99540  
 65 cagagaacc attataaaac tcttcttctt cccttaaaat cacaaccaca caacagcaat 99600  
 taaaacatgc tttgacgtaa gactgatatg gttttaaacc cagcttgact atcgaatttt 99660  
 ttactttagg caaaacacct ctgacattta tgtcttatcg tcagtaaaaa ggggtgatta 99720  
 70 acagttttac aagattattc aataaataaa tataaattcc tccttttctt tcctttcctt 99780  
 tcttcatctt cagcatctgc atgccataag ctcattttag ttctctggac tcatgttaac 99840

ES 2 762 919 T3

atgtcccacc tttcccaaat taaacatcat ctctgttatt ggctccattc ttttcctctc 99900  
 atttgagaca attctttatc aaccaacacc ctctctgctc tgtattgtga aactctgctc 99960  
 5 ctactacatt aacagtctct tggtttcttt aaaaagaaga caaaacaatt aaagaacaga 100020  
 agcaaaaaat ctactcaaat cccaattgt taccctcaaa attaattgtc ccaccctag 100080  
 ctttctcatt gcacaactct ttgtcaaaat gttttctacc atcacagcct tcaatgatct 100140  
 10 ttctggttcc tttatctcct gaagtctgac ttctacctc atcttttct ggactattca 100200  
 acacacttg agaaaaaca tacttttggt aacagggtat gcatccctga agcataaaat 100260  
 15 acatagtact gaaagtgcac atgtgtgggt cttcccattt tttttacagc acttgaaact 100320  
 gacaagtagt agtaccaatt acttagtaaa agacctttt catttcattt ctgaaatatt 100380  
 gttattttcc tttttcatct tccatctctg actacacctc caattttacc tctttgctgc 100440  
 20 cttccttct aagaaagttc ttcatgcaat gccatcttgt ttttcttcac ttgcctcttt 100500  
 ttctcacttt aattttatga actctgatga cttacctctg tagtgtaact actcaaaata 100560  
 25 tgtatttctg aagtctcaac tccaatctca tttttcaac ttatatttat ggaggcatct 100620  
 cagactcaac ctacctaaaa aatggcttat ctgccctaaa atctactttg ttttttttt 100680  
 ctctactgct aataattatc ttcttagttg gtcaagctca aaacctaatc atttttactc 100740  
 30 cttgtccctg tgtcagctgt ccacattcaa gcagcgtatc atttctgcac atttttcaag 100800  
 caagtcagta actgcctttt gtttgggact gtcttttcat atagtgaaca gccttgggag 100860  
 35 atagaaatca tttctccttc taaaacaaaa ggcaggtgtg cttgcagcct tggatagagg 100920  
 tagtgctct ttctaaagca aaggacatc tttactggcc attataaaat atccatgttt 100980  
 cctgagctct gcgttcctct tttctaagc aacctactga gcatgtaggt gtcacctgag 101040  
 40 cttttctgtg ggaattgcgg cttgaggaat cagtgcaaga aatcatgat actcttgcta 101100  
 atgctattaa tgtgagtagt aaagttaatt gtctctgacc cagcactatt gtgtctttgc 101160  
 45 ccagcactca aaagactggc aggcttgcaa gtaggacaaa atgtagatt tttcacagtt 101220  
 cttctgctta taagtacttg ttaaaaccaa ttaaaacaca actttagatt tgcacctata 101280  
 atttttagc atttgcttct tatctatgtc actaggatgt gcttagtgac agacctatct 101340  
 50 atcatctatt actcaagttt ttggctgtat tcctaggcaa cagagagaag gggacaacac 101400  
 aagaggacct gtgcacagtt tgagaaaggc aaaacaccga gcttaattgc agacttgaat 101460  
 55 gtagctagca aacgaagtaa ggcaaaaggc tccttttttt tttttttaga tggagtctca 101520  
 ctctgtcgcc agtctggagt gcagtggtgc tgtctcggt cactgcaacc tccgcctcct 101580  
 gggttccagc gattcttctg cctcagcctc ccgagtagct gggactacag gcatgtgcca 101640  
 60 ccatgccag ctaacttttg ttttttagt agagacggag tttcaccacg ttggccagga 101700  
 tggctcaat ctcttgacct tgtgatccgc ccattcggcc tcccaaagtg ctgagattat 101760  
 65 aggtgtgagc ctccgttccc ggcaaaagt ttccattttt taaatagttg ggtttttagt 101820  
 ttcgattctt tcaaaaaaa ggttttctta aaaaaataa attagcaata agatgaaata 101880  
 taacaacaat ataactttat taagacaata tatgatatac atttatcaa atacttatat 101940  
 70 tttcaaaagt gcttaaaata atctagcaca tagtagatgc tcagtaaata tttgatatta 102000  
 tgactgtgca tgggtcatta taggctactt tatgtatata atttcattta gtacaacatc 102060

ES 2 762 919 T3

actctgaaaa atgttttatt gttaccgttt ttcagttgaa acatttacgt tgctcaagat 102120  
 5 ctactggta ccatctacta ttaggtcagt ctgccaccaa atctcatgct cttaaagcc 102180  
 ctttttctcc tgagcttcca acaaatagtg tactgtatat aattgttgaa gggaggggac 102240  
 tgtgagacaa aatatttaga gtgaatgtgt agccacaatt tcagttcctc aacaaagtga 102300  
 10 taaaattagg aatcatcctc aatataatatt cttccaacac acacacacac atacacacac 102360  
 acacacacac aaataccaca agcccacttg aatgcacccc acctacacat tgcaaccata 102420  
 15 gagacaattg cagcattaaa tacagaatat tctgtgtgtt gtttgtttgt tctcccttg 102480  
 ctacaaaaat cagaatttct actcaataaa cagcaaaggg agatacaaat gaaccaaatt 102540  
 aaagaaggaa aaaatgttga aaaaattata tacagaacta tgtattgatt tattgagagt 102600  
 20 tcagtaatgt aatccagaaa taatggatgc cttaaaagta attaaaagaa tgcaataaaa 102660  
 catttagtgc caattaaaga aaaagaata caacattaga caaaataaaa gatattcatt 102720  
 25 tgatgcaatg aggaaataat cttttattcc tctttaaatt ctctgtggaa taaggcatgg 102780  
 ttataataaa ataacatct gccccatgga cttaatggat cgttatattt tattgcgata 102840  
 atcataatga aattgttggg agggattagt atctctagt taatgctaag aaagataaag 102900  
 30 cctgtgcca ggcaaaagct ttcttggtg gtcaaaagg tgaagacat ttcaactat 102960  
 tctaaaacaa acaacaagc aaacaacaa aaaacataca atgtcttgc cacatattta 103020  
 35 ggaacaaaa tgaacaattt atttctgaca acctcatagt ctttgttctg tcagaacaat 103080  
 aatggaaagg tctaaaccag aaaatgctat gcattgaatt tataataaac tttttttcc 103140  
 tgtaacaaaa aattgataaa cttgatattt gcagatttaa tgattatgtg tttaaaaaa 103200  
 40 atctggtttt tgcccttgca aaaaatcata tatatacaca tagatatgta tgtgtgtgtg 103260  
 tgcatagtat atatatatgt atatacatat atatacacac atttatatat ataaacattt 103320  
 45 cctttaaact cctattttat tccaataaaa atattggtat tagagatagt tctgatattt 103380  
 catcatgaat agttaaactt gcatttgga aggattaatt tttttgaaac gtaattttac 103440  
 cttaataagt agcccagcgt aatattttag taattacaca gattttttt tcaagacatt 103500  
 50 tgacaactaa tattgcataa tagttaagag tgtgggctt ggagccagac ttcctatctc 103560  
 tgttcattca ctgataaaat ggagacagta gtaacttct caaagagttg ttttttaaga 103620  
 55 tcaaataatg catataaac tcttgaatg gtaccaaata cagagtaagc accaaataaa 103680  
 cattaactgt tattgttatt ccatgtccga ataacacaga aaagtaagaa ttttaattat 103740  
 tcatttgaat gacctttta ggatacact agcccattat ctttctgat aatcttgtaa 103800  
 60 gatgattcct ttttatctc cgatctgttg aggcattgat agaggtttc agagaaaaca 103860  
 ttttctagg aactgaaaga aagtagcaac acaaaactgt gacaaaactt aacaatgaga 103920  
 65 gaatttaca gatagaataa ttgcaactcc ttttgaatc aaccactatg gtcctctggc 103980  
 tgggatagct aagcaagat attccagcct gaaggttgag atctacttga agagtttct 104040  
 atccagattg tgaggcccc tcaaacttca cttagtatct gtttctatta gtatggaac 104100  
 70 ttctggaacc ttgtgtatc acattcactt gactacttta ttcctgctct agctatctta 104160  
 aagcctttct taatctttta tcttttagag aagatacttc taggttttaa atccaccgat 104220

ES 2 762 919 T3

cttgaagcta ttgccttcac tctctgcttc agagcccatc cttttgtata tgagtagttt 104280  
 gttttgccta aagtactttc tcccagtcag attttaagtc cagtttctca tctgtttttg 104340  
 5 agagcaaaact cctgggcctt ggctcactaa catcttgaca gcataatttct tctttcctat 104400  
 gggctttttca gcattccctg ggtttttcta aaatatgaaa gcagactcctt tatctcttac 104460  
 tttgtcaaag cctaccctcc cactgattt ctcacccagt tgctagtttt aagacctgcc 104520  
 10 tctggccggg cgcagtggtt cacgcctgta atcccagcac tttgggaggc caaggtaggt 104580  
 ggatcacgag gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc ctgtctctac 104640  
 15 taaaattaca aaaaaattag ccaggcgtgg tggtagcgc ctgtagtccc agctactcgg 104700  
 gaggctgaag caggagaatg gcgtgatccc gtgaggcaga gcttgacagtg agctgagatc 104760  
 gcgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa 104820  
 20 aaaaaaaaaa aaaaaagacc tgcctccaaa tatcattgta tttgcaaaa tgaaatgact 104880  
 tattgattct gagctcagca caagacaaa ctttctcag cttgacccat cttcacatcg 104940  
 25 ttaatgtctt attcagtcac tacccaaggg gctgacctc aagattctaa tccatgaaag 105000  
 cttaaaatag taaacaaatt tgaatatagt ttaacataca taataaattt tttttctaga 105060  
 agaggaggat cagcccttag acatgaaaag taaaaatagt ttattcccag atttcccttt 105120  
 30 gtgcattagt atattcaacc gagtctatcc aagtaacagg acaaaaaaag ctggcagttg 105180  
 ttgctgcgct gtgaagtctt attaggtgag tcagctaatt atatggcact accataaata 105240  
 35 cagcaggcac tgccctgctt gttaggcttg ccaaggaaaa taaggattta aagcagcata 105300  
 ctacctcttt gctatataat gacattttct tcttaaaaat gattttgcac caattcctga 105360  
 tttatccacc aattattttt taatttatgg ttgaatgtat ttaaacctga attcagagat 105420  
 40 aaaactagta aatagctccc caaaataacc ccaaataat ttaatatatt agctttactc 105480  
 tctcctccac tgccaaacct ttaaaaactg aaataaattg tttttatttc atcttttctc 105540  
 45 tttttctctc tctctaaggt gattgccaag actaaagaaa cagctagaag ggcaaaagac 105600  
 aagaaaatca gtaagatagt aacagattat ccaaagtaga gcacggctca ggtgcagttg 105660  
 ctcatgcctg taatcccagc actttcggag gctgacgcag gaggatcact tgagtccagg 105720  
 50 agtttgagac cagcctgggc aacataatga aacttcatct ctataaaaaa aaaaaattta 105780  
 aatagccgag catggtggtg taagcctata gtcccagcta tttgggaggc tgaggctgga 105840  
 55 ggatcacttg ggcccaggag ttggagacta cagtgcgcta tgattgtatc actgcattac 105900  
 agcctgggca atagggcaag accctgcctc taaacaaaag ataaacaaag tagagcataa 105960  
 atggcttcta aatatatggt atttatgtgt aagactgggt tctctaaagg tatkattta 106020  
 60 ttaaaataga tttgcattct caatctgtag gtatggatta tgtataatgt atttaagata 106080  
 tgacttacag cgttcaccaa tgtgactatt cccaagtgat ccagatggct gatgacatag 106140  
 65 taatttgtag atttgctgag acctgatctg agtaggtatg taacataact gagggagagc 106200  
 aagtccattt gccgaaagaa agcctagcat atgaccagg agccacatct tcaactcagcc 106260  
 ttgttgctag gtttggtcta gcataataa tagcatagca tgtataattt atgacaaaaa 106320  
 70 attatacttt gcacttttta attagaacat tcaaaatgat ctcaggaagt ggcaccagag 106380  
 atcatcagtg gtctactgta cttcgtgtgt atgtgtctgt gagtatgtat gtgtttgtgt 106440

ES 2 762 919 T3

gtgttcccac attctaaggc atgtccttta caggtagta gaaaatggtg atagaaaatt 106500  
 5 atagatttca acatctaaaa cacagtaggt cactacattg ttaaaacttg gaatttttta 106560  
 tcttgttgta aagtcaggcc aaccaaacct aaaatactgc tacattgaaa tagtgcaaaa 106620  
 tattcaaaat actatagtta tagatttggg agtaggactg taccagacct gtcactctat 106680  
 10 acaagactta tgccttgccc tttcacttac ctgttccctt ttacatctat cttactagat 106740  
 gtaatgctat aaattatatt tctaataatata tataatttat catgtattat aatgtatcaa 106800  
 15 atattacaaa ttatgttgca actcccctta ccttctgtct gcatattgcc tcagaaagaa 106860  
 cagatggatc caacagactt caaccacagg cccttagtga caaatagctc ttaatgctgg 106920  
 gcttgccact ttgatgcatt tctaaagtta tagaatgtta aatgcaccaa gtcctttggg 106980  
 20 cattttattt ctaccttaga tctaagccat aactatactt tcccaaaaat taaagtttga 107040  
 attttaactt aaccatataat aattggaaaa ggaggttggg ttcgttaagt gtaattttat 107100  
 25 catgctttat tatcctttgg gcattggata cagcagaaca tgccaatttc tatggcttct 107160  
 catgtgacag aatatactta ctaggatgca attaaatact cctcagagta tgtaacaat 107220  
 aatgtaatc attacattat ttttatattg ttctttctta tgcataatag taagactgaa 107280  
 30 aatatagtgt tatttctgaa atatgcatat tgttttgctt ttgatgatta aataacattg 107340  
 tccaaagttt taggtttttt gaaatcttat attttttaac aaaatatcta gcctttccaa 107400  
 35 aacaagacct caataattcg ttaagacc agagtgttc ctctccacat agatctctta 107460  
 aaaaggcaga ggatttatga cctcaagaga aatcagagta tccaaagttt gctttaattc 107520  
 aatgttttaa aaataaaatt ccttagattt tatcaaaaat tgagattagt ttgattttga 107580  
 40 atcagatgcc ctttgcctcc caccccaaaa tggcattatg agcagactag gaattgataa 107640  
 tagaaaattg aacatatgaa atatatcttt accttgctt ttaacaagggt attcatgtct 107700  
 45 atcgccttca tttttaagtg catcaataaa atacatggta attctcttag tgaatatac 107760  
 tatctacact atgtacacac tcccctgtct gaggtagaga agtagagaat attcacattt 107820  
 ttgaaacgct tatgctattt ttatttaaata acgagttctg ggcttgattt cattttggaa 107880  
 50 cacgggtgtg tgcttaagtt gaacctttt ttcctcttaa gtcaaagttc ttttttagtt 107940  
 tcttctttta tctttttggc tactatctct ctccttcac ctcctggtgt gagttgttga 108000  
 55 gtgaaggat taattccatt atttgaggct aagtacatt gttcaataat gcagcaaac 108060  
 aatggttcta cccaaaatat cttcaagtgt aaaagcagtg ggcaaaagag aaagtgcgct 108120  
 tctgctgctt tgaatgttta aggctgtgaa agttgatcac acaaattggg tcattcttgt 108180  
 60 tataccaac taaaacaatc aagaagcctg ggaggaaaag cattcaagaa acatcacatt 108240  
 gctccaaaag tgtaattttc tacaagtccg catgctgagg ctgcctgttg taacctggga 108300  
 65 ccaatttttt ctgtaactgc tgaaaaaact tgctgcagct ctaggactaa ttttgccac 108360  
 cactgtcact caccaattga agcttactag ctcccagaa ctttctagt gccaatgaac 108420  
 tttctcaaag agcagcgtgt atcatttctc tttttcagaa cacctcaac ctcctcttgg 108480  
 70 ttctttgggt ataccaaaga ccaaccagcc ttgaatttca atttttctc ccacataaaa 108540  
 gttttaattt agaaatgtat ctctacattt ctaactttga caaagcatag ataccagata 108600



ES 2 762 919 T3

attgatgaaa ccttgctatt ttaacgatca ccatggatta cttcccagtg tcttcagata 108660  
 accctcaaca tttgccaaca tttgatggac ttcaaaatga gcatatcttt tttaaaaaaa 108720  
 5 attattcaca ctgacagcaa gtacattggg atactctata ttaaattata ccacagggtt 108780  
 tacaacaat tggatgatgc gggcagtggt ttccaaggaa cataactaac aagacactca 108840  
 caaggcccta caaacctgca tttttaacaa gggccctaga tgattctaga agagtgtggg 108900  
 10 ttggaaagca atttttgcct ttattatgtg tcattttaaa tatatttaa attaaagtta 108960  
 taagtcatag aattgaataa agataatctt cttacagaaa gtattactag gtatctaaat 109020  
 15 acaatatggg tcaaacagg aaatttaaaa agattatgta aattctgtag ttgtattcct 109080  
 aaagacagta gctgaaattt tttcctactt ctccttgtat cacttcctt ttccttact 109140  
 ttcacttccc tggaattgta cttccaata agctattagc agtgaaggaa gcttcgtctc 109200  
 20 atgatctggt ttatagagca cttcagctgg gacgagtacg aatgataat cagttatata 109260  
 agctattcaa ccctacagg ttatttaaaa agaactgaa taagcttttt agggagaaa 109320  
 25 aggtcagctt cagccatttc tgtttcctaa tatagctttt aagcttttcc ttattagcaa 109380  
 tgagggtcat tccattgtaa ttttttgata accatttttc tttctgtgtg tcaaatgcag 109440  
 atataagata ctgaactgag tctatttcac tgttcgtaaa acaatcccat ttgaaaaaaaa 109500  
 30 aaagtctaca gctattccag ggatagggcc tagtagagag agaataaaag gtattttctt 109560  
 actatgtctc tatatctac cctgtaggtt ctcttattaa gcatacaggc atataccaaa 109620  
 35 atccagacgt ttttctcatt tttttattg ccctaacata ttctgggtta atataatata 109680  
 ataataaaaa tttgagaaaa aattgatatt ttcaaaagtg tttaacattt gttatattgg 109740  
 tagttttttt tcttgtttgt ggtaaaaata aatagaaggg gcacttcaca cttcaagta 109800  
 40 tgattatatt ttgaaaaca gtcataaata ctcaaaaat gcaaatttta atgttctttt 109860  
 tttgttacag ccaaactata ttaggcacag ttgtaaattg gagttgaaat ttaatatctt 109920  
 45 tttatagata acaatgtttt tagaaatagg tttatgaaac agtaaataa caggtatagg 109980  
 gataaaattg tgtctgatgg tcatatgaag tgtttgtgtt tatattctcc ttggaatagc 110040  
 tgccaaatat ttttagtatg ttaaaatcta cgaatgtgat agagtcaaca aatttagatc 110100  
 50 acatattcag aaaaacatag ttagagaact aactattgaa atgagcatac agcagtcttc 110160  
 ctttatctac agggatacat tctgaaacc ccactaggac acctgaaatt gcggatagta 110220  
 55 gcaaacccta catatactgt tttttccaat gcttatgtac ctatgaaaaa gtttaattta 110280  
 taaactaggc acagtaagag attaacaaca ataactaata acaaaagaga acaattataa 110340  
 taatatactg taataaaagt tatgtgggta tggctctgct ttctctttcc ctctctctct 110400  
 60 gtctctaaat atcttagtat tttgggggtg caattggtgg tgggcaactg aaaccatgga 110460  
 aaacaaaacc acggataaaa ggagactact gtatatactt tttaaaactg atgaaatatt 110520  
 65 aaactcatgt ttctctata tcccaccat ttccccacc caaacctaga tagatatctt 110580  
 atttgatctg taaacattta attaatgtt aaaagttaag aactttttga agtaaaactg 110640  
 caatatatca tcacaccta agaaataaac aataattctt aatatcaag tcagtgttca 110700  
 70 aatttcccca actacctcat atgtgttttc catttgctta ttaggggttc ccaatgagaa 110760  
 tgaataaag ttcttaggtt gcaattggct aatgctctt cacttctact ttaagcggca 110820

ES 2 762 919 T3

ggttccact aacttctttt tagttgcaat ttacttattg aaattagacg tattctttgt 110880  
 5 cttgtgtagt ttctcacagt gcaaaatttg ctgattgtag ccactgttgt aagcaatgaa 110940  
 catgtttttc accaccttat atttgctgta agttgtcagt gatagttaa tgtaatacaa 111000  
 attcaaattc ggatcacgta gggcttttct tttttgttt tcttttcta tttatatatt 111060  
 10 tttttattta tttgagacg gagtctcact ccgtcaccag gctggagtgc aatgggtgta 111120  
 tctgggctca ctgcaatctc cacctcccgg gttcaagtga ttcccctggc tcagtctccc 111180  
 gagtagctgg gactatagga gaaccaccac gcccggttaa cttttgtat tttagtagag 111240  
 15 atggggtttc accatgttg ccaggatgct atagatctcc tgacctcacc gatcatgtag 111300  
 gacttcaatt gtcgaacaaa cgaaccttta atagcagtta caccattagg atgacctgat 111360  
 20 ccaacatcga ggtcgtaaac cctattgtcg atttggactc tagaatagga ttgtgctgct 111420  
 atccctagt tagctgttc ccacttgatg aagttattgg atcagtgaac aatagcccac 111480  
 ttaaactagt acagtcttag ttaagatgg tgatgtgat gtacttccat cagagggcac 111540  
 25 ataatacagt aaatcctcac ttaacttcat caatagtttc tggaaactgt gacttgaagc 111600  
 aaaacaacat ataacaaac cagttttacc atttggcta atgataaagc aagaattaag 111660  
 30 tcctatggca aatttctgga cacaaaaaca ccatcaact cctaaataaa gataaatcac 111720  
 ttctgacatt aacattgaa ataatgtga gctatatata cgtttaagaa agattaatac 111780  
 aaacaagtca aataacttac ctaattattt cgggtggaggc cgcaggtggt tggagcctat 111840  
 35 cctggcagct cagggagcaa tatgggaacc caccctggac aggacgctgt tccattactg 111900  
 caggtgctc ttgtacacac ccactcacc aggctggaac catgcagaca cacactca 111960  
 40 cctaacctac acatctgtgt acatccttca aagttcagcc aaataacata taaacaaatc 112020  
 cagtaatatc catcagtctt agttccgtca taacaactcc tttttgatca tcaacaaca 112080  
 aacagggtag gtctgccata tttactgtc tggccatat caaaattttc taacaaatta 112140  
 45 tattagaaaa tcaaatctct gtcagtttca aatcatgga aaaaaatttg cttatttcc 112200  
 cttatacttg gatcctaa cagtaatcta aatattaatg agaaagtaa tgatgtcgtt 112260  
 50 tccttctccc tgttgtaaag aaggttttgc tgtcccgtt gatcactaag actaattgac 112320  
 actcagaaaa agcataggaa acttctcagc atcacaaaag ctctgtcatc tagagaagct 112380  
 aggacttgag ctcaagtcct gtgacatgga aggcctgtg cctagccatc ctgcagcaga 112440  
 55 ggcgatctta ccaagaagtg aaactactg aaaacagtat gtttactcca cattttaaag 112500  
 tgaggtagtt tgggtggtt catattttat ttaatttata tattatttgg attttttta 112560  
 60 gttataaaa agggcattgg caaggcaga atgatctgta agcttctctg cccacctacc 112620  
 ataagcatga tcttagtgt gacctttct tactgttagc cttttctta tacttctgag 112680  
 tcctgtcag tcaactccat gtgaagacat ggggaagctt tttacatca gacatgttgt 112740  
 65 tgaaaatcag ccgctgtggc tgagggatta tttgatctct ttctcaagt cccttaggc 112800  
 tcacattgcc tctctgttct ttgaattttc acttacctt atcttcttat aattacttg 112860  
 70 ctgaaataaa tgcaaagcaa caaaggat ttagtgaaga ataccaaca agccatgacc 112920  
 attcaggct gagttttgta gtattcttg tctaggaaga gatactaga aaaatttct 112980

ES 2 762 919 T3

gaccatgtat ttgattatatt tccttcaata tgtatagtct cagtcttcaa atttcagaaa 113040  
 agaatttggt tcttcattgt catttaaaat taatgtgtta aatatgtatg cttttacatt 113100  
 5 ataagtggt ataaaagtta aacacttaga aaaaaagtca aaataacata catactatcc 113160  
 aacaaaataa ctttcatatt ttatttggtt ttcttccaaa ctttttacct ttgctgtctga 113220  
 attctgtgta ggttgatctt ataatataga caacacttta tagcctgcta aatattatac 113280  
 10 cataaatagg tagttgttac ataattctca ggtaatagta atacaggctt ttatcataat 113340  
 ctactgagta gttgaatgat aatTTTTTTT aagacaaggt ctccctctgt caccaggtct 113400  
 15 agaatgcagt ggcatgcaca tggctcactg tagcctctac ctcccaggct caagtgatcc 113460  
 tcctgcctca gcctcccaag tggctgggac tgtaggcatg tgccaccatg cccagctatt 113520  
 tatttgatt tttagtagag atggggtttc attgtaacag cccaggctgg tcttgaactc 113580  
 20 ctggactcaa atgatccacc tgcctcagcc tcccaaagtg ctgaaatcac aggagtgaac 113640  
 cactgcaccc agcaataatt ttttaactct tcattattca ttgaacattt agttaacaat 113700  
 25 tctaaaaatt ttgtttcctg ctgtcattga tcttgtgaaa aatatctttg gactatagct 113760  
 gtggattatt tcctaaatag taaattactt gagcaaaaag ttacatact ttgagggttg 113820  
 ataaccatg ttgccgcaat gtttccccgg aggcattgtg gagtttagaa tgccagtagt 113880  
 30 aatattaagg tgtgccattt tcaagatccg tggccaacat ccctatatgt aagatttttc 113940  
 caaaacatg ttctgatttt taaaagtga aaatgctact tcatcatggt ctttttgtgc 114000  
 35 ttcttacttt aatattaga atgaagaagg agccccacag gaaggaattc tggaagatat 114060  
 gcctgtggat cctgacaatg aggcattatga aatgccttct gaggtaggag tccaagctga 114120  
 atctttctaa caagacagta ccaaaaacct gtcattgtca ctttctctt tcattagtgc 114180  
 40 ttagtgagaa tcatttgctc tctacatgct cattacgtgg acaacttgca agttaagaat 114240  
 agtttttaca tttttaaagg gtccttaaaa aaaaagagga ggaggaagat gaagaagagg 114300  
 45 aagaaaggat gtaaaagaaa tcatatgtag tccacatagc ttaatatact tactacttga 114360  
 ccctttacag gaaaagtta ctaaccctg cattagagaa tatattttta gaaactttac 114420  
 attctaaaat aattttctaa atggaaagt agggaaatca atggaatgcc aaaggaagg 114480  
 50 tattattttt tgccatacat gtccaatggg atgacgcata gtaaaataaa agttaccac 114540  
 acaagttata gaataaaaag ataaatgcat gatttgcgac aattgatata ttccagtata 114600  
 55 atgttttaaa caacacaata tgattgttaa ttttattttg attgaaaatg aaagtatctt 114660  
 taatagaaaa tgtatcaaaa gggaaattag aaaatactgt tagatgaata aaactggccc 114720  
 aagaagaaac agtaaatctg aatagatttg taacacagcg aatagattaa attagtaata 114780  
 60 aaaaaaaaaa cctacctgca aagaaaatcc caggccgaga tggcatcact ggtaaattct 114840  
 accaaacatt taaagaggaa ttaatactaa ttagttaaca ccaattaata tctcttacia 114900  
 65 aacagaagag gagacatttc ccaactaatt ttgtgagacc aatattacc tgataatcaa 114960  
 aaccaaataga agatatcaca agaaaagaaa ctatataatg gctccattaa aaattgagtt 115020  
 caagtatggt gtagtttggg tatgtattat tcctcacggc attattaaaa ggcattgctga 115080  
 70 ggatgggcac agcagttcac acctgtaatc ccgcactttg tgagccaaag tggccaggtt 115140  
 acttgaggcc aggagtggga gaccagtctg gccaacatgg tgaacccca tctctactaa 115200

ES 2 762 919 T3

aaatacaaaa attagccggg catggtggta cacgcctatg gttccagcta cttgggaggc 115260  
 5 tgaggcatga gagtcacttg aaccaggag gcagaggttg cagtgagctg agatggcacc 115320  
 cctgactcc aatcttgga acagagcaag actgtctcac acagacacac gaaaggcata 115380  
 ttgataataa ttcaacttat agaaattgag attaaattgt ttgtttgcct aataagaatt 115440  
 10 tccaatattt tggggtcttt tatgcaagac acagtactaa acacaatgga aaactataga 115500  
 gtaattgaca ttaccaggac ataaggagtt tacagtctgg taggtttgat gaaaaaaaaat 115560  
 15 agaaattcat tcattcattt cttcattatg attcctttaa caaacataat tgattgtctt 115620  
 cgatgtacca ggcatcacag gagcaaaaat atataagaca tactaaaaag taaaacattt 115680  
 taaagatctg tttcaatcaa tcaggagaag ttttattgag gaggtaatgt tgatctgggt 115740  
 20 gggaaaagg t aagagatata gtaggtcaaa acaaacagag gacattctgg cacaaggaa 115800  
 tatcagaagc aaaggcatgt atgtctgagc atgcaaatgg atatgtctga gaacagtga 115860  
 25 taattatgac tcaagcttag gaacaaggaa aatggtgata gattgaattt gcagctatgg 115920  
 gtcaaagaca agttatagag tattaggata atcttgtcat ttcagcttgt attctattca 115980  
 gaaaacaact tgagttattg aagttatgct tattgtttg tttttaagca gaatcctgat 116040  
 30 attattagag ttgctcttta ggaggaataa tctgatccct ttaattaaat ccattaatat 116100  
 ttgtgtgtg gatgctatcc agatactgta tggagagctt gaggtttgaa atacaagtaa 116160  
 35 taattgaagc catagatgaa gacgaaattt tcaactggga gagtgaaagt agggaaaatg 116220  
 tatcttgctt tcaaactct taatttcctt ctgagaatta gagcatctta gtctggaaaa 116280  
 ggctttatag acagcttgat tttgttctca cttttacag gtgaagaaac tgagaaccag 116340  
 40 acagtccaac ttatttgtcc taccaacta ggtatatgat cattaatgg tgcacccgga 116400  
 tcagaaccta gatattttaa ctctgactac tactgttaatt cacttttata tcagacaaga 116460  
 45 aagacacaac tattaaaaat aagataatat ttgctgcaga atatttgcaa aaacattgat 116520  
 tgtaaatttt agtgaagtg gggagccatt tcctatctca ttggctgtca gtgctgatgc 116580  
 gtaattgaaa cttatactaa cagtgtgtgc tgtcttttg attttctaa tattaggaag 116640  
 50 ggtatcaaga ctacgaacct gaagcctaag aaatatctt gctcccagtt tcttgagatc 116700  
 tgctgacaga tgttccatcc tgtacaagtg ctcagttcca atgtgccag tcatgacatt 116760  
 55 tctcaaagtt tttacagtgt atctcgaagt cttccatcag cagtgattga agtatctgta 116820  
 cctgccccca ctcagcattt cgggtcttcc ctttactga agtgaataca tggtagcagg 116880  
 gtctttgtgt gctgtggatt ttgtggctt aatctacgat gttaaaaca attaaaaaca 116940  
 60 cctaagtgac taccacttat ttctaaatcc tcactatttt tttgttgctg ttgttcagaa 117000  
 gttgttagtg atttgctatc atatattata agatttttag gtgtctttta atgatactgt 117060  
 65 ctaagaataa tgacgtattg tgaatttgt taatatatat aatacttaa aatatgtgag 117120  
 catgaaacta tgcacctata aatactaaat atgaaatttt accattttgc gatgtgtttt 117180  
 attcacttgt gttgtatat aatgggtgag aattaaata aaacgttatc tcattgcaaa 117240  
 70 aatattttat ttttatccca tctcacttta ataataaaaa tcatgcttat aagcaacatg 117300  
 aattaagaac tgacacaaag gacaaaaata taaagttatt aatagccatt tgaagaagga 117360

ES 2 762 919 T3

ggaatTTtag aagaggtaga gaaaatggaa cattaaccct acactcggaa tTccctgaag 117420  
 caaactgcc agaagtgtgt tTtggtatgc actggTtccT taagtggctg Tgattaatta 117480  
 5 tTgaaagtgg ggtgtTgaag accccaacta ctattgtaga gtggTctatt tctccctca 117540  
 atcctgtcaa Tgtttgcttt acgtatTTTg gggaaactgtt gTttgatgtg tatgtgttta 117600  
 taattgttat acatTTTtaa tTgagccttt tattaacata tattgttatt tTtgtctcga 117660  
 10 aataatTTTt tagtTaaaat ctatTTTgtc TgatattggT gtgaatgctg tacctTtctg 117720  
 acaataaata atattcgacc atgaataaaa aaaaaaaaaa agTgggtTcc cgggaactaa 117780  
 15 gcagtgtaga agatgatttt gactacaccT tccttagaga gccataagac acattagcac 117840  
 atattagcac attcaaggct ctgagagaat gtggTtaact tTgtTtaact cagcattcct 117900  
 cactTTTTTt tTtTaatcat cagaaattct ctctctctct ctctctTTTT ctctcgctct 117960  
 20 cTTTTTTTTt tTTTTTTac aggaaatgcc tTtaaacatc gTtggaaacta ccagagtcaC 118020  
 ctTaaaggag atcaattctc tagactgata aaaattTcat ggcctccttt aaatgtTgcc 118080  
 25 aaatatatga attctaggat tTtTccttag gaaaggtttt tctctTtTcag ggaagatcta 118140  
 tTaaactccc atgggtgctg aaaataaact TgatggTgaa aaactctgta taaattaatt 118200  
 taaaaattat tTggTttctc tTtTtaatta tTctggggca tagtcatttc taaaagtcaC 118260  
 30 tagtagaaag tataattTca agacagaata tTctagacat gctagcagtt tatatgtatt 118320  
 catgagtaat gtgatataata tTgggcgctg gtgaggaagg aaggaggaat gagtgactat 118380  
 35 aaggatggTt accatagaaa ctTcctTTTT tacctaattg aagagagact actacagagt 118440  
 gctaagctgc atgtgtcatc ttacactaga gagaaatggT aagTttctTg tTttattTaa 118500  
 gTtatgtTta agcaaggaaa ggattTgtta tTgaacagta tattTcagga aggttagaaa 118560  
 40 gtggcggTta ggataatatt taaatctacc taaagcagca tattTtaaaa attTaaaagt 118620  
 attggTatta aattaagaaa tagaggacag aactagactg atagcagTga cctagaacaa 118680  
 45 tTtgagatta ggaaagtTgt gaccatgaat tTaaaggatt atgtggatac aaattctcct 118740  
 tTaaagtgtt tctTccctta atatttatct gacggtaatt tTtgagcagt gaattacttt 118800  
 atatatctta atagTttatt tgggaccaa cactTaaaca aaaagtTctt taagtcatat 118860  
 50 aagcctTttc aggaagctTg tctcatattc actcccgaga cattcacctg ccaagtggcc 118920  
 Tgaggatcaa tccagTccta ggtTtatTTt gcagactTac attctcccaa gTtattcagc 118980  
 55 ctcatatgac tccacggTcg gctTtaccaa aacagTtcag agTgcactTt ggcacacaaT 119040  
 Tgggaacaga acaatctaat gtgtggTttg gtattTcaaag tggggTctTt tTcagaatct 119100  
 ctgcactagt gtgagatgca aacatgtTtc ctcatctTtc tggcttatcc agtatgtagc 119160  
 60 tattTgtgac ataataaata tatacatata Tgaaaatatg tattTggTtt ctgcctccag 119220  
 tTctTacaaa gagctcctaa aaccctTgta attTcctgag tagtaggggt gctagggTca 119280  
 65 tctTttgttc taatattTgg tctTtgactc TgctTtctga cagagctcct tagTccctgg 119340  
 gtgagagtag catctTctct tctaataagT TgactctTgc tgggtTcctg gatgggggct 119400  
 ggtcaccaga aaggTcaagc catgataaga agctTgaagc tTttggccc attcacatct 119460  
 70 tctggggacg ggagagaaga ggagctggag attgagTtaa taagcaacaa TgctTccatg 119520  
 atgaagactc cataaaaatc cctaaaagac aggattcaga gtgctTtgaa ataggtgaac 119580

ES 2 762 919 T3

atgcagaggt gctgggaatt gtgggtgtgc cagagaaggc atgcaagctc cccacgcctc 119640  
 5 ccccatacct ttcctgtgc atctctcca tctggctgtt cctgagttgt atccttttat 119700  
 aacaaactgg taatctagta agcaaaactgt tttcctgaag tctgtgaatc aactagcaa 119760  
 attatcaaac ctgaggagag ggccgtggag accttgatt tgtagacaag tcaaacagaa 119820  
 10 gctatgagta acatgaggac tcattgcttg tgattgtcat cttcagtggg aaggggaaaa 119880  
 atcttgtaaa actgagtcct taacctgtgg gtcaatgcta actccaggta gatagtgtcc 119940  
 15 gatttgaatt acgggacacc cagttgtag ccacaaagaa tgggagaatt gcttggtgta 120000  
 gaaaacacac cccacacaca catgtggtgt cagaaatgaa cgggaaatat tgtgttccgg 120060  
 aatatgtgag tgtgtgagtg gagtgtatag aaagaaaac agcgtttcct tttcactact 120120  
 20 agattaaaac aaacacactc atgcattcac acatctcaa gacaactatt aattctcaa 120180  
 gacagtgtctg tctaaatcca tactgaggaa gaaaacacat tttcttttca aatctgtaaa 120240  
 25 cctgacagac tgcctctgtc cacacactaa tggaaactctg tgtttcatct gaaatgtgtt 120300  
 catcccactt tgttctttct gtcttgggca gggcaagagt gcaacagggc tgacattttc 120360  
 atatgagctc tgtccctggt attggctata ctttagacaa attattatgt gtcaaatata 120420  
 30 gatgtaagtg atttatcaat attaagtcat ttaattctca aaacaacctt aataggttcc 120480  
 attatgattc taattttaca cataagccaa aggaggcacc cacaggctag ataactttcc 120540  
 35 cacggccaca cagctagtaa gcggcagagc caagaggccc aacattacag caccacagtc 120600  
 tgtgctctca gcccttggc cacatagtgt cagagtgagg acacacagct atttaagaaa 120660  
 acttcagaa gtctaggaaa tggggtgata gccccacttt tctaggtata ataattagat 120720  
 40 atttgttttt cttcaggtac ctaaagaaaa tttactagag tttgagcctt tagtaagttt 120780  
 tgctagtaca tctgtttttc ttcaggtgcc tgaagacaaa catatacaca cacacacaca 120840  
 45 cacaacaca cacaaaatgt gtatctatat atatgtgtac acatatctct catctctata 120900  
 tatatgtctc tgtatatcta tatactata aacatatcta tatctataga tacatataga 120960  
 gagatttctt tttttttttt tttgagatgg agtcttgctc ttgccaccta ggctggagtg 121020  
 50 caatggcaca atctcagttc actgcaacct ccgcctcca ggttcaagcg attctcctgc 121080  
 ctcagcctct cgagtaggtg ggattacagg aacacaccac cttagcccga ctaatttttg 121140  
 55 tatttttagt agagacaggg ttcaccacgt tggccaggct ggtctcaaac tcctgacc 121198  
  
 <210> 2  
 <211> 3211  
 <212> RNA  
 60 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 2  
 gccauucgac gacagguuag cggguuugcc ucccacuccc ccagccucgc gucgccggcu 60  
 65 cacagcggcc uccucugggg acaguccccc ccgggugccg ccuccgccc uccugugcgc 120  
 uccuuuuccu ucuucuucc uauuaauau uauuugggaa uuguuuuuuu uuuuuuuuuu 180  
 70 aaaaaagaga gaggcgggga ggagucggag uuguggagaa gcagagggac ucaguguggu 240  
 guaaaggaau ucuuagcca uggauguauu caugaaagga cuuucaaagg ccaaggaggg 300

ES 2 762 919 T3

	aguuguggcu gcugcugaga aaaccaaaca ggguguggca gaagcagcag gaaagacaaa	360
	agaggguguu cucuauguag gcuccaaaac caaggagggga guggugcaug guguggcaac	420
5	aguggcugag aagaccaaag agcaagugac aaauuguga ggagcagugg ugacgggugu	480
	gacagcagua gcccagaaga caguggaggg agcagggagc auugcagcag ccacuggcuu	540
	ugucaaaaag gaccaguugg gcaagaauga agaaggagcc ccacaggaag gaauucugga	600
10	agauaugccu guggauccug acaaugaggc uuaugaaaug ccuucugagg aaggguauc	660
	agacuacgaa ccugaagccu aagaaauauc uuugcuccca guuucugag aucugcugac	720
15	agauguucca uccuguacaa gugcucaguu ccaaugugcc cagucaugac auuucucaaa	780
	guuuuuacag uguaucucga agucuuccau cagcagugau ugaaguauc guaccugccc	840
	ccacucagca uuucggugcu uccuuuucac ugaagugaau acaugguagc agggucuuug	900
20	ugugcugugg auuuuguggc uucaaucuac gauguuaaaa caaaauaaaa acaccuaagu	960
	gacuaccacu uauuuucuaaa uccucacuau uuuuuuguug cuguuguuca gaaguuguua	1020
25	gugauuugcu aucauauuu auaagauuuu uaggugucuu uuaaugauac ugucuaagaa	1080
	uaaugacgua uugugaaaau uguuaauua uauaaucuu aaaaauaugu gagcaugaaa	1140
	cuaugcaccu auaaaucua aauaugaaau uuuaacauuu ugcgauugugu uuuaucacu	1200
30	uguguuugua uauaaauggu gagaauuaaa auaaaacguu aucucauugc aaaaauuuu	1260
	uauuuuuuac ccaucucacu uuaauuaaa aaaucaugcu uauaagcaac augaauuag	1320
35	aacugacaca aaggacaaaa auauaaaguu auuaauagcc auuugaagaa ggaggaauuu	1380
	uagaagaggu agagaaaaug gaacauaac ccuacacucg gaauuccug aagcaacacu	1440
	gccagaagug uguuuuggua ugcacugguu ccuaagugg cugugauua uuauugaaag	1500
40	ugggguguug aagaccccaa cuacuauugu agaguggucu auuucucccu ucaauccugu	1560
	caauguuugc uuuauguuu uuggggaacu guuguuugau guguaugugu uuuaauugu	1620
45	uauacauuuu uauuugagcc uuuuauaac auauauuguu auuuuugucu cgaaauuuu	1680
	uuuuaguuaa aaucuauuuu gucugauuu ggugugaau cuguaccuuu cugacaauaa	1740
	auaaauuucg accaugaaua aaaaaaaaaaaa aaagugggu ucccgggaac uaagcagugu	1800
50	agaagaugau uuugacuaca ccucuccuag agagccauaa gacacauuag cacauuuag	1860
	cacauucaag gcucugagag aauguggua acuuuguuuu acucagcauu ccucacuuuu	1920
55	uuuuuuuuuu caucagaaau ucucucucuc ucucucucuu uuucucucgc ucucuuuuuu	1980
	uuuuuuuuuu uacaggaaau gccuuuaaac aucguuggaa cuaccagagu caccuuuaag	2040
	gagaucauu cucuagacug auaaaauuu cauggccucc uuuaaauguu gccaaauua	2100
60	ugaauucuaug gauuuuuuccu uaggaaaggu uuucucuuu cagggaagau cuauaacuc	2160
	cccaugggug cugaaaauaa acuugauggu gaaaaacucu guauaaaaua auuuuuuuu	2220
65	uauuugguuu cucuuuuuuu uuauucuggg gcuaugucuu uucuaaaagu cacuaguaga	2280
	aaguauuuuu ucaagacaga auauucuaaga caugcuagca guuuauaugu auucaugagu	2340
	aaugugauuu auauugggug cuggugagga aggaaggagg aaugagugac uauaaggau	2400
70	guuaccuag aaacuuccuu uuuuaccuaa uugaagagag acuacuacag agugcuagc	2460
	ugcauguguc aucuuacacu agagagaaau gguaaguuuu uuguuuuuuu uauuuuuuu	2520

ES 2 762 919 T3

uuaagcaagg aaaggauuug uuauugaaca guauuuuua ggaagguuag aaaguggcgg 2580  
 uuaggauaua uuuuuuuuuu accuaaagca gcauuuuuuu aaaaauuuuu aguauuggua 2640  
 5 uuaaaauuag aaauagagga cagaacuaga cugauagcag ugaccuagaa cauuuugaga 2700  
 uuaggaaagu ugugaccaug aauuuuagga uuuauugga uacaaauucu ccuuuaaagu 2760  
 10 guuuuuuccc uuaauuuuuu ucugacgguu auuuuuugagc agugaauuac uuuauauuac 2820  
 uuaauaguuu auuugggacc aaacacuuua acaaaaaguu cuuuuaguca uuaagccuu 2880  
 uucaggaagc uugucucaua uucacucucc agacauucac cugccaagug gccugaggau 2940  
 15 cauccaguc cuagguuuau uuugcagacu uacauucucc caaguuuuuc agccucauau 3000  
 gacuccacgg ucggcuuuuac caaaacaguu cagagugcac uuuggcacac aauuggaac 3060  
 20 agaacaucu aauguguggu uugguauuucc aagugggguc uuuuucagaa ucucugcacu 3120  
 agugugagau gcaacaugu uuccucaucu uucuggcuua uccaguaugu agcuuuuugu 3180  
 gacauaauaa auauauacau auaugaaaau a 3211  
 25  
 <210> 3  
 <211> 3022  
 <212> RNA  
 30 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 auucuggugu gauccaggaa cagcugucu ccagcucuga aagagugugg uguaaaggaa 60  
 35 uucauuagcc auggauguau ucaugaaagg acuuucaaag gccaaggagg gaguuguggc 120  
 ugcugcugag aaaaccaaac aggguguggc agaagcagca ggaaagacaa aagagggugu 180  
 ucucuaugua ggcuccaaaa ccaaggaggg aguggugcau gguguggcaa caguggcuga 240  
 40 gaagaccaa gagcaaguga caaauuugg aggagcagug gugacgggug ugacagcagu 300  
 agcccagaag acaguggagg gagcaggagg cauugcagca gccacuggcu uugucaaaaa 360  
 45 ggaccaguug ggcaagaau aagaaggagc cccacaggaa ggaauucugg aagauaugcc 420  
 uguggauccu gacaauagg cuuaugaaau gccuucugag gaagguuauc aagacuacga 480  
 accugaagcc uaagaaauau cuuugcucc aguuuucuga gaucugcuga cagauguucc 540  
 50 auccuguaca agugcucagu uccaauugc ccagucauga cauuucuaa aguuuuuaca 600  
 guguaucucg aagucuucca ucagcaguga uugaaguauc uguaccugcc cccacucagc 660  
 55 auuucggugc uucccuuua cugaagugaa uacauuguag caggguuuu gugugcugug 720  
 gauuuugugg cuucaauua cgauguuaaa acaaauuuuu aacaccuaag ugacuaccac 780  
 uuauuucuaa auccucacua uuuuuuuuuu gcuguuguuc agaaguuguu agugauuugc 840  
 60 uaucauauau uuaaagauuu uuaggugucu uuuuaugaua cugucuaaga auaaugacgu 900  
 auugugaaau uuguuauau auauauacu uaaaauuuug ugagcaugaa acuaugcacc 960  
 65 uauaaaucu aaauaugaaa uuuuaccuu uugcgaugug uuuuauucac uuguguuuugu 1020  
 auauaaaugg ugagaauua aauaaaacgu uaucucauug caaaaauuu uuauuuuuuau 1080  
 cccaucucac uuuuuuuuuu aaaaucaugc uuauaagcaa caugaauuaa gaacugacac 1140  
 70 aaaggacaaa aauauaaagu uauuuuagc cauuugaaga aggaggaauu uuagaagagg 1200



ES 2 762 919 T3

	uagagaaaau ggaacauuaa cccuacacuc ggaaucccu gaagcaacac ugccagaagu	1260
	guguuuuggu augcacuggu uccuuaagug gcugugauua auuauugaa gugggguguu	1320
5	gaagaccca acuacuauug uagagugguc uauuucucc uucaauccug ucaauguuug	1380
	cuuuacguau uuuggggaac uguuguuuga uguguauug uuuauaaug uuauacauuu	1440
	uuauuugagc cuuuuauuaa cauauauugu uauuuuuguc ucgaaaaau uuuuuaguua	1500
10	aaaucuauuu ugucugauau uggugugaau gcuguaccuu ucugacaaua aauaaauuc	1560
	gaccaugaau aaaaaaaaaa aaaaaguggg uucccgggaa cuaagcagug uagaagauga	1620
15	uuuugacuac acccuccua gagagccaua agacacauua gcacauuuu gcacauuca	1680
	ggcucugaga gaauugguu aacuuuguuu aacucagcau uccucacuuu uuuuuuuuaa	1740
	ucaucagaaa uucucucucu cucucucucu uuucucucg cucucuuuuu uuuuuuuuuu	1800
20	uuacaggaaa ugccuuuaa caucguugga acuaccagag ucacuuuaa ggagaucaau	1860
	ucucuagacu gauaaaaau ucauggccuc cuuuuuuuuu ugccaaauau augaaucua	1920
25	ggauuuuucc uuaggaaagg uuuuuucucu ucaggaaga ucuauuaacu cccaugggu	1980
	gcugaaaaua aacuugaugg ugaaaaacuc uguauaaaau aauuuuuuuu uuauuugguu	2040
	ucucuuuuuu auuauucugg ggcauaguca uuucuaaaag ucacuaguag aaaguauau	2100
30	uucaagacag aauauucuag acaugcuagc aguuuauaug uauucaugag uaaugugaua	2160
	uauauugggc gcuggugagg aaggaaggag gaauaguga cuauaaggau gguuaccaa	2220
35	gaaacuuccu uuuuuaccua auugaagaga gacuacuaca gagugcuaag cugcaugugu	2280
	caucuacac uagagagaaa ugguaaguuu cuuguuuuuu uuaaguuuug uuuuagcaag	2340
	gaaaggauuu guuauugaac aguauuuuuc aggaagguaa gaaaguggcg guuaggauau	2400
40	auuuuuuuu uaccuaaagc agcauuuuu aaaaauuuaa aaguauuggu auuuuuuuu	2460
	gaaauagagg acagaacuag acugauagca gugaccuaga acauuuugag auuaggaaag	2520
45	uugugaccu gaauuuuagg auuuuugugg auacaaauuc uccuuuuuag uguuucucc	2580
	cuuuuuuuu aucugacggu aauuuuugag cagugaauua cuuuuuuuuu cuuuuuuuuu	2640
	uauuuuggac caaacacua aacaaaaagu ucuuuuaguc auauaagccu uuucaggaag	2700
50	cuugucucu auucacucc gagacauuca ccugccaagu ggccugagga ucaauccagu	2760
	ccuagguuuu uuugcagac uuacauuc ccaaguuuuu cagccuaua ugacuccag	2820
55	gucggcuuu ccaaacagug ucagagugca cuuuggcaca caauugggaa cagaacauc	2880
	uaauuguggg uuugguauuc caaguggggg cuuuuuucaga aucucugcac uagugugaga	2940
	ugcaaacuug uuuccucauc uuucuggcuu auccaguauug uagcuuuuug ugacauuuu	3000
60	aaauuuuaca uauaugaaaa ua	3022

<210> 4

65 <211> 3215

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

70 aggagaagga gaaggaggag gacuaggagg aggaggacgg cgacgaccag aaggggcca 60

agagaggggg cgagcgaccg agcgccgca cgcggaagug aggugcgugc gggcugcagc 120

ES 2 762 919 T3

	gcagacccccg gcccgcccc uccgagagcg uccugggcgc ucccucacgc cuugccuuca	180
5	agccuucugc cuuuccaccc ucgugagcgg agaacuggga guggccauuc gacgacagug	240
	ugguguaaag gaauucaua gccauggaug uauucaugaa aggacuuuca aaggccaagg	300
	agggaguugu ggcugcugcu gagaaaacca aacaggguugu ggcagaagca gcaggaaaga	360
10	caaaagaggg uguucucuau guaggcucca aaaccaagga gggaguggug cauggugugg	420
	caacaguggc ugagaagacc aaagagcaag ugacaaaugu uggaggagca guggugacgg	480
15	gugugacagc aguagcccag aagacagugg agggagcagg gagcauugca gcagccacug	540
	gcuuugucua aaaggaccag uugggcaaga augaagaagg agcccacag gaaggaauuc	600
	uggaagauau gccuguggau ccugacaau aggcuuuga aaugccuucu gaggaagggg	660
20	aucaagacua cgaaccugaa gccuaagaaa uaucuuugcu cccaguuucu ugagaucugc	720
	ugacagaugu uccauccugu acaaugcuc aguuccaau ugccaguca ugacauuucu	780
25	caaaguuuuu acaguguauc ucgaagucuu ccaucagcag ugauugaagu aucuguaccu	840
	gccccacuc agcauuucgg ugcuuccuu ucacugaagu gaauacaugg uagcaggguc	900
	uuugugugcu guggauuuug uggcuucau cuacgaugu aaaacaaau aaaaacaccu	960
30	aagugacuac cacuuuuuc uaaauccuca cuuuuuuuu guugcuguug uucagaaguu	1020
	guuagugauu ugcuaucaua uuuuuaaga uuuuuaggug ucuuuuaug auacugucua	1080
35	agaauaaga cguauuguga aauuuguaa uauauuaau acuuaaaau augugagcau	1140
	gaaacuaugc accuauaaa acuaaaauug aaauuuuacc auuuugcgau guguuuuuu	1200
	cacuuguguu uguauuaaa uggugagaau uaaaauaaa cguuaucau uugcaaaaau	1260
40	auuuuauuuu uaucccaucu cacuuuaaa auaaaaauca ugcuuuaag caacaugaau	1320
	uaagaacuga cacaaggac aaaaauuaa aguuauuaa agccauuuga agaaggagga	1380
45	auuuuagaag agguagagaa aauggaacau uaaccuaca cucggaauuc ccugaagcaa	1440
	cacugccaga aguguguuuu gguaugcacu gguuccuuaa guggcuguga uuaauuuug	1500
	aaaguggggg guugaagacc ccaacuacia uuguagagug gucuauuucu cccuucuauc	1560
50	cugucuaugu uugcuuuacg uauuuugggg aacuguuugu ugauguguau guguuuaaa	1620
	uuguuauaca uuuuuauug agccuuuuu uacauauau uguuauuuuu gucucgaaau	1680
55	auuuuuuug uaaaaucua uuuugucuga uauuggugug aaugcuguac cuuucugaca	1740
	auaaaaaua uucgaccaug auaaaaaaa aaaaaaagu ggguucccgg gaacuaagca	1800
	guguagaaga ugauuuugac uacaccucc uuagagagcc auagacaca uuagcacaua	1860
60	uuagcacauu caaggcucug agagaaugug guuaacuug uuuaacucag cauuccucac	1920
	uuuuuuuuu uaucaucag aaauucucuc ucucucucuc ucuuuuucuc ucgcucucuu	1980
65	uuuuuuuuu uuuuuacagg aaugccuuu aaacaucguu ggaacuacca gagucacuu	2040
	aaaggagauc aaucucuag acugauaaaa auucauggc cucuuuaaa uguugccaaa	2100
	uauaugaaau cuaggauuuu uccuuaggaa agguuuuuu cuuucagggg agaucuauua	2160
70	acucccaug ggugcugaaa auaaacuuga uggugaaaa cucuguaaa auuaauuuua	2220
	aaauuuuug guuucucuuu uuaauuuuc uggggcauag ucauuucuaa aagucacuag	2280

ES 2 762 919 T3

uagaaaguau aauuucaaga cagaauauuc uagacaugcu agcaguuuau auguauucau 2340  
 gaguaaugug auauauauug ggcgcuggug aggaaggaag gaggaaugag ugacuauaag 2400  
 5 gaugguuacc auagaaacuu ccuuuuuuac cuaauugaag agagacuacu acagagugcu 2460  
 aagcugcaug ugucaucuua cacuagagag aaugguaag uuucuuguuu uauuuuaguu 2520  
 auguuuagc aaggaagga uuuguuuuug aacaguauau uucaggaagg uuagaaagug 2580  
 10 gcgguuagga uauuuuuuaa aucuaccuaa agcagcauau uuuuuuuuu uaaaaguauu 2640  
 gguuuuuuuu uaagaaauag aggacagaac uagacugaua gcagugaccu agaacaauuu 2700  
 15 gagauuagga aaguugugac caugaauuuu aggauuuuug uggauacaaa uucuccuuua 2760  
 aaguguuuu uccuuuuuuu uuuaucugac gguuuuuuuu gagcagugaa uuacuuuuua 2820  
 uaucuuuuuu guuuuuuugg gaccaaaccac uuuuuuuuuu aguucuuuuu gucauuuaag 2880  
 20 ccuuuuucagg aagcuugucu cauauucacu cccgagacau ucaccugcca aguggccuga 2940  
 ggaucaaucc aguccuaggu uuuuuuugca gacuuacauu cucccaaguu auucagccuc 3000  
 25 auaugacucc acggucggcu uuaccaaacc aguucagagu gcacuuuggc acacaauugg 3060  
 gaacagaaca aucuaaugug ugguuuggua uuccaagugg ggucuuuuu uagaucucug 3120  
 cacuagugug agaugcaaac auguuuccuc aucuuucugg cuuaucagau auguagcuau 3180  
 30 uugugacaua auuuuuuuuu acuuuuuuuu aaaua 3215

<210> 5

35 <211> 2895

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

40 aguguggugu aaaggaauuc auuagccaug gauguuuuca ugaaaggacu uucaaaggcc 60  
 aaggagggag uuguggcugc ugcugagaaa accaaacagg guguggcaga agcagcagga 120  
 aagacaaaag aggguguucu cuauguaggc uccaaaacca aggagggagu ggugcauggu 180  
 45 guggcaacag uggcugagaa gaccaaagag caagugacaa auguuggagg agcaguggug 240  
 acggguguga cagcaguagc ccagaagaca guggagggag caggagcau ugcagcagcc 300  
 50 acuggcuuug ucaaaaagga ccaguugggc aaggaaggu aucaagacua cgaaccugaa 360  
 gccuaagaaa uaucuuugcu cccaguuuu uagagucugc ugacagaugu uccaucugug 420  
 acaagugcuc aguuccaauug ugcccaguca ugacuuuuu caaaguuuuu acaguguauc 480  
 55 ucgaagucuu ccaucagcag ugaauagaagu aucuguaccu gccccacuc agcauuucgg 540  
 ugcuuccuu ucacugaagu gaauacaugg uagcaggguc uuugugugcu guggauuuug 600  
 60 uggcuucaau cuacgaugu aaaacaaauu aaaaacaccu aagugacuac cacuuuuuuc 660  
 uaaauccuca cuuuuuuuuu guugcuguug uucagaaguu guuagugauu ugcuaucua 720  
 uuuuuuagga uuuuuuaggug ucuuuuuuug auacugucua agaauuauga cguuuuguga 780  
 65 auuuuuuuuu uauuuuuuuu acuuuuuuuu augugagcau gaaacuauuc accuuuuuuu 840  
 acuuuuuuuu aaauuuuacc auuuuugcguu guguuuuuuu cacuuguguu uguuuuuuuu 900  
 70 uggugagaa uaaaauuuuu cguuuucua uugcauuuuu auuuuuuuuu uaucccaucu 960  
 cacuuuuuuu auuuuuuuuu ugcuuuuuuu caacugaau uagaacuga cacaaaggac 1020

ES 2 762 919 T3

	aaaaauauaa	aguuuuuuau	agccauuuga	agaaggagga	auuuuagaag	agguagagaa	1080
5	aauggaacau	uaaccuaca	cucggaauuc	ccugaagcaa	cacugccaga	aguguguuuu	1140
	gguaugcacu	gguuccuuua	guggcuguga	uuauuuauug	aaaguggggg	guugaagacc	1200
	ccaacuacua	uuguagagug	gucuauuuu	cccuucaauc	cugucaaugu	uugcuuuacg	1260
10	uauuuugggg	aacuguuugu	ugauguguau	guguuuuaua	uuguuuuaca	uuuuuauuug	1320
	agccuuuuau	uaacauauau	uguuuuuuuu	gucucgaaau	auuuuuuuag	uuuuuuuacua	1380
15	uuuuugucuga	uauuggugug	aaugcuguac	cuuucugaca	auuuuuuuuu	uucgaccaug	1440
	auuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	1500
	uacaccucc	uuagagagcc	auaagacaca	uuagcacaua	uuagcacauu	caaggcucug	1560
20	agagaaugug	guuaacuuug	uuuaacucag	cauuccucac	uuuuuuuuuu	uaaucaucag	1620
	aaauucucuc	ucucucucuc	ucuuuuuuc	ucgcucucuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuacag	1680
25	aaaugccuuu	aaacaucguu	ggaacuacca	gagucacuuu	aaaggagauc	aaucucucag	1740
	acugauaaaa	auuucauggc	cuccuuuuuu	uguugccaaa	uauaugauuu	cuaggauuuu	1800
	uccuuaggaa	agguuuuuu	cuuucagggg	agaucuuuuu	acuccccaug	ggugcugaaa	1860
30	auaaacuuga	uggugaaaaa	cucuguauua	auuuuuuuuu	aaauuuuuuu	guuucucuuu	1920
	uuuuuuuuuu	uggggcauag	ucauuucuaa	aagucacuag	uagaaaguau	aauuucaaga	1980
35	cagaauuuu	uagacaugcu	agcaguuuuu	auguauuau	gaguaaugug	auauuuuuuu	2040
	ggcgucggug	aggaaggaag	gaggaaugag	ugacuauaag	gaugguuacc	auagaaacuu	2100
	ccuuuuuuac	cuaauugaag	agagacuacu	acagagugcu	aagcugcaug	ugucaucuuu	2160
40	cacuagagag	aaauugguag	uuucuuuuuu	uuuuuuuuuu	auguuuuuag	aaggaaagga	2220
	uuuuuuuuuu	aacaguauau	uucaggaagg	uuagaaagug	gcgguuagga	uauuuuuuuu	2280
45	aucuaccuaa	agcagcauau	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2340
	aggacagaac	uagacugaua	gcagugaccu	agaacaauuu	gagauuagga	aaguugugac	2400
	caugaauuuu	aggauuuuug	uggauacaaa	uucucuuuuu	aaguguuuuu	ucccuuauuu	2460
50	uuuucugac	ggauuuuuuu	gagcagugaa	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2520
	gaccaaacc	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2580
55	cauauucacu	cccagagacu	ucaccugcca	aguggccuga	ggaucaaucc	aguccuaggu	2640
	uuuuuuuuuu	gacuuacauu	cucccaaguu	auucagccuc	auaugacucc	acggucggcu	2700
	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2760
60	ugguuuuggua	uuccaagugg	ggucuuuuuu	agaauucucug	cacuagugug	agaugcaaac	2820
	auguuuccuc	auuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2880
65	acauuuuuga	aaauuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	uuuuuuuuuu	2895
	<210>	6					
	<211>	21					
	<212>	DNA					
70	<213>	Artificial Sequence					
	<220>						

# ES 2 762 919 T3

<223> Specific primer for transcript SNCAtv2		
<400> 6	agtcggagtt gtggagaagc a	21
5		
<210> 7		
<211> 20		
<212> DNA		
10 <213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Specific primer for transcript SNCAtv3		
15 <400> 7	atccaggaac agctgtcttc	20
<210> 8		
20 <211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
25 <223> Generic primer for SNCA transcripts		
<400> 8	accactgctc ctccaacat	19
30		
<210> 9		
<211> 1980		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
35 <400> 9	ggaggcagag gttgcggtga gccaagatgg cgccattgca ctccagcctg ggtggcaaga	60
40	gtgaactctg tctcaaaaaa aaataataaa ataaaaataa acattgtatt ataataaggg	120
40	taaaatctat gtggaatgat aattaaag ttatccttat gcattaataa atacagtatg	180
	acctttgtat ttgcgggtta cacatccatg gatttaacca accacgagtc aaaaacattt	240
45	gataaataaa tacatctata ctaaacadat acagaccttt ttttcttatc attattcctt	300
	aaacaatata atataataaa catttacaca gcactttcat tatattaggt atgaattatc	360
	tagggatgtg catggcttat gtgaaaatgt tatgctatct tacattaggg acttgagtat	420
50	gagaggattt tggatccct gagaggtcct agaaccaact cccacaaat actaaggatg	480
	actgtagtca tatataattt tcatcagaaa taattatctg ttatataact atatatgtaa	540
55	atgagaccat taaatgaaat ttgtgttatt ttaaagtggg tcaagaaaag agcataatat	600
	ctacatatcc tcttgaaaac taaagaaaat atatgtaatg taattataca taatacaata	660
	tataaactca ttttccattt tatatgttat acgttatata aattatatac acattatctg	720
60	cattttcaca taatctgtaa agattttatt aaaatctctt ttcaggcaaa gcgagctaat	780
	aacaataat aaagaataaa taaagaaaat aatgctgtac tgtgtagtta gagaaaatgg	840
65	cttttgtatt cgaaattatt tttcagttaa tgaaacagat aaaaattttg attaatacaa	900
	cttattccat attttacagg aatattgat gaagcagaat gggagtggaa agcaggattc	960
	catcgctgga acaattacat gatggactgg aaaaatcaat ttaacgatta cactagcaag	1020

ES 2 762 919 T3

aaagaaagtt gtgtgggtct ctaattaata gatttacct ttatagaaca tatttcctt 1080  
 tagatcaagg caaaaatattc aggagctttt ttacacacct actaaaaaag ttattatgta 1140  
 5 gctgaaacaa aatgccaga aggataatat tgattctca catcttaac ttagtatttt 1200  
 acctagcatt tcaaaaccca aatggctaga acgtgtttaa ttaaatttca caatataaag 1260  
 10 ttctacagtt aattatgtgc atattaaac aatggcctgg ttcaatttct ttcttcctt 1320  
 aataaattta agttttccc cccaaaatta tcagtgtctt gcttttagtc acgtgtattt 1380  
 tcattaccac tcgtaaaaag gtatctttt taaatgaatt aaatattgaa aactgtaca 1440  
 15 ccatagttta caatattatg tttcctaatt aaaataagaa ttgaatgtca atatgagata 1500  
 ttaaaataag cacagaaat cattggtctc tttgttttt atataaaggc aagaaagaat 1560  
 20 cttaaaatga gaggctcagc cacttataaa cacctataa tagaaacaga atgctgtctac 1620  
 caagaacaa aatataaaat aatgtaatta tttatgtaat gccttcaaat tatattcttc 1680  
 atttgactct tgctctccct cacctctct atcctcaaat caccacaaac atgtacatat 1740  
 25 gtgaattacc tttccgtaat tcaaaaattt ttaaaaagtg ggtgcataga agtctaaagt 1800  
 taggtgtgt accatctggg acagggcaac ccttgcctgg acccagaaat attaacatat 1860  
 30 taataggaaa attgttcaat tccagaagag aaatggtgt actttctgta gacaaactgt 1920  
 cttattttg caattaataa aattacagag ctgcatttat tagcatgctt ggcaaggag 1980  
  
 35 <210> 10  
 <211> 5040  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 40 <400> 10  
 tccattttta tgttactatt tccaggaaaa atttaaaata gccttcatat acaataaaaag 60  
 caagttagat aaattatatt gtacttatac aaataattaa tacataggca tataaatgaa 120  
 45 gttaaaaaaa tattcgatag cattattttg gaaaaactta agataggta tatgaaagta 180  
 ggctaccaa gactatgtat gatgtatttc caaattagct tgaagcaaaa ggtacagttg 240  
 tgcatgagaa taagcaatta aaaaaagaa aaagcatata tatatatatg gtagcaciaa 300  
 50 aatgtcctta gtatccaagc tccaggactt tgcctcttag tgtgtagttt gtgaaactccc 360  
 tctatcagct tcacagagga cagtagtata acgctgtcct caagtctact gaaaccaaag 420  
 55 cccagggatg tggcctagaa atctggatgt ttaaataagca ctttgatgaa tttgataatg 480  
 tgttactttg caattttct gagagtgaga ctccaaagat agtcaagggt ttgggaagag 540  
 taaatttaag ccaattcagt aaattagggtg ataaacaaag aagcttgctg tttttctctc 600  
 60 ttttttatg ttttaaaaca atgagtttct cttttttgct tcaagccctg aacaatttag 660  
 ttcagaattt gttttcttac tttgattctg ctggctttgc caattccatg aaaatccact 720  
 65 tggcaccaca tttccttaga agctcttgct tttcttgat tttcttctg ttcttagagt 780  
 ctaatattct agtgtctcac caaattgttg ttgtctctt ccaaaactcc ttaaccaa 840  
 ctatctgtat cttcatgtaa aaggcaccac agacctcca tcactcactc tcccttaacc 900  
 70 ccaaaatattc tatgtgttat cccttacaga tgtcacttcc tgcaaggcct tccatattag 960

ES 2 762 919 T3

	ttgctacaac atcactaaag aatthttatta cctgtggctc tggacctact tctaatatct	1020
	ctggagatat ccaccttcaa acacctgcca catccagcta tgagggtcta gtacctgggc	1080
5	tccagagaca tgttcagggt agttctgatt ataagaacat ttctcttttt tgccagaatt	1140
	gttggaagt tatctctatt caacagtctg tgtaggattt cagaagattg aatatacata	1200
	taaatatata tacatacaca catgtatata tacacacaca catatatgta tatgtacttt	1260
10	gtccatgtcg tatttggtta ttccaattct gggaaaataa attaagaaaa taattaaaag	1320
	atgcaactca atatcgatat acaaaatgcc tattgtaata atacataaaa aaagtcaaaa	1380
15	gctaacctcg gtatctgtat gatttgagc aagttactta aactctttgt ggctatattt	1440
	tctcaaatgt aaaataagggt taataatagt gcttattttta aaggtagtca tgagttttta	1500
	atgaattcat gtattcaaag tggatagaat agtgctttca aataatattt attacctaaa	1560
20	attattatta tcatcatata agtaacaaga gatacaatga accataatat gcccatatga	1620
	taatatatca cacagtaatc aaaatatttt aataggaaat taatatcata agataaaaag	1680
25	caagaagaat gatgataagc catttgacta ccactatatt tatctatgta actataacca	1740
	catacacata ttttaaaaaa ttgattggaa tatacaaaaat ggtcttttca ttctctgtga	1800
	tatgtaaaat gtagaaaat acttttctgg gctggatgca gtagctcaca cctataatcc	1860
30	cagcactttg ggaggccgag gttggtggag cacctgaggt caggaattcg agaccagcct	1920
	ggccaacata gtgaaatcct gtgtctacta aaaatacaaa aattagccag atttggtggt	1980
35	gggtgcctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaattgctt gaaccagga	2040
	ggcagagggt gcagtgagcc gagatcctgc cactgcactc cagcctgggc gacagagtga	2100
	gactccatct caggaaaaaa aaaaaaaaaat ctatctatct atctatctat ctatctatct	2160
40	atctatctat ctatctatct aacttataat aacttttct ttgttatcca tattcatttc	2220
	agagaatgca gtgctattgt aaaaaaatg aataaaatta atataagttt agagcacttt	2280
45	tttggcatca gtatgcctaa ggaaaactaa tgtataatac aggattaatg tttttcacac	2340
	catctcaaat ctactgaat gctgctatct agaaaacagt ggtaactgag ttacaatggg	2400
	accttaaaag caaaaaacca ctgtgactgg ctaactgaaa gtgatcatag agccaaaacc	2460
50	ataatgattg tcctgccca gcttcagcat atatggttgc aaaatgtgag cagtgttaat	2520
	gccgtgtcaa gtgtcttgtg gtatttcac agtgtcgtt acaaggcata ctcaacattt	2580
55	aacagcagga tcattaacca tccatgctgt gatgtaatgg aatagtgtt ccctactaac	2640
	cctgaaacaa gctcactgtg tgtgacctac atccttccgc tggatgagtg tgagaaaatg	2700
	atgacaccac agaagcaaag cagctgctgt aagttgagcc acaaggaaga aactctcaag	2760
60	acaggaagaa taaatgcttt agaggtgcac taaaataatg aatgaactaa tgtggcatag	2820
	ctgtgaaatc atgagaggaa aagaactaca gggacagtaa cagaagggtg ttctttgaag	2880
65	taaagacatt gagaagaaga aaaattgcca acttgtgtaa tcagttgatg ttgctagtta	2940
	gccagtttaa acatgctgta aagataaaga tctgcttgaa accaattatt ttattgtttg	3000
	gcttctgtt taaagatgaa aatgaaatat gtgtatatat gtgacatatt ttacctagca	3060
70	gtgagtagat gcaggaagca tgtaaaatgc tttgctgaa tcactaacgt cacaaaatat	3120
	tccttaataa ttgccgcgtt tgataggctg accttatgct agcacaggaa acaatgcagt	3180

ES 2 762 919 T3

ggacttgggt tggagagaag aatthtgaca tttggatttt taaaaatcat gtatattgaa 3240  
 5 cccatgaact ctcatgtgga acatcagatt tactatattt taaacagaaa tgccatcact 3300  
 ataaaaacca ttgcaaattt gtcaatatac ttccatttaa aaagcctttt cctgctttta 3360  
 ttgatttatt gattaatttt tttttgagac aggatctcac tctgtcacc acgatgaagt 3420  
 10 gcagtgccac aatcgtggct tgcagcctcg acctcctagg ctcaggtgat actcttacct 3480  
 cagctacctc ccaagtaact gggaatgtag gcttgacca ccatgtctga cccattttct 3540  
 15 tgcagaaatt gagttttgct atgttgcca gacttgctt gaactcccag actgaagcaa 3600  
 tccgcccact taggcctcct aaaatgttg gattacagtc atgaaccact gtgctccacc 3660  
 tcctttttct ccttttcaga tagattatgt attctgtacc ttttggttaa ctaactgtt 3720  
 20 attacataaa ctatattcta aatacattat aaattattgt gatcatgata tttatcattg 3780  
 aattaacact gcctaagtag caattttcac agaaaagata attttaaaag accaaaatgg 3840  
 25 ttattctctt ggaagcagtt gacataaaat aacagaataa tacagattaa aattctgttt 3900  
 tccaacagct actagtggta agaaatag taagctctg atttgtagaa accttagctt 3960  
 tctcatctga tgagtggtt aataatatta actctcatat ttgctgaaat aatataaaat 4020  
 30 atttaataa aattgtcaat tataatgact ggcataagg agaatcaaa caaatgctaa 4080  
 ttatatttgc ttgtttgaaa atttaacact ctattaaaag gcaaaaaagt gctcacctgc 4140  
 35 aatattaat acatgccttc tgtttagtc atagaaagcc cacaagtaag agattcaaaa 4200  
 gtgaaagcta tcaactacag aagattaaga atatattgca ttgagaagat agggattaag 4260  
 gagttatca aaggtttttt aaaaaattat tttcctgaac atcatttcaa gaaagataag 4320  
 40 cgccaaagac ataaatatat tctccagagc atgtgactg caagttgaca aatgtgtctc 4380  
 tttatagag tttgtgag gttattcatt ttatttttcc tgtcttgacc agaaaattgt 4440  
 45 ggcttctcat catgatgac tgcctgcagg gtcttctgaa taggaaatta ccaatgctga 4500  
 aattgtatg acttaataa gtgttgaagt gtgggggtg aaaggagata catatcagag 4560  
 acatccattc agttaataga actaagttt tgatttgc atgcttatatc tagagcattg 4620  
 50 tgtttcttat tttctatatt actatcttct ctaactatat aattagcaca gattgaagct 4680  
 ataatggatt tcaataatag cactacttta gaatgatgta tacgtcttta aatcttaaga 4740  
 caagcatagg aaatatgtat attcttaaaa aaaggaaaat ttttttaag ttttagagta 4800  
 55 aaagaaacat gcattttctg ttacatttca gattatttta gttaaagaat cttctatgct 4860  
 tttttcttc attcttagaa gactacctgc aattgtaaag catgaatcct gtaatacttc 4920  
 60 tgtaaatgaa tcaatattgc atttatacca ttagcctctg aacagatttc aagttgctgc 4980  
 tgccaactct cgcgagcttt gtcagtaaca gttgattgtt acattcagta aactgaaatg 5040

65

70



**REIVINDICACIONES**

1. Método para el diagnóstico *in vitro* de demencia con cuerpos de Lewy en un paciente humano que comprende el paso de determinar la cantidad de transcritos SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) y SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) del gen de la alfa-sinucleína humana (SNCA) en una muestra biológica obtenida del paciente, en la que cuando la cantidad de ambos transcritos determinada para el paciente se reduce con respecto a un valor de referencia, esto es indicativo de la presencia de demencia con cuerpos de Lewy en el paciente.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paso de determinar la cantidad de transcrito de SNCA se realiza mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando cebadores con SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 8 para determinar SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) y cebadores con SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 para determinar SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3).
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que es para el diagnóstico diferencial de la demencia con cuerpos de Lewy con respecto a la enfermedad de Parkinson.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que adicionalmente comprende la determinación de al menos otro marcador conocido como indicativo de demencia con cuerpos de Lewy.
5. Uso de pares de cebadores para determinar la cantidad de los transcritos SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) y SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) del gen de la alfa-sinucleína humana en una muestra biológica para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy en el método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que los pares de cebadores son SEQ ID NO: 6/ SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 7/SEQ ID NO: 8.
7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que los pares de cebadores forman parte de un kit.
8. Uso de los transcritos del gen de la alfa-sinucleína humana SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) y SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 en combinación con al menos otro marcador conocido como indicativo de demencia con cuerpos de Lewy.
10. Un método para decidir o recomendar iniciar un régimen médico para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy en un paciente que comprende los pasos de:
  - a) determinar la cantidad de los transcritos SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) y SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) en una muestra biológica obtenida del paciente, y
  - b) comparar el nivel obtenido en la fase a) con un valor de referencia, en el que si la cantidad de ambos transcritos detectada en el paso (a) es menor que el valor de referencia, es indicativo que el sujeto se beneficiaría de un régimen médico para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el régimen médico recomendado consiste en la administración de inhibidores de la acetilcolina esterasa.
12. Método para establecer la respuesta de un paciente que ha sido diagnosticado con demencia con cuerpos de Lewy a un régimen médico para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy, que consiste en determinar la cantidad de transcritos del gen alfa-sinucleína humana SNCA<sub>tv3</sub> (SEQ ID NO: 3) y SNCA<sub>tv2</sub> (SEQ ID NO: 2) en una muestra biológica obtenida del paciente en tratamiento y comparando dicha cantidad de los transcritos con la cantidad de los transcritos determinadas para el mismo paciente antes del tratamiento o en una fase anterior del tratamiento, donde un aumento de la cantidad de ambos transcritos con respecto a antes del tratamiento o fase anterior del tratamiento es indicativo de una buena respuesta al régimen médico.
13. Los métodos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 10-12 o el uso de medios de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en los que la muestra biológica es un fluido biológico seleccionado a partir de sangre, plasma, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo o semen.

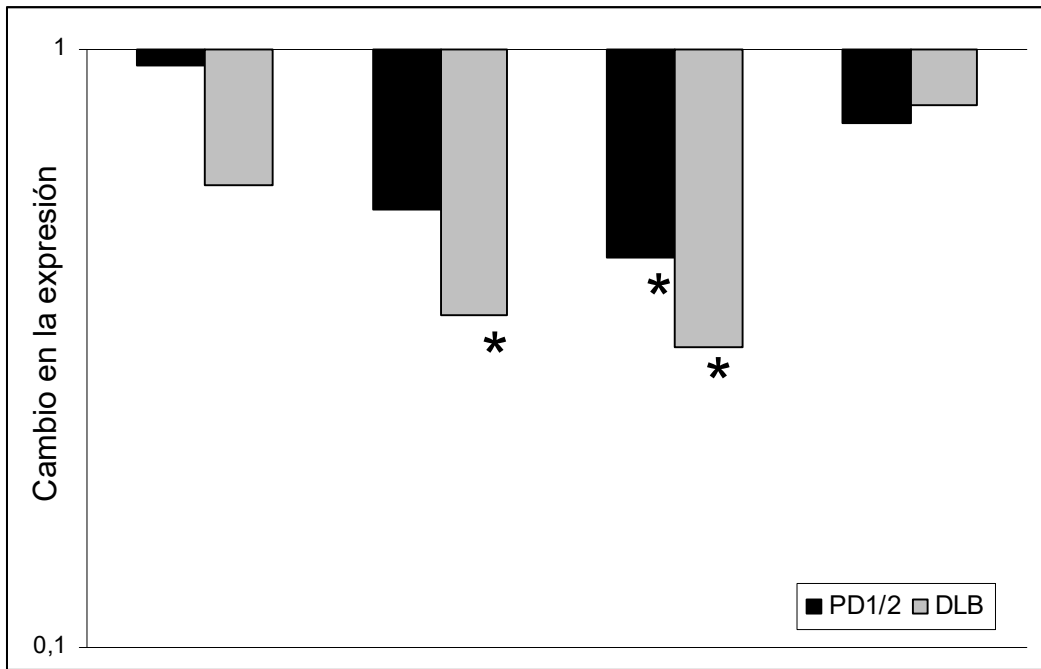


FIG. 1

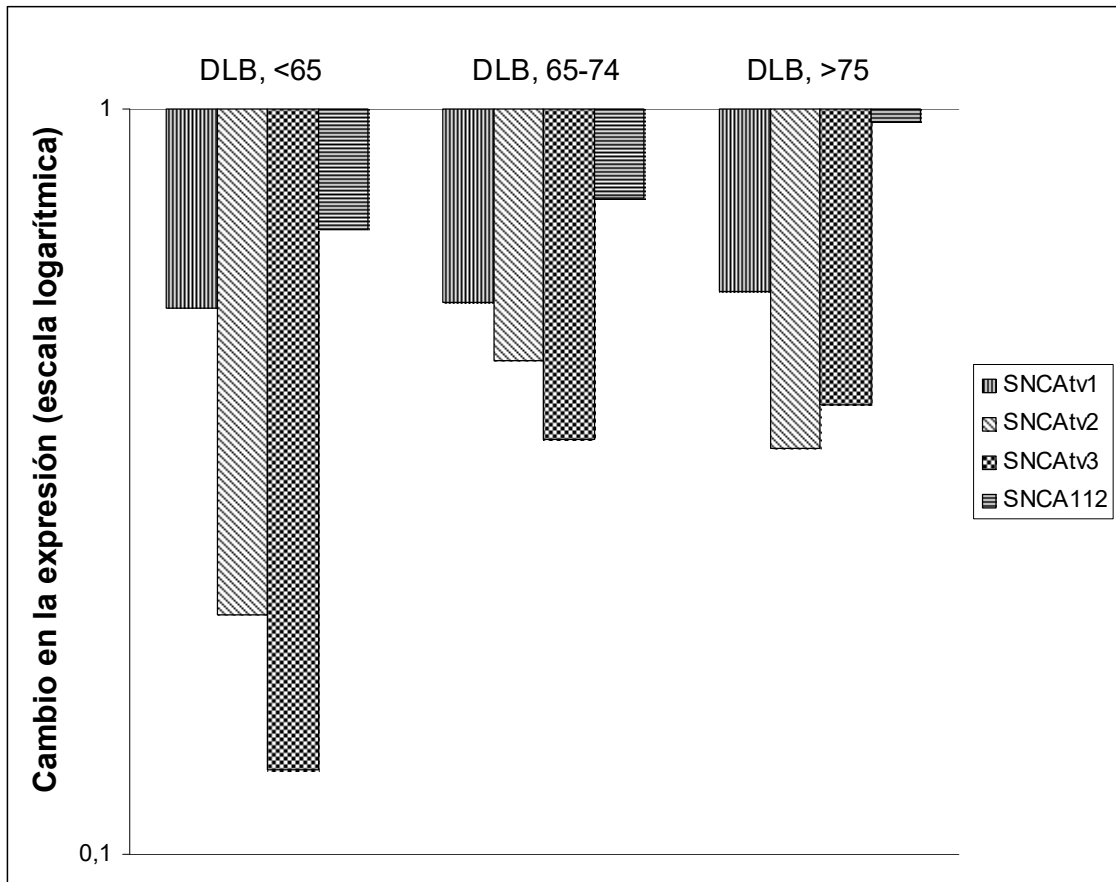


FIG. 2

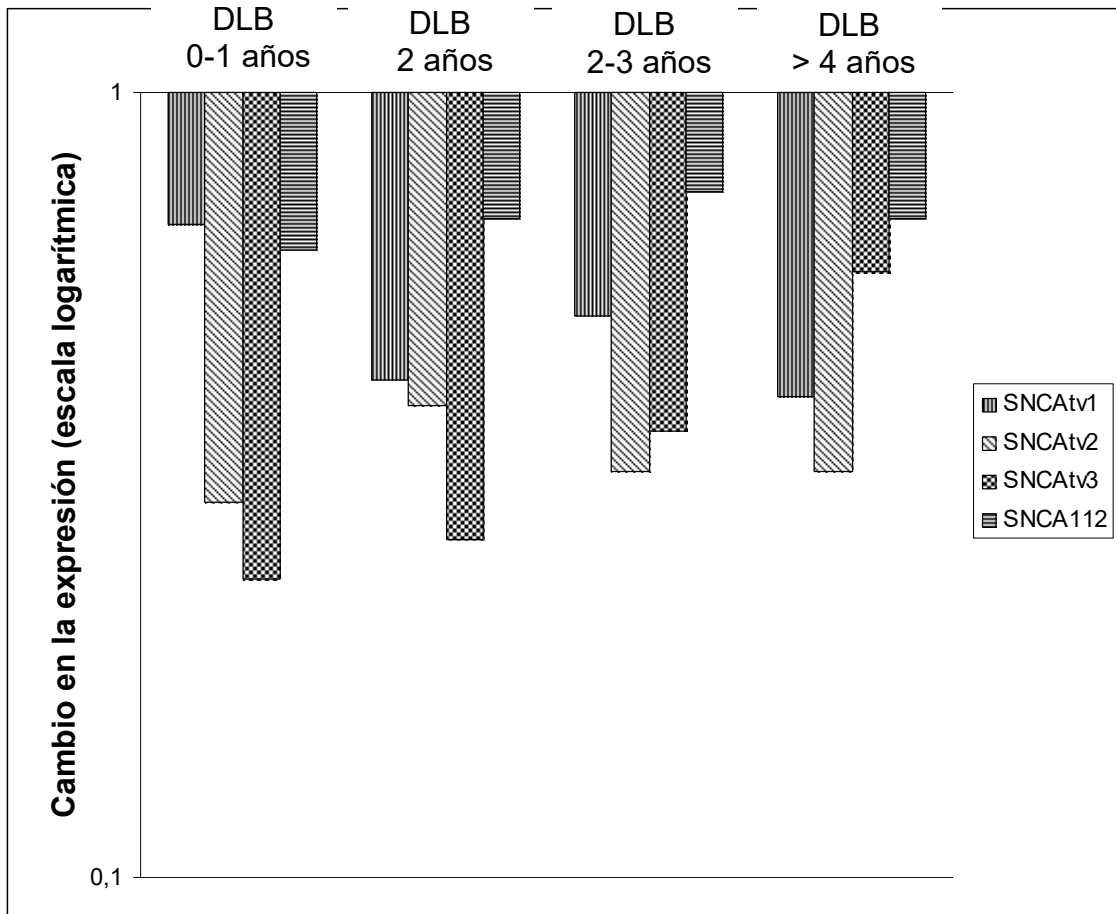


FIG. 3

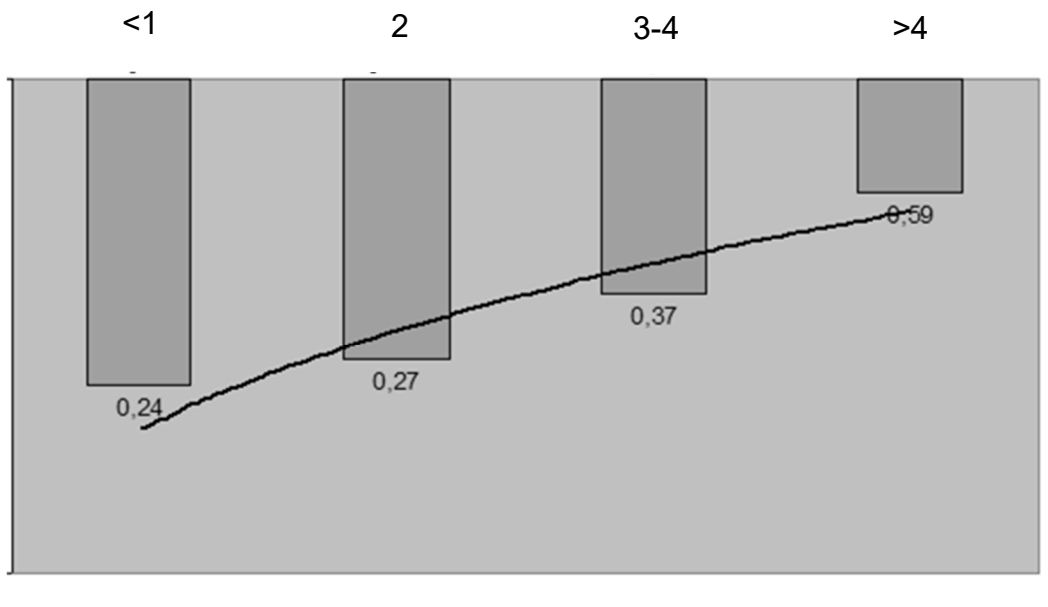


FIG. 4

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- EP2539461A [0005] [0043] [0043] [0043] [0094]
- WO2011104696A [0006] [0094]
- WO201069603A [0006] [0094]
- WO2012032519A [0006] [0094]
- WO9950300A [0007] [0094]
- EP15382241A [0095]

**Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- BEYER et al. Neurogenetics, vol. 9, 3163-172 [0006] [0094]
- BEYER et al. Molecular Neurobiology, vol. 47, 2509-524 [0006] [0094]