

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 923**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| C12N 7/01 | (2006.01) |
| A61K 35/76 | (2015.01) |
| A61P 31/04 | (2006.01) |
| A23K 20/195 | (2006.01) |
| C12N 7/02 | (2006.01) |
| A23K 20/153 | (2006.01) |
| A23K 50/75 | (2006.01) |
| C12N 7/00 | (2006.01) |
| A23K 10/18 | (2006.01) |
| A23K 50/70 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2015 PCT/KR2015/003703**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15160164**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2015 E 15779385 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3135761**

54 Título: **Nuevo bacteriófago y composición que comprende al mismo**

30 Prioridad:

15.04.2014 KR 20140044994

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

23.10.2020

73 Titular/es:

**CJ CHEILJEDANG CORPORATION (100.0%)
CJ Cheiljedang Center, 330 Dongho-ro, Jung-gu
Seoul 100-400, KR**

72 Inventor/es:

**SHIN, EUN MI;
BAE, GI DUK y
KIM, JAE WON**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 788 923 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

Nuevo bacteriófago y composición que comprende al mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo bacteriófago que tiene la capacidad específica de eliminar la *Escherichia coli* patógena aviar (APEC) de serotipos O-1 u O-78, a una composición que incluye a la misma y al bacteriófago para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

Antecedentes de la técnica

15 *Escherichia coli* (en adelante también denominada *E. coli*) es una bacteria Gram-negativa, con forma de bastón corto del género *Escherichia*, de la familia *Enterobacteriaceae*, y una de las bacterias de la flora normal que se encuentra en los intestinos de varios animales, incluidos los mamíferos. La mayoría de las cepas de *Escherichia coli* no son patógenas y pueden causar infecciones oportunistas, pero algunas cepas altamente patógenas causan varias enfermedades intestinales y sepsis en animales, incluidos los humanos.

20 Entre estas cepas de *Escherichia coli*, la *E. coli* patógena aviar (APEC) causa infección a través del tracto respiratorio de aves tales como gallinas, gansos, pavos y similares, y se sabe que pasa al cuerpo de las aves a través de la membrana mucosa respiratoria. Con respecto a las enfermedades respiratorias de las aves, la *E. coli* patógena aviar causa enfermedades principalmente en las aves de corral, lo que conduce a un enorme daño económico en la industria de aves de corral.

25 Un bacteriófago se refiere a un virus específico de bacterias que previene e inhibe el crecimiento de una bacteria infectada con un bacteriófago específico. La aplicación de los bacteriófagos ha despertado un gran interés, dado que los bacteriófagos tienen una especificidad de hospedador más marcada que los antibióticos y la reciente aparición de bacterias resistentes a antibióticos y a antibióticos residuales en animales es un problema creciente.

30 Se han realizado activamente estudios sobre los bacteriófagos en muchos países, y ha habido una tendencia creciente a obtener la aprobación de la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) para composiciones que utilizan bacteriófagos además de las solicitudes de patente para los bacteriófagos. Por ejemplo, la solicitud de patente KR101381793 desvela al bacteriófago ΦCJ23 activo frente a la *E. coli*, patógena, serotipo O-78. ΦCJ23 es ácido-resistente, resistente al calor y tiene una excelente resistencia a la sequía.

35 Sin embargo, las tecnologías relacionadas con los bacteriófagos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, que son un aspecto importante en la industria avícola, incluida la avicultura de aves de corral, debido a la *Escherichia coli* patógena aviar son todavía insuficientes y, por lo tanto, existe la necesidad de tales bacteriófagos y del desarrollo de las tecnologías pertinentes.

Problema técnico

45 Como resultado de una profunda investigación dirigida a sobreponerse ante la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos y a los antibióticos residuales en animales y a prevenir y tratar eficazmente las enfermedades infecciosas de aves, los presentes inventores aislaron un nuevo bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) que tiene la capacidad específica de eliminar la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78 que causan enfermedades respiratorias en las aves de corral, a partir de fuentes naturales.

50 Además, los presentes inventores identificaron propiedades morfológicas, bioquímicas y genéticas del nuevo bacteriófago, confirmaron que el bacteriófago tiene una excelente resistencia a ácido, resistencia al calor y resistencia a desecación, y desarrollaron antibióticos, desinfectantes, aditivos para piensos y otras composiciones que utilizan el bacteriófago, una composición para prevenir las enfermedades infecciosas causadas por *E. coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78 en aves, y proporcionan el nuevo bacteriófago para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) que tiene la capacidad específica de eliminar la *Escherichia coli* patógena aviar de los serotipos O-1 u O-78.

60 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir enfermedades infecciosas causadas por la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo.

65 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar antibióticos, aditivos para piensos, aditivos para agua potable, piensos, agua potable, desinfectantes o detergentes, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

5

Solución técnica

Un aspecto de la presente invención proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ24 KCCM11462P que tiene una capacidad específica para eliminar *Escherichia coli* patógena aviar de los serotipos O-1 u O-78.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición para prevenir enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo.

15

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona antibióticos, aditivos para piensos, aditivos para agua potable, piensos, agua potable, desinfectantes o detergentes, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo.

20

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

Efectos ventajosos

25

De acuerdo con la presente invención, el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) tiene el efecto de tener una capacidad específica para eliminar la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

30

Además, de acuerdo con la presente invención, el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) tiene una excelente resistencia a ácido, resistencia al calor y resistencia a desecación y, por lo tanto, puede emplearse no solo como agente para prevenir enfermedades infecciosas causadas por la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78 a distintos intervalos de temperatura, pH y condiciones secas, sino también como antibióticos, aditivos para piensos, aditivos para agua potable, piensos, agua potable, desinfectantes, detergentes y similares, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo.

35

Además, la presente invención proporciona el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) o antibióticos que incluyen el mismo como ingrediente activo, y los antibióticos tienen efectos ya que dichos antibióticos tienen especificidad por la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78 en comparación con los antibióticos precedentes y, por lo tanto, eliminan selectivamente bacterias patógenas específicas sin eliminar bacterias beneficiosas; y ya que los antibióticos no inducen resistencia a los antibióticos, obteniéndose como resultado la extensión de la vida útil de los productos en comparación con los antibióticos precedentes.

40

Además, la presente invención proporciona el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) como ingrediente activo para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

45

Descripción de los dibujos

La figura 1 es una imagen de microscopio electrónico de un nuevo bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) (en adelante denominado ΦCJ24').

50

La figura 2 muestra los resultados de la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) de un nuevo bacteriófago ΦCJ24.

La figura 3 muestra los resultados de la electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio y poliácridamida (SDS-PAGE) de un nuevo bacteriófago ΦCJ24.

55

La figura 4 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de resistencia a ácido de un nuevo bacteriófago ΦCJ24.

La figura 5 es un gráfico que representa los resultados del experimento de resistencia al calor de un nuevo bacteriófago ΦCJ24.

60

La figura 6 es un gráfico que muestra los resultados del experimento de resistencia a desecación de un nuevo bacteriófago ΦCJ24.

Mejor modo

En lo sucesivo en el presente documento, las realizaciones de la presente invención se describirán con más detalle. La descripción de los detalles discernibles para una persona que tiene conocimiento ordinario en la técnica se omitirá en el presente documento.

65

Una realización de la presente invención proporciona un nuevo bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) (de aquí en adelante denominado 'ΦCJ24') que tiene una capacidad específica para eliminar la *Escherichia coli* patogénica aviar (APEC) de serotipos O-1 u O-78.

5 La *Escherichia coli* patogénica aviar se refiere a la *Escherichia coli* que se transmite a través del tracto respiratorios de aves tales como las gallinas, gansos, pavos y similares, y que puede causar enfermedades infecciosas en aves, específicamente la colibacilosis aviar. Específicamente, la *Escherichia coli* patogénica aviar penetra en el cuerpo de las aves a través de la membrana mucosa del tracto respiratorio y causa varias enfermedades tales como la sepsis, granuloma, saculitis aérea, salpingitis, artritis y similares. La *Escherichia coli* patogénica aviar es un bacilo Gram-
10 negativo como la *Escherichia coli* corriente, tiene flagelos peritricos para la motilidad, y es una bacteria anaeróbica o aeróbica facultativa que descompone lactosa y fructosa para generar ácidos y gases.

La *Escherichia coli* patogénica aviar crece bien en medios comunes y es capaz de crecer a una temperatura de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 48 °C, con una temperatura de crecimiento ideal que oscila entre
15 aproximadamente 35 °C y aproximadamente 37 °C. Específicamente, a aproximadamente 42 °C, cerca de la temperatura corporal de las aves, se realiza de manera eficaz la expresión de factores patogénicos. Además, la *Escherichia coli* patogénica aviar puede crecer en un intervalo de pH que varía de 4,5 a 9,0.

Un bacteriófago es un virus específico de bacterias capaz de infectar una bacteria específica e inhibir el crecimiento de la misma, y es un virus que incluye ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla o doble como material genético.
20

Específicamente, el bacteriófago ΦCJ24 de acuerdo con la realización de la presente invención es un bacteriófago que tiene la especificidad de especie de infectar selectivamente a la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 y que morfológicamente pertenece al morfotipo B1 *Siphoviridae* que tiene una cápside icosaédrica y una larga cola no contráctil (véase la figura 1). Se comparó la homología entre una secuencia de nucleótidos del bacteriófago ΦCJ24 y las secuencias de nucleótidos decodificadas de otros bacteriófagos y los resultados se muestran en la tabla 1. El bacteriófago ΦCJ24 muestra una resistencia a ácido estable a un pH de 3,5 a 11,0 sin perder actividad (figura 4), y en términos de resistencia al calor, el bacteriófago ΦCJ24 muestra una disminución de la actividad de aproximadamente 1 log o menos cuando se expone a 50 °C o más durante dos horas (figura 5). En términos de resistencia a desecación, el bacteriófago ΦCJ24 muestra una disminución de la actividad de aproximadamente 1 log cuando se seca a 60 °C durante dos horas (figura 6). Las secuencias parciales de nucleótidos de ADN del bacteriófago ΦCJ24 se establecen en las SEQ ID NO: 1 y 2 del listado de secuencias.
25
30

El bacteriófago ΦCJ24 es un nuevo bacteriófago aislado por el presente inventor, y se depositó en el Centro de Cultivo de Microorganismos de Corea (KCCM) (361-221, Hongje 1-dong, Seodaemun-gu, Seúl, Corea) el 25 de octubre de 2013 con el número de acceso KCCM 11462P.
35

Otra realización de la presente invención proporciona una composición para prevenir enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo.
40

Dado que el bacteriófago ΦCJ24 exhibe una actividad antibacteriana capaz de eliminar específicamente la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78, el bacteriófago ΦCJ24 puede utilizarse en la prevención de enfermedades causadas por la infección con *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78. Los ejemplos de enfermedades infecciosas causadas por la *Escherichia coli* patogénica aviar incluyen la colibacilosis aviar, sin limitarse a la misma.
45

En el presente documento, el término "colibacilosis aviar" se refiere a una enfermedad que se produce en el tracto respiratorio de las aves debido a la infección con *Escherichia coli* patogénica, y sus síntomas incluyen la saculitis aérea, perihepatitis, peritonitis, pericarditis, salpingitis, onfalitis, osteomielitis o septicemia, causando así un retraso en el crecimiento y la mortalidad de las aves infectadas.
50

En el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a todas las acciones para inhibir o retrasar la aparición de las enfermedades correspondientes, administrando el bacteriófago ΦCJ24 y/o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo a un animal.
55

La composición para prevenir enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 de acuerdo con la presente realización puede incluir al bacteriófago ΦCJ24 en cantidades de 5×10^2 ufp/ml a 5×10^{12} ufp/ml, de manera específica, de 1×10^6 ufp/ml a 1×10^{10} ufp/ml.
60

La composición para prevenir enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78, de acuerdo con esta realización, puede incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables, y puede formularse con los vehículos para proporcionar piensos, medicinas, aditivos para los piensos o aditivos para el agua potable, y similares. En el presente documento, la expresión "vehículos farmacéuticamente aceptables" se refiere a los vehículos o diluyentes que no estimulan un organismo y no inhiben la actividad biológica y las
65

propiedades de los compuestos administrados.

Los tipos de vehículos aplicables a esta realización no están particularmente limitados y se puede utilizar cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable que se utilice comúnmente en la técnica. Los ejemplos de vehículos pueden incluir solución salina, agua destilada, solución de Ringer, solución salina tamponada, una solución de albúmina para inyección, una solución de dextrosa, una solución de maltodextrina, glicerol y etanol, sin limitarse a estos. Pueden utilizarse por separado o en una combinación de los mismos.

Además, a la composición de acuerdo con la presente invención se le pueden añadir, cuando sea necesario, otros aditivos comunes tales como antioxidantes, soluciones tamponadoras y/o citostáticos, y a la composición de acuerdo con la presente invención se le pueden añadir además diluyentes, dispersantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes para formular formulaciones inyectables tales como soluciones acuosas, suspensiones y emulsiones, píldoras, cápsulas, gránulos y comprimidos estériles.

Los métodos de administración de la composición para la prevención de enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 no están particularmente limitados, y se puede utilizar cualquier método de uso común en la técnica relacionada. Un ejemplo del método de administración puede incluir la administración oral o la administración parenteral.

Los ejemplos de formas de dosificación para administración oral pueden incluir píldoras, pastillas, comprimidos, suspensiones solubles en agua, suspensiones a base de aceite, formulaciones en polvo, gránulos, emulsiones, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes o elixires, y similares.

Para formular la composición de acuerdo con esta realización en formas de dosificación tales como comprimidos o cápsulas, se pueden incluir además aglutinantes tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, amilopectina, celulosa y gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; disgregantes tales como el almidón de maíz y el almidón de batata; lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol y, para la formulación de cápsulas, además de las sustancias mencionadas, se pueden incluir otros vehículos líquidos, como los aceites grasos.

Los métodos de administración parenteral de la composición de esta realización pueden incluir, por ejemplo, inyección intravenosa, administración intraperitoneal, administración intramuscular, administración subcutánea, y administración tópica, y un método de aplicación o pulverización de la composición de acuerdo con la presente invención a una región afectada, sin limitarse a estos.

Para formular formas de dosificación parenteral, por ejemplo, la composición de esta realización puede formularse en formas de dosificación para inyección, tales como inyección subcutánea, inyección intravenosa e inyección intramuscular; supositorios; o formas de dosificación para pulverización, tales como los aerosoles, para permitir la inhalación a través de inhaladores, sin limitarse a estos. Para formular formas de dosificación para inyección, la composición de esta realización puede mezclarse con estabilizadores o agentes tamponadores en agua para preparar soluciones o suspensiones, que se formulan en formas de dosificación para su administración en unidades tales como ampollas o viales. Cuando la composición se formula en formas de dosificación para pulverización tales como aerosoles, la composición puede formularse con propelentes y similares junto con aditivos de manera que un concentrado dispersado en agua o polvo mojado se disemina en el mismo.

Las cantidades adecuadas de aplicación, pulverización o administración de la composición para la prevención de enfermedades infecciosas causadas por *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 de acuerdo con esta realización pueden diferir según factores tales como la edad, el peso corporal y el sexo de los animales, el grado de los síntomas de la enfermedad, piensos ingeridos, tasa de excreción, y similares, además del método para formular la composición, el método de administración, tiempo de administración y/o vías de administración, y un veterinario generalmente capacitado puede determinar y prescribir fácilmente las cantidades de dosis eficaces para el tratamiento previsto.

Una realización adicional de la presente invención proporciona antibióticos que incluyen el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo.

En el presente documento, el término "antibióticos" se refiere a una preparación que se administra a los animales, incluyendo los seres humanos, en forma de medicinas y que muestra eficacia en la esterilización frente bacterias, y se utiliza de manera general en antisépticos, germicidas y agentes antibacterianos.

Los antibióticos de esta realización que incluyen el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo, tienen efectos ya que dichos antibióticos tienen especificidad por la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 en comparación con los antibióticos corrientes y, por lo tanto, eliminan bacterias patógenas específicas, pero no bacterias beneficiosas; y ya que dichos antibióticos no inducen resistencia a los medicamentos, causando una extensión de la vida útil de los productos en comparación con los antibióticos típicos.

Otra realización más de la presente invención proporciona un aditivo para los piensos o el agua potable de aves, que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo.

5 Las aves como sujeto al que se le aplican los aditivos para los piensos de las aves o los aditivos para el agua potable de las aves no están particularmente limitados, pero las aves en esta realización son particularmente aves de corral.

10 En el presente documento, aves de corral es un nombre genérico para los animales pertenecientes a las aves de granja. Las aves de corral no están particularmente limitadas, y pueden comprender al menos una seleccionada del grupo que consiste en gallinas, gansos, pavos, y similares.

15 Los aditivos para piensos para aves o los aditivos para agua potable para aves pueden utilizarse preparando por separado los aditivos para piensos o los aditivos para agua potable para aves utilizando el bacteriófago ΦCJ24 o la composición que lo incluye y mezclando los piensos o el agua potable con los aditivos, o añadiendo directamente el bacteriófago ΦCJ24 o la composición que lo incluye en el proceso de preparación de los piensos o el agua potable.

20 El bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo utilizado en forma de aditivos para piensos o aditivos para agua potable de acuerdo con esta realización puede ser una forma líquida o una forma seca, por ejemplo, una forma de polvo seco.

Por ejemplo, el bacteriófago ΦCJ24 de acuerdo con la presente invención se mezcla en forma de polvo en cantidades del 0,05 % en peso al 10 % en peso, específicamente del 0,1 % en peso al 2 % en peso, en base al peso de los aditivos para piensos.

25 Los métodos para desecar los aditivos para piensos o los aditivos para el agua potable de acuerdo con esta realización para obtener polvo seco no están particularmente limitados, y se puede utilizar cualquier método que se use normalmente en la técnica relacionada. Los ejemplos del método de desecado pueden incluir el desecado al aire, desecado natural, desecado por aspersión y liofilización, sin limitarse a estos. Estos métodos pueden utilizarse por separado o en una combinación de los mismos.

30 Los aditivos para piensos o los aditivos para el agua potable de acuerdo con esta realización pueden incluir además otros microorganismos no patógenos. Los microorganismos pueden seleccionarse del grupo que consiste en *Bacillus* sp. tales como *Bacillus subtilis* capaz de producir proteasas, lipasas y/o glicosiltransferasas; bacterias del ácido láctico tales como *Lactobacillus* sp. que tienen actividad fisiológica y capacidad de descomposición de material orgánico en condiciones anaeróbicas tales como las del estómago del ganado; bacterias filamentosas tales como *Aspergillus oryzae* que tienen efectos de ganancia de peso en los animales, aumento de la producción de leche, y aumento de la tasa de digestión-absorción de piensos; y levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae* y similares. Estos microorganismos pueden utilizarse por separado o en una combinación de los mismos.

40 Los aditivos para piensos o los aditivos para agua potable de acuerdo con esta realización, que incluyen el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo, pueden incluir además otros aditivos según sea necesario. Los ejemplos de aditivos utilizables pueden incluir aglutinantes, emulsionantes y conservantes añadidos para prevenir el deterioro de la calidad de los piensos o del agua potable; aminoácidos, vitaminas, enzimas, probióticos, agentes aromatizantes, compuestos de nitrógeno no proteínicos, silicato, agentes tamponadores, agentes colorantes, agentes de extracción u oligosacáridos que se añaden para aumentar la utilidad de los piensos o del agua potable; y otros suplementos alimentarios, y similares. Estos aditivos pueden utilizarse por separado o en una combinación de los mismos.

50 Los aditivos para piensos de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes en cantidades de 0,05 partes en peso a 10 partes en peso, específicamente de 0,1 partes en peso a 2 partes en peso, en base a 100 partes en peso de piensos. Los aditivos para agua potable de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes en cantidades de 0,0001 partes en peso a 0,01 partes en peso, específicamente de 0,001 partes en peso a 0,005 partes en peso, en base a 100 partes en peso de agua potable. Dentro de estos intervalos, los aditivos permiten que se muestre suficientemente la actividad del bacteriófago ΦCJ24 contra la *Escherichia coli* patógena aviar de serotipos O-1 u O-78.

60 Otra realización más de la presente invención proporciona piensos o agua potable preparada añadiendo los aditivos para piensos o aditivos para agua potable que incluyen el bacteriófago ΦCJ24 como un ingrediente activo para piensos o agua potable, o directamente añadiendo el bacteriófago ΦCJ24 a los mismos.

65 Los piensos utilizados en esta realización no están particularmente limitados, y se puede utilizar cualquier pienso de uso común en la técnica relacionada. Los ejemplos de piensos pueden incluir piensos vegetales, tales como granos, vegetales de raíz, subproductos del procesamiento de piensos, algas, fibras, subproductos farmacéuticos, aceites y grasas, almidones, residuos o subproductos de grano, y similares; y piensos para animales tales como proteínas, sustancias inorgánicas, aceites y grasas, minerales, proteínas unicelulares, y plancton o piensos de origen animal. Estos piensos se utilizan por separado o en una combinación de los mismos.

El agua potable utilizada en esta realización no está particularmente limitada, y se puede utilizar cualquier agua potable utilizada normalmente en la técnica relacionada.

5 Otra realización más de la presente invención proporciona desinfectantes o detergentes que incluyen el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo. Las formas de dosificación de los desinfectantes o detergentes no están particularmente limitadas, y se puede utilizar cualquier forma de dosificación utilizada normalmente en la técnica relacionada.

10 Para eliminar la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78, los desinfectantes pueden pulverizarse en los hábitats de las aves, mataderos, zonas muertas, cocinas y equipo de cocina, sin limitarse a estos.

Los detergentes se pueden utilizar para lavar una superficie de la dermis o partes del cuerpo de las aves que están expuestas o pueden estar expuestas a la *Escherichia coli*, patogénica aviar, sin limitarse a estos.

15 Otra realización más de la presente invención proporciona el bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78.

20 El bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo para su uso de acuerdo con las reivindicaciones es para administración en aves que están expuestas o pueden estar expuestas a *Escherichia coli*, patogénica aviar. Las cantidades totales por día adecuadas del bacteriófago ΦCJ24 o de la composición que incluye el mismo pueden determinarse por un médico en el ámbito de un juicio médico apropiado, como es evidente para los expertos en la materia.

25 Se puede determinar una cantidad farmacéuticamente eficaz concreta del bacteriófago ΦCJ24 o de la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo para ciertas aves, teniendo en cuenta los tipos y el grado de reacción a lograr, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo o la dieta de los individuos correspondientes, el tiempo de administración y las vías de administración del bacteriófago ΦCJ24 o de una composición que incluye el mismo, y la tasa de secreción de la composición, el período de tratamiento y similares, y pueden diferir dependiendo de diversos factores y factores similares muy conocidos en el campo de la medicina incluyendo los ingredientes de las medicinas que se utilizan simultáneamente o en momentos diferentes.

30 El bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo son para su administración en forma de una preparación farmacéutica para aves mediante pulverización intranasal, o se añaden directamente a los piensos o al agua de potable para aves para su digestión, y pueden mezclarse con piensos o agua potable en forma de aditivos para piensos o aditivos para el agua potable.

35 Las vías y métodos de administración del bacteriófago ΦCJ24 o de la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo no están particularmente limitadas, y la administración puede realizarse por cualquier vía y método siempre que la administración permita que el bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el mismo llegue a los tejidos deseados. Concretamente, el bacteriófago ΦCJ24 o la composición que incluye el bacteriófago ΦCJ24 como ingrediente activo son para su administración por diversas vías orales o parenterales, y los ejemplos de administración pueden incluir administración oral, rectal, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, transdérmica, intranasal, e inhalación, sin limitarse a estos.

40 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a un ejemplo preferente. Debe entenderse que estos ejemplos no deben interpretarse en modo alguno como limitantes de la presente invención.

50 **[Ejemplo 1] - Aislamiento de un bacteriófago que infecta a la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78**

<Ejemplo 1-1>

55 Detección de bacteriófagos y aislamiento de bacteriófagos individuales

60 Se centrifugaron 50 ml de una muestra obtenida de heces de gallina recogidas alrededor de una granja de aves de corral en Chengwon-gun, provincia de Chungcheong, a 4000 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante resultante se filtró a través de un filtro de 0,45 μm para preparar una muestra líquida, que a su vez se utilizó para realizar un método de superposición con agar blando. El método de superposición con agar blando se refiere a un método de observación de la lisis de los bacteriófagos utilizando una célula hospedadora que crece en la parte superior del agar (adherida a un medio sólido con un 0,7% de agar).

65 Específicamente, 150 μl de una solución de cultivo en agitación (DO₆₀₀ = 2) de *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4) obtenida del Departamento de Medicina Veterinaria de la Universidad de Konkuk y 2 ml de medio 10xLB (10

g/l de triptófano; 5 g/l de extracto de levadura; 10 g/l de NaCl) se mezclaron con 18 ml de la muestra líquida filtrada, seguido de un cultivo a 30 °C durante 18 horas, y la solución cultivada resultante se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos, y el sobrenadante resultante se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. Posteriormente, se vertió y solidificó una solución mixta que consistía en 3 ml de agar al 0,7% (p/v) y 150 µl de una solución de cultivo en agitación ($DO_{600} = 2$) de *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4) en una placa con medio LB, a la que se le añadieron 10 µl de la muestra líquida gota a gota, seguido de un cultivo a 30 °C durante 18 horas, identificando así la formación de placas.

Dado que se sabe que hay un tipo de bacteriófago por placa, los inventores trataron de aislar bacteriófagos individuales de las placas formadas. Específicamente, se añadieron 400 µl de solución SM (5,8 g/l de NaCl; 2 g/l de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$; 50 ml de Tris-HCl 1 M (pH 7,5)) a las placas y se dejaron a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniendo así una solución bacteriofágica.

Posteriormente, se mezclaron 100 µl de la solución bacteriofágica con 12 ml de agar al 0,7% (p/v) y 500 µl de una solución de cultivo en agitación ($DO_{600} = 2$) de *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4), que se utilizó para realizar un método de superposición con agar blando utilizando una placa con medio LB de 150 mm de diámetro en la que se realizó el cultivo hasta que el bacteriófago quedó completamente lisado. Después de completar el cultivo, se añadieron 15 ml de solución SM a la placa con medio LB y se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniendo así una solución bacteriofágica.

A la solución obtenida, se le añadió cloroformo al 1% (v/v) y se mezcló durante 10 minutos, seguido de una centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos, obteniendo así un sobrenadante, que a su vez se filtró a través de un filtro de 0,45 µm, obteniendo así una muestra final.

25 <Ejemplo 1-2>

Cultivo y purificación de bacteriófagos a gran escala

El bacteriófago obtenido en el ejemplo 1-1 se cultivó a gran escala utilizando *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4), y luego el bacteriófago se purificó a partir de la misma.

Específicamente, se cultivó *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4) en agitación, y se inoculó a $1,0 \times 10^{10}$ ufc, seguido de una centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos, y una nueva suspensión en 4 ml de solución SM. A esto se le añadió el bacteriófago a $1,0 \times 10^6$ ufp con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,0001, y luego se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

A continuación, se inocularon 150 ml de medio LB y se cultivaron a 30 °C durante 6 horas. Después de completar el cultivo, se añadió cloroformo a un volumen del 1% (v/v) del volumen final, seguido de agitación durante 20 minutos, al que se añadieron DNasa I y RNasa A como enzimas de restricción en una concentración final de 1 µg/ml, respectivamente, y se dejó a 30 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió cloruro de sodio y polietilenglicol a una concentración final de 1 M y 10% (p/v), respectivamente, y se dejó a 4 °C durante 3 horas, seguido de una centrifugación a 4 °C y 12000 rpm durante 20 minutos, obteniendo así un precipitado.

El precipitado obtenido se suspendió en 5 ml de solución de SM y luego se dejó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadieron 4 ml de cloroformo con agitación, seguido de una centrifugación a 4 °C con 4000 rpm durante 20 minutos, obteniendo así un sobrenadante. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0,45 µm, seguido de ultracentrifugación (35000 rpm, 1 hora, 4 °C) utilizando un método de gradiente de densidad de glicerol (densidad: 40%, 5% de glicerol), purificando así un bacteriófago.

Los presentes inventores aislaron un bacteriófago con una capacidad específica para eliminar la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78 a partir de muestras recogidas de heces de gallina en granjas, que se designó como "Bacteriófago ΦCJ24" y se depositó en el Centro de Cultivo de Microorganismos de Corea (KCCM) (361-221 Hongje 1-dong, Seodaemun-gu, Seúl, Corea) el 25 de octubre de 2013 con el número de acceso KCCM 11462P.

55 <Ejemplo 2>

Observación morfológica de ΦCJ24

El bacteriófago ΦCJ24 purificado en el ejemplo 1 se diluyó en una solución de gelatina al 0,01% y luego se fijó con una solución de glutaraldehído al 2,5%. El bacteriófago resultante se añadió gota a gota a una placa de mica recubierta de carbono (aproximadamente 2,5 mmx2,5 mm), se aclimató durante 10 minutos y luego se lavó con agua destilada.

Posteriormente, la película de carbono se montó en una rejilla de cobre y se tiñó con acetato de uranilo al 4% durante 60 segundos, se secó y se examinó bajo un microscopio electrónico de transmisión (JEM-1011, 80 kV,

aumento de x200.000) (figura 1).

La figura 1 es una imagen de microscopio electrónico de transmisión de un bacteriófago ΦCJ24, en la que el bacteriófago ΦCJ24 tenía las características morfológicas de una cápsula icosaédrica con una larga cola no contráctil, indicando que el bacteriófago pertenece al morfotipo B1 *Siphoviridae*.

<Ejemplo 3>

Análisis del tamaño del ADN genómico total de ΦCJ24

Se extrajo ADN genómico del bacteriófago ΦCJ24 purificado en el ejemplo 1.

Específicamente, se añadieron 50 µg/ml de proteasa K, 0,5 % (p/v) de dodecil sulfato de sodio (SDS) y 20 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a una solución cultivada del bacteriófago ΦCJ24 purificado y se dejaron a 50 °C durante una hora, a la que se añadió una cantidad igual de fenol (pH 8,0) con agitación, seguido de una centrifugación a temperatura ambiente y 12000 rpm durante 10 minutos, obteniendo así un sobrenadante.

El sobrenadante se mezcló con una cantidad igual de PC (fenol:cloroformo = 1:1), seguido de una centrifugación a temperatura ambiente y 12000 rpm durante 10 minutos, obteniendo así un sobrenadante. El sobrenadante se mezcló con una cantidad igual de cloroformo, seguido de una centrifugación a temperatura ambiente y 12000 rpm durante 10 minutos, obteniendo así un sobrenadante. El sobrenadante se mezcló con un 10% (v/v) de acetato de sodio 3 M en base al volumen total, seguido de la adición de 2 volúmenes de etanol frío al 95%, mezcla y reposo a -20 °C durante 1 hora.

Posteriormente, la sustancia resultante se centrifugó a 0 °C y 12000 rpm durante 10 minutos, de la que se extrajo un sobrenadante para obtener un precipitado, que se disolvió en 50 µl de solución tamponada de TE (Tris-EDTA, pH 8,0). El ADN extraído se diluyó 10 veces y luego se determinó la concentración de ADN midiendo la absorbancia a DO₂₆₀.

A continuación, se cargó 1 µg de ADN en un gel de agarosa PFGE (electroforesis en gel de campo pulsado) al 1 % y se reveló usando el BIORAD PFGE SYSTEM NO.7 PROGRAM (el tamaño varía entre 25 kb y 100 kb; rampa de tiempos de cambio de 0,4 segundos a 2,0 segundos, forma lineal; voltaje directo, 180 V; voltaje inverso, 120 V) a temperatura ambiente durante 20 horas (figura 2).

La figura 2 es una fotografía de un gel de electroforesis del ADN genómico del bacteriófago ΦCJ24, y se pudo observar que el tamaño del ADN genómico del bacteriófago ΦCJ24 era de unos 53 kpb.

<Ejemplo 4>

Análisis del patrón proteico de ΦCJ24

Se mezclaron 15 µl de solución del bacteriófago ΦCJ24 purificada (10¹¹ ufp/ml título) con 3 µl de solución de muestra 5xSDS, y luego se hirvió durante 5 minutos para realizar la SDS-PAGE 12 % (figura 3).

La figura 3 es una fotografía de electroforesis de los resultados de SDS-PAGE realizada en el bacteriófago ΦCJ24, y se pudo observar que las proteínas principales tenían un tamaño de aproximadamente 10,3 kDa, aproximadamente 12,5 kDa, aproximadamente 15,1 kDa, aproximadamente 43 kDa, aproximadamente 49,3 kDa, aproximadamente 60,4 kDa y aproximadamente 94,9 kDa.

<Ejemplo 5>

Análisis de las propiedades genéticas de ΦCJ24

Para determinar las propiedades genéticas del bacteriófago ΦCJ24 purificado en el ejemplo 1, se analizó el ADN del bacteriófago ΦCJ24 utilizando un secuenciador FLX Titanium Sequencer (Roche) como analizador de genes. Los genes se recombinaron usando GS y el software de ensamblaje de novo (Roche) de Macrogen Inc. El marco de lectura abierto se identificó usando Gene-Mark. hmm, Glimmer v3.02 y el software FGENESB. El marco de lectura abierto se anotó utilizando el programa BLASTP e InterProScan.

La secuencia de nucleótidos del bacteriófago ΦCJ24 mostró similitudes con la secuencia de nucleótidos de los bacteriófagos previamente reportados (fago phiEB49 de *Escherichia*, fago KBNP21 de *Escherichia*), pero se pudo ver que no había bacteriófagos en los que todos los fragmentos coincidieran al 100%. Por consiguiente, se pudo ver que el bacteriófago era un nuevo bacteriófago aislado.

La tabla 1 muestra a continuación los resultados de la comparación entre la secuencia de nucleótidos del bacteriófago ΦCJ24 y la secuencia de nucleótidos decodificada del bacteriófago reportado anteriormente en la

técnica.

TABLA 1

| Consulta | | | | Sujeto | Puntuación | | Identidades | |
|--------------|----------|--------|-------|--|------------|---------|--------------------|----------|
| Nombre | Longitud | Inicio | Final | Descripción | Bit | E-valor | Coincidencia/Total | Pct. (%) |
| SEQ ID NO: 1 | 50547 | 25529 | 27458 | Fago phiEB49 de <i>Escherichia</i> , genoma completo | 1283 | 0 | 1638/ 1959 | 83 |
| SEQ ID NO: 2 | 8358 | 4 | 8358 | Fago KBNP21 de <i>Escherichia</i> , genoma completo | 16360 | 0 | 8330/ 8355 | 99 |

- 5 El ADN del bacteriófago ΦCJ24 preparado se analizó utilizando un secuenciador de ADN y los resultados parciales de la secuencia de nucleótidos que se analizaron se exponen en las SEQ ID NO: 1 y 2.

<Ejemplo 6>

10 Estabilidad frente al pH de ΦCJ24

Para identificar si el bacteriófago ΦCJ24 puede mantener la estabilidad a un bajo pH como el de las condiciones estomacales, se examinó la estabilidad del bacteriófago ΦCJ24 a varios pH (pH 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,5, 6,5, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 y 11,0).

- 15 Para el experimento, se prepararon varias soluciones de pH (soluciones tampón de acetato de sodio (pH 4,0, pH 4,5, pH 5,0, pH 5,5), soluciones tampón de citrato de sodio (pH 2,5, pH 3,0 y pH 3,5), soluciones tampón de fosfato de sodio (pH 6,5 y pH 7,0), y soluciones Tris-HCl (pH 8,0, pH 9,0, pH 10,0 y pH 11,0) a una concentración de 0,2 M.

- 20 Se mezclaron 180 µl de cada solución de pH con 20 µl de una solución bacteriofágica con un título de $2,0 \times 10^{11}$ UFP/ml para garantizar que cada solución de pH tuviera una concentración de 1 M, y luego la solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. Para un grupo de control, se mezclaron 20 µl de una solución bacteriofágica con un título de $2,0 \times 10^{11}$ UFP/ml con 180 µl de solución SM por el mismo método, y la solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, las soluciones se diluyeron en serie y se cultivaron 10 µl de cada una de las soluciones en cada paso de dilución por el método de superposición con agar blando a 30 °C durante 18 horas para determinar el título de bacteriófago en función de si el bacteriófago estaba lisado (figura 4).

- 25 En la figura 4 se muestran los resultados experimentales de la resistencia a ácido del bacteriófago ΦCJ24. En la figura 4, se pudo ver que el bacteriófago ΦCJ24 no perdió su actividad y mantuvo la estabilidad desde el pH 3,5 hasta el pH 11,0, en comparación con el grupo de control.

<Ejemplo 7>

35 Estabilidad térmica del bacteriófago ΦCJ24

Si entre las formas de dosificación los bacteriófagos estos se formulan como aditivos para piensos, se puede generar calor durante los procedimientos de formulación y, por lo tanto, se realizó el siguiente experimento para determinar la estabilidad térmica de los bacteriófagos.

- 40 Específicamente, una solución de 100 µl de bacteriófago ΦCJ24 con $1,65 \times 10^{11}$ UFP/ml se dejó a 37 °C, 45 °C, 53 °C y 60 °C durante 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos, respectivamente. Posteriormente, la solución del cultivo experimental resultante se diluyó en serie, se cultivaron 10 µl de cada una de las soluciones en cada paso de dilución por el método de superposición con agar blando a 30 °C durante 18 horas para determinar el título de bacteriófago en función de si el bacteriófago estaba lisado (figura 5).

- 45 En la figura 5 se muestran los resultados experimentales de la resistencia al calor del bacteriófago ΦCJ24. Como se muestra en la figura 5, se pudo observar que el bacteriófago ΦCJ24 mostró una pérdida de actividad de aproximadamente 1 log o menos hasta que el bacteriófago ΦCJ24 se expuso a 53 °C durante 120 minutos, y se observó una disminución de la actividad a medida que pasaba el tiempo cuando el bacteriófago ΦCJ24 se expuso a 60 °C.

<Ejemplo 8>

55 Estabilidad ante desecación del bacteriófago ΦCJ24

Si entre las formas de dosificación los bacteriófagos estos se formulan como aditivos para piensos, los bacteriófagos pueden desecarse durante los procedimientos de formulación y, por lo tanto, se realizó el siguiente experimento para

determinar la estabilidad de los bacteriófagos frente a condiciones de desecación.

El experimento de desecación se realizó con un concentrador SpeedVac, en base a los resultados del experimento de resistencia al calor. Se desecaron 200 µl de solución bacteriofágica ΦCJ24 con $2,5 \times 10^{10}$ UFP/ml a 60 °C al vacío durante 2 horas, y los gránulos resultantes se introdujeron en 200 µl de solución SM, seguido de una completa resuspensión a 4 °C durante un día, midiendo así los títulos (figura 6).

Como se muestra en la figura 6, se pudo ver que después de la desecación, en comparación con los títulos iniciales y la estabilidad relativa, cuando el bacteriófago ΦCJ24 se desecó a 60 °C durante 2 horas, el bacteriófago ΦCJ24 mostró una pérdida de actividad de aproximadamente 1 log.

<Ejemplo 9>

Estudio de la infección del bacteriófago QCJ24 en una cepa aislada de tipo salvaje, de *Escherichia coli* patogénica aviar

La actividad lítica del bacteriófago ΦCJ24 se ensayó para 46 cepas de *Escherichia coli* patogénica aviar de tipo salvaje, aisladas por el Colegio de Medicina Veterinaria, de la Universidad de Konkuk (KU), 10 cepas de *Escherichia coli* patogénica aviar aisladas por el Organismo de Cuarentena Animal y Vegetal de Corea (KAPQA), 7 cepas de *Escherichia coli* patogénica aviar aisladas por el Colegio de Medicina Veterinaria, de la Universidad Nacional de Chonbuk (CNU) y 26 cepas de *Escherichia coli* patogénica aviar diagnosticada como enfermedad, aisladas por la granja Komipharm (KF), además de la *Escherichia coli* patogénica aviar (E10-4) utilizada en el presente experimento.

Específicamente, se mezclaron 150 µl de una solución de cultivo en agitación de cada cepa ($DO_{600} = 2$), y se depositaron 10 µl de solución bacteriofágica ΦCJ24 con un título de 10^9 ufp/ml y se cultivaron por el método de superposición de agar blando a 30 °C durante 18 horas, y luego se examinó la formación de las placas (tabla 2).

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

| N.º | Cepas KU | Serotipado | Φ CJ24 | N.º | Cepas KAPQA | Serotipado | Φ CJ24 |
|-----|----------|------------|--------|-----|---------------|------------|--------|
| 1 | E09-1 | | | 48 | O6Q-035 | O-78 | 0 |
| 2 | E09-2 | | | 49 | O6D-044 | O-78 | 0 |
| 3 | E09-3 | | 0 | 50 | O6Q-140 | O-78 | 0 |
| 4 | E09-4 | | | 51 | O7D-001 | O-78 | 0 |
| 5 | E09-5 | | | 52 | O7D-022 | O-78 | 0 |
| 6 | E09-6 | O-78 | 0 | 53 | O7Q-039 | O-78 | 0 |
| 7 | E09-7 | | | 54 | KWU-02 | O-78 | 0 |
| 8 | E09-8 | O-78 | 0 | 55 | KWU-32 | O-78 | 0 |
| 9 | E09-9 | O-78 | 0 | 56 | KWU-33 | O-78 | 0 |
| 10 | E09-10 | | | 57 | KWU-43 | O-78 | 0 |
| 11 | E09-11 | O-78 | 0 | N.º | Cepas SNU | Serotipado | Φ CJ24 |
| 12 | E09-12 | O-125 | | | | | |
| 13 | E09-13 | | | 58 | A12-MRA-076-© | | |
| 14 | E09-14 | | | 59 | A10-LSf-005 | | |
| 15 | E09-15 | | 0 | 60 | A11-LSF-043 | | |
| 16 | E09-16 | | | 61 | A12-MRA-076-© | | |
| 17 | E09-17 | | | 62 | D12-JW-058 | | |
| 18 | E09-18 | | | 63 | A12-LSF-083 | O-78 | 0 |
| 19 | E09-19 | | | 64 | A12-MRA-076-® | | |
| 20 | E09-20 | | | N.º | Cepas KF | Serotipado | Φ CJ24 |
| 21 | E09-21 | | | | | | |
| 22 | E09-22 | | | 65 | 12-001-3 | | |
| 23 | E09-23 | | 0 | 66 | 12-053 | | |
| 24 | E09-24 | | | 67 | 12-055 | | |
| 25 | E09-25 | | | 68 | 12-086-1 | O-78 | 0 |
| 26 | E09-26 | | | 69 | 12-086-2 | O-78 | 0 |
| 27 | E09-27 | | 0 | 70 | 12-096-3 | | |
| 28 | E09-28 | | | 71 | 12-175 | | |

(continuación)

| N.º | Cepas KU | Serotipado | Φ CJ24 | N.º | Cepas KAPQA | Serotipado | Φ CJ24 |
|-----|-------------|------------|--------|-----|-------------|------------|--------|
| 29 | E09-29 | | | 72 | 12-187 | O-78 | 0 |
| 30 | E09-30 | | 0 | 73 | 12-211-5 | | |
| 31 | E09-31 | | | 74 | 12-220-4 | | |
| 32 | E09-32 | | 0 | 75 | 12-220-6 | | |
| 33 | E09-33 | | | 76 | 12-248 | | |
| 34 | E09-34 | | 0 | 77 | 12-261-1 | | |
| 35 | E09-35(297) | O-78 | 0 | 78 | 12-266 | | |
| 36 | E09-36(343) | | | 79 | 12-274-1 | | |
| 37 | E09-37(343) | | | 80 | 12-275-2 | O-78 | 0 |
| 38 | E09-38(343) | | | 81 | 12-286-2 | | |
| 39 | E09-39(353) | | | 82 | 12-300 | O-78 | 0 |
| 40 | E09-40(353) | | | 83 | 12-303-2 | O-78 | 0 |
| 41 | E09-41(376) | | | 84 | 12-304-3 | | |
| 42 | E09-42(376) | | | 85 | 12-299-1 | O-78 | 0 |
| 43 | E10-2 | O-1 | 0 | 86 | 12-299-2 | O-78 | 0 |
| 44 | E10-3 | O-78 | 0 | 87 | 12-299-3 | O-78 | 0 |
| 45 | E10-4 | O-78 | 0 | 88 | 12-324 | O-78 | 0 |
| 46 | E10-5 | O-78 | 0 | 89 | 12-338-1 | O-78 | 0 |
| 47 | E10-6 | | | 90 | 12-338-4 | O-78 | 0 |

5 Como se muestra en la tabla 2, el bacteriófago ΦCJ24 exhibe la capacidad de infectar a *Escherichia coli* patogénica aviar, específicamente de serotipos O-1 u O-78, que son las principales bacterias causantes de la colibacilosis aviar en las granjas de aves de corral en general.

Se sabe que el serotipo O-78 es generalmente la cepa más dominante entre las *Escherichia coli* patogénicas aviares aisladas de las granjas de aves de corral.

10 <110> CJ CHEILJEDANG CORPORATION

<120> Nuevo bacteriófago y composición que comprende al mismo

<130> P14-5113

15

<150> KR 10-2014-0044994

<151> 2014-04-15

<160> 2

20

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 50547

25

<212> ADN

<213> una parte del ADN del nuevo bacteriófago CJ 24

<400> 1

ES 2 788 923 T3

| | |
|---|------|
| ctcgtacact cggattgatt caagctgcdc accttccttg attggtgatg tcaggagtgc | 60 |
| gttgtcacgg acgacggcga cgatggcggg accaccataa agccgctccc atgagaacgc | 120 |
| ctcgacgatc tgcttattca gtttcatgcc atcccaaagt gatttgaatg ctttctcatc | 180 |
| cttcacgccg tcaaggccga atccagggaa aaccatttct tctggaatca catcgacaat | 240 |
| tttcttagcc ataggatcat caatgtaaaa ctgcgtcacg tacatctgat cgtatagcga | 300 |
| tgcaagcgcg ccgctgccg taccttcacc cttaaactgc ttgttgtaag agtctgtctt | 360 |
| aacgcttttt ttactcatct gtttttctcc caataaaaaa ggctaggttg ttagcctagc | 420 |
| cattatacat tatttgactt ccgacttacc atgattttca tgatagccca aagcgaactc | 480 |
| cgcgacttc cttgcgcaa ctgcatcgaa ccaatcagag tagtatccca atgacttcct | 540 |
| ctctccttc cctgagttac ctatgaaagc ccaccacttg gatcttgaat cataccagta | 600 |
| aacacctaca caccgcttt tattccttac tgacttcttt gtgtttctac cgttatcctt | 660 |
| atgggtaaca acccttaaat tctccctcct attgtcgttc cttatgtgat ttttgtgatc | 720 |
| tatctgcatc ccatcagggg tatctccatt atcgaattcc catgcgaatc tgtgagcaag | 780 |
| aagcgatag ccacctatcg ttatcctcac ataaccatca gcatcaagtg ttcccgctat | 840 |
| gtcaccaggg tagaatttac tctttttaat cttgatcatc cacctaacat aaactccatc | 900 |
| atacgttaga taattcttgg ctatgctata aatatcgctt cttgcattct gcattacacc | 960 |
| cccctactta atccggctaa acgtttcatt ctagacactg gatcatccag catgttcatc | 1020 |
| tcaaagttha cagcatcaaa tacgttatcg caaatgtcat catgaggaga tgaatcatca | 1080 |
| aacgtaaag acaccaattc aatctccatg tcagaaagca tctcatgaga ttcagggat | 1140 |
| acacaacgcc cagccttcat gattggtgct gcgtccattg cgcgagttac cttatccgta | 1200 |
| tttcgctgaa ctggcgtgat gtcaatcggg agcttcttgt tgattgactg gatcaggcca | 1260 |
| gtgccgctcg ccttgtcttc aatgtaaacc ttgcgcagtg aagtcttggt ctccttcgcc | 1320 |

ES 2 788 923 T3

cacttgaagc agttgctgta aaaattaaga gccatctttt caagttccgg cgcttcccac 1380
 ttaccgcgaa tgccgtcgat gaaatatacg cgatccttat acttgcccca caaaacaaag 1440
 acgctgtagt cgtgtatttc ctctgctttc tgcgctgtat ccgcagtggg gaacagggtat 1500
 tcgaagcgat ccggttttgg catgtcggct ttttcgccgt ctccgtaata ctggaaccag 1560
 tccgatttaa acgcgttgcc gccaaagcgg atgggcttct gctgatactg agattcaaac 1620
 gtatacaggt cagcttcgcg caatgccagt aggctttctg cgctctcctt cgcgggccag 1680
 aaagaaaagt gttcaacgcc gtcaatcatt accgatgggg aggatagcac gtctctgtca 1740
 aattcctctt tcaaccagtc aggaagcgtg tctctgtatt cctcggttac cagcgcgggg 1800
 atgattacct gctcaaactg catcccaccc ataccgccat tcatcaggaa ccacgtcgca 1860
 tcgtttacgt gtagtcgctg ctgaacaaca acgcatgggt tcttgtcatt cattcttcgc 1920
 gatcgaacgg tgttctttaa cagcgtgtga ccagcctttc tctttactgc tgagtatagg 1980
 tctttcggct tctcagggtc atcaagcgtc agcattccgg tgaagccatc atccatataa 2040
 ccgccacgct taccagttac ctgaccaccg atcgcacgtg aagttagagt taaccatgcc 2100
 ttttcctttg agtttagagc ggtaatgtca ccacctgaag cctttgctag tttgcagggc 2160
 caaagctcct ggaactcatc agaccgata atctcacgcg tcctgatccc gttatcctta 2220
 acgagactat cagagaatga gaggttaaga ttccttatct tctcgtcctt gaacatgcaa 2280
 tacactggca tgtgaatgga gaagatctca gtcttgccag agcctggggg aatggtgaat 2340
 atgatgtttt gtatctcacc gttgattatc tgctcaacct tccagcaaag gtagtgaag 2400
 tgccaattag acctaaactt ttgagcctgt atcaaagcga accatatgcg cataaaatca 2460
 ctaaaagacc tttcgtcatc caccttcaact accgacttct ctttctoggt tagattttcc 2520
 catattaaaa tgtctttact tgccattgtg cacatactcc acgtgaacta gctaaagggt 2580
 tatcaaattt tatcaagaac gcttttcaca gcacctcaa tcgtctgagt atcattcact 2640
 acattactta cgttgacctc ggcgggcttg tcgattccaa tctccttgcc taaaaacca 2700
 gcattgatga tattggctgc agcaagctga ttttttggct catggattac agagtcaacg 2760
 aacccatta cctccgcgaa tccagggtgat gcgcgccagc tctgaattga gcttgctgta 2820
 actccgcagt acaggcagaa tccgtttaaa gtgaaaatgc gaggcttatg cactaagttc 2880
 tctgtgaaa caccctggaa gctcgcggtt tcgattgcct tgatcgctg gtccctcgcc 2940
 catgagaaat atttaaccgc aaggttgaat acagtctcag gcgtcattgg gtgacgatgg 3000
 ttcaggttgg caatgtcgcc ataactttta ttgtatagct ctttgaagtt accgattcga 3060
 acctctcgtt ttgcgtgact ggtgaagttt tcgtcttca tagttgttc cccttgttga 3120
 ataggaatga attataccag attgcaggca taaaaaagc accccgaagg atgcttaaat 3180
 taatcaatca acgtatttga tggccccag cttccgcccc gatcgaatat cgcaaagctc 3240

ES 2 788 923 T3

attagcaaca accatgaact tgccggatac gcgccattgc tttttcttct catcatatcg 3300
 cgcttgagcg aattgtccgc gcttgattag cttagtaacc catgCGcagg aaagCGaaat 3360
 gatcaggacg gaagCGaaaa taaaaccata aataaacgtc agcatgaaat accccttaca 3420
 taattaacta aaaatttatg agtcgTTgta tcgactccgc tcatttcctt cacctttgaa 3480
 acggcttctt cggcgctact ggcctcaacc tttgcttcaa agctttgctt acaagatgCG 3540
 catgtgCGcc ccattagcaa aatagttagc ttgacctcaa acatatcaaa cctcattgTT 3600
 aggtccggtt acggagtccg gcaggctttc acaatgcctc gatttttttg cgacttacac 3660
 tttgcttttg gcgatgCGct atttcaattt gcggcttacg aaccgctcgt tgccacttgg 3720
 tggcctcgtc tgtttacgag attaaagata ccagtcagtg agatggctgt caatcaactt 3780
 ttttaaaagt tccatacgtc gggcaaacag ggtagtcgat cgctaccttg ttcccctcgt 3840
 cactgtagac gtaaacgaat ccctgggaat caactttttc cactgtgtac tcgCagccag 3900
 taaagaactc ataaccgCGc gcgCGatac acttgatcac gtcacccttc ttgatcttac 3960
 tcatagatac tttctccgTT ttcacgTTTg ccaaccagac ccttaagata accagcaatc 4020
 cacacaaatt tgtcagCGa tataatggTC gctacggcat catggtgctt ggtaataatt 4080
 gatgCGacca gcttatcatc tttgCGatct ttcttgctca gatcggcata cgctgCGttt 4140
 aattgcttgg ctttgcctt tactgCGttc atttgCGgat cagttaatcc aacattatt 4200
 tgtacacccc atcaatgatt tcgctgatct tgttcattgt gtcaaccttg gcgcaatccc 4260
 attccggtga gcctggttct tccatggTC cgcCagggcc gtgacacgTC atgTTgtCGa 4320
 taagtccga cacttcgctt tccagcacat tgcCGatgtg ctcaatctgc cagcattcaa 4380
 cagagtcttc cgcgTCgCGg taagccttga actcaccgCC gagaactttt tgagcagctt 4440
 cggctgattc cttcgTTtCG tgaacggTCc ggtgaatctc tttaccgaaC ttgCCgaccC 4500
 cgtatgTgtg aatgtaaatC atttctCGat caccttatat tcattttcgc taatgctgat 4560
 ttcgTtgcca acatgCagga actctgTTtC acggatagct tggattgaaa ggTCgCCgTC 4620
 cttgtattta cctgacactt cgattacgTC gccgacttta aatccgcaat cttccagagt 4680
 aagggcatCG tcatctgtca catagTTaac gtcgataatt tcaattttca tttctgcttc 4740
 ctCGtTCgtt tcgatggggt aactatacag ccacccCGat tctgagtttt aacaaaaagt 4800
 gctatCGctg gtgattgCGt gcattctttt tcattgCGc gaaggCGata aagcagaaca 4860
 tcccaggctc agtgaatCGt aacttgccat actggCGaca catacggCGg aatttacgct 4920
 tgtcattgaa cacgTtagtT acacgTTTTc cCGtCactac taatCGCGc ggacccttta 4980
 ctaccacgaa agtgactgct gggCGccttg cGagattcag gTtaaactta ctgcctttct 5040
 ggatggCGta ccaggtaagg cCGttatCGa catcaataac atcagccacg ttgaggtgac 5100

ES 2 788 923 T3

gatttggcct gcgtttagct tcgtacacat gaccaacctg aaagtgatct tcgaacagcg 5160
gcgctaaccc tggatgtatt ttaacgcaac gtaatttcat ggttattccc cttcgttttc 5220
gtcgaattgt tgattattga tctgagtgcg aacctctttg accatctcag agaactcatc 5280
ggctgtgcac ttcatagtct gagtagccag cagttgctta aggatggtgg cttgcttgtc 5340
tgacaggttg atagtaatca tcttgttttc ctctcgcttg gtgtgaacta actataacaa 5400
aaccgcccgg agcgggttta gcaattcgtg ctattttacca ggaatatca tcggcccaat 5460
catcatccat tgaaggacta accaagcaag cgcgaactac tttaaggacg ccatcatcaa 5520
catcaccatt taccagatgc acatcatgct cgttatatctt cttgtaatca ggggaagtgcg 5580
attccttgat gcggatgtaa tcacggctat ctcccgcgaa agtctttcca tccatgaaca 5640
agcggaccag ggtaacatcg tgaccatctt caactagtog aatcaactca tcggggaatc 5700
cgccatcagt gcaaacaaag cagaggcctt catcacacag cttgatatgt tcgctcatca 5760
gtttgccgaa ctgctggttg ccaaaaagcg gcttgaccac tgtttcgcta atccagatca 5820
tgaactcacg gcaggtcttg ccaccgagaa agctctgagg ctgttctttc tgatcgcggt 5880
cgtcgtatgc tgtgatgaac tttgaaaaag ccctggcccc aaggatgat gctgcaatct 5940
caaacatcgg gcgtttgaag ctggtagggg tgagcttgta atctgctgca agcgcgttgc 6000
cgatcgtgtc cttaccaca ccagccggac catttagaat gataattttt gacattttga 6060
tattcctgag tagtgggccc gatgtgcgcc cgtaaagggt ttattattta ccgcttacga 6120
gattgcattt cgtgcactgg cgaactccat gtggaggtag cggatcgcta aattcgtgct 6180
cgcaaacttt ttctacgccg tgagacttaa tgccggagtg cacgttatcg ccatagtcac 6240
acacctgata ggtagtgatg ccgaggcttc ggaagtgcgc gataacgcta ggactatcat 6300
caaaggccgc agtgatgcgg tgcaatccaa tgtagcgcaa aaattcttcc ttgataatcg 6360
tacccttgcg gttgtcgtca gcctggcgca taacctgac gttgtattta gcgccagcat 6420
catacagcca ttgcgttgat tcctcaacca ctgcatcaga tcgaccagtg agaacgatga 6480
tgaaagcggc ggaagcgaac aggctattca ttacgtcaat cgtttcctgg aatggctgat 6540
cgaacttgct caatgagtta aattcaagcc atgactcagt gatgtgcaag tcctttgtcg 6600
gtagcttgtg caggcgggtgc gaaccgtccg acagagtacc atcgaaatca aatatgtaaa 6660
ctttcttgtt tactgcttcc gtttgaagggt gatgcttaat cattgtgtaa agctggttca 6720
tttttaactt cctttcgtgt ggttgatgtg gggattacac cagtcaggat gaatcccctt 6780
ttaacaaaac gtgctatctg atatagaact gagccactaa gctgccatca ggatttatga 6840
ttgcgtatgc atcgccaaga tcttttccat caatgttagc ctttccaaac ttaacagcat 6900
cccagcggta atcacctttt aatcatgga agaatgcac ttgtgcgata tggataaagc 6960
gcggctcaca accttgcttg cattcatcaa cttcatactc gtactcgcac ccggtgataa 7020

ES 2 788 923 T3

acatattgcc gttaacatga tggcaaactg ccaccttgcg atcgcgtgct gattcacatt 7080
 caccogtgcg ccatgcgtga cgatcgctat aaccgtaacc gccgcttcgt ggttccattt 7140
 tcgcggttga catggtgaagc gccttgccct caccgaaatt gctaccgaaa gtgaacttgg 7200
 catctttcgt caggtaatca aactttgcmc catcatctac gacggttttc cctggggccag 7260
 ccgcaagctc attcacgaat gcatcgacag tgctgtgaca cggatcgcca ttgtacttag 7320
 gcaaatcctt gagcaattgc tcacatgctt cgtgcaccag cttacctaca gcttctttga 7380
 ttgctgctc aacatggtca gcgataatcg acggtgcaga aatttgatgt ttttgagtcg 7440
 attctaaggc ctttaaacgt gcctgtaatg actcgatttc ttttttatgc attgcgtagg 7500
 atacccatgc tccatcgctg caggattgca ttccgacgca gtgaatattg acgctggttg 7560
 gcactgacac agggatataa cggttgatgc tgttcatatg tgattcctca gttgggtttg 7620
 gttcacttga caggagacac tatagctaata gtctccgaga aagttttaac aaaaagtgc 7680
 attggataaa tccgtactta accgcggttg cgagggtaac atactgctta gccgtcagcg 7740
 ttgagtgata ggtgattagt ccagccttaa ttgcttttac caactgttcc tgtgtgacgc 7800
 gtgagatttt aacaaccca aatcgccac cagtacgcag gacaacatcg ccgaccgcac 7860
 aaaactcaac ggctttactg ttagtgtaga cctgcatgat tattgctcct tcaacttttg 7920
 gtagatgcct ttaactatcc cgaatgaaat agccaggggc cagatagcgg caacgattac 7980
 catgtcgtac cacttggtat caatattgct aacgtctttt gcaattgcat aaaccggaag 8040
 tgcgccagc atgtaaagca cgatgcataa aataatcata agtaaccctt ccctacagtt 8100
 tcgccaaactt cgcgtgatgc ctttaatttg ttccagaaat cgaacggccc tactggctcc 8160
 catgatttcg gtttgcttc ttcgttccac caaccaagaa cagccgcaact accgtaacat 8220
 gagttcattg gacgcccatc gctgaaatag ctcttgaata cgcgatccag ctcatcaccg 8280
 ctaaccttga ttgatctatc ctcaaattca gtaccatcaa agaaacctc cacaacgatc 8340
 gggtaagaac caggatcgcg tgggttagtc tcttttgggt ggagcttgaa gtattcaagt 8400
 tcggcataga tgctagggtt aagtaaactg actttcattt catgtgatcc gatttaagtg 8460
 ttgctggtgt tacgccgtaa tgctcgatta agtgccacat gcgatcgag gtcttgccgc 8520
 ctaccgcttc gatgaacttt ggcattctca gacggctggt tatgcgatcc atctgggtccg 8580
 cgctgcctga catattgacc aggcggaaaa actgctcaaa ctctttttca gtaaacatct 8640
 gcaattcctc tgattggttg ttttgcttca ataaggccac tctatcaaat ggccttgccg 8700
 aaggtttaac aaaaagtgc attcgaattt ttcggtgtgg tgaatgacct catccacgta 8760
 aatctttctc aagaaccact cctgcgctcc agtggagta atcttgtgca tcttccatac 8820
 ctggtgccat ggcagatact caatatctc agccagtgcc gtgaacgctt tgccgcagtg 8880

ES 2 788 923 T3

agtgtaaatc gtggtgtagt tagtcatttc gtatctccct tgttggtatg aaagaagtat 8940
 accagtcagg gagaatatcg ttttagcaat tcgtgctatt ccacaacaac caggaagatt 9000
 atcaccagga acagaagcac ccaggataat tcaacacaca gcaattgcag cacgtcaact 9060
 aatttgaact tcataacacc tccacotcat cctcgctaaa tggccagtcg cctggtgcc 9120
 ttcttttctt gctgagcgcc ggaaggaagt cagtgtcaac catgtacagc gtccccgat 9180
 cgctttogta tttccaggcc atagccacga ctggcagctt gcttttatcg acaccgagat 9240
 aagtgactt gatgatgctg atcttaatca tttcttcatt gttcataaaa cccattctc 9300
 agctcggtagt gctgcttcca tcagatagc tgctaactgg cgagcctggt ctggcgtgta 9360
 caacatgaaa atgttoggat cgagtagtc gttaggattg aagttcaagg acaccttgaa 9420
 tctgtaacc ttctcggttg tgcgtcctg aatcctcaca gcctcaatct cggcctgctc 9480
 gttgtagtca tctcgatgc gtaccttgg actcataatt taccattgg ttgattgtt 9540
 cacttcaatg agtgcaact agcaaatgca ctacgggaag ttttaacaaa aagtgcatac 9600
 gttcatctta tctggagcat cccttgccgc aaccatggcg accaacttcc acgatcccga 9660
 caccgcttaa gccgatgtat tcctgaccag tgccttacc ggtgatgacg tatatcgctc 9720
 tgacgttctc atatgcaagt tcatccctga actcctgaat cttcacaacc tggacgcat 9780
 cgttgacatt cactggcctc ttctgcccag cctctgaatc tacacgggtg cttccgaaat 9840
 cacatccagc cagagccagt gctgctaata aaattagttt cttcattcga taatcctcac 9900
 tactttctct ttgcgatgct gtgcgcccga cttatgcagc cagtagcgag cctgggaaag 9960
 ctggcttgta tgggcccactg taaccaccca gaacaaagcc acccgttttt ggacggcata 10020
 ccacttgacc ggatgaccga aggcagtggt cgtgtcaatc aatacgatcc tgaatttact 10080
 tatcaccttc ttctgcctcc acttccctcag ccgccaggat taatgccgcc gccagcttgc 10140
 gtgcttgctc tgggtgtgtaa tgagccatag tggagctata gccacggtct tcggtgtcag 10200
 tgtcaatgct cacgatgccg tcgtaatata cggatgttga cacctcagtg ctgtcacctg 10260
 caaaatcttc gataattaca gctttcatct tcatttcctc tttgttggtg atgaggtaat 10320
 catagctgac taccgattt atgttttagc aattcgtgct atttcgaacg atttcgaatt 10380
 tagccattat gacgccaagg ctttttatca taagagcttc acctatcgtc ttcactatgt 10440
 actcattgcc atcaaccttg atgtagtatg agccatataa gcgagggatt ggctttgccg 10500
 agtatatccc accatttaca actgaaaggt tgtggtgatt agcttgctt acatacacgc 10560
 atttataag cattaatatt caccattcag gatagatttc gctttccggt agaactgat 10620
 ggccttctcc acctcatcgg catcatagcc atgaatcaga tctgagttga gctgcgctt 10680
 gctctgatat tttcgctcaa ccgctcctca tgcgtcgcaa aaattatgga tgtctcgctt 10740
 atccatocca accaggaatg ggtgtgcata aatcttatca cctattaggc aagcaattcc 10800

ES 2 788 923 T3

ggcgccctgt agtgatggta ggatgttgtc aatcaggtca ttcattgactc cattgcgccc 10860
 gacgaacggc tggacctttc tgattgcctc atatgttgag cgaactccca caacgccttt 10920
 tccattttatc gcttgattcc agatcttttc aaccacgacg cattgttcac gacttaggtt 10980
 tgcgcgacgc atgacttcta ctctgcacca gtacttttgt gactgtcggg atccgttagc 11040
 attgattgca actcgttagt gtggaagccc atcttccgta gcaatcttca taatctgctc 11100
 atctgtcagc ttatcttcgt taaaatcaaa catccccatt atttcgtctc cctaactatt 11160
 tcctgggtaca ttttgattgc cttgatggct cctgtaatct catcgccctc aaagttagtc 11220
 acggatggca tcagcttgag tattttgacc ttaaagtcgc tcacggcctt ctctgcaatc 11280
 tggcggtttg ccttcactcg ctttcctgtc tggattgcgc catcaaccaa agacagataa 11340
 gcacaccgca cctcgacgtc atcaccgaaa tcaccatcct taattgaaag ttttgcacga 11400
 acgtttgccg cctgcacttc tggcatcctg gctaccgtat tggcgacata tgacgccttc 11460
 agctttgaca tgctgtactt gccacctaca tccagatcct cacgacttat gcctctata 11520
 tcactagatg tgaggccgta aacctggcga gctattagat ggattgggac atggaagggt 11580
 cggtcgtcgg ccttaagagc ctgctcagcc atgtagcggg taacgtcacc gaggcttact 11640
 gcttctttgt gctctgacat actcattact cctgattggg tggctctcgc taagatgatt 11700
 ccatagtatc acacatctac gtgttatcaa gtgttatcgg tgcaaatttt ctgattagtt 11760
 acatatttcc accaatcgcc ccagatatag ctcaatgtaa agtctgcgta tagttttagt 11820
 ataaggattt ttagtaaat ggcccctata tgccttttta ttcctacaat gtcgtcatat 11880
 tcctacaagt gtaggaagat atcatagaaa tctatcgaa taccacatat ccactatcta 11940
 cattatctac atatatatgt attaataata ataatataga taaatggtta ttatataagg 12000
 atattttaat gtaacctggt cgtaattcat cgtgatatgc gtacatgatt cctgcggagt 12060
 gctggtgtgt ctacatggca taacatgcat aacgcgatg cgctagaaac gtgtggcggg 12120
 aaaatcctac caggcgatca ggggatcaga tctcaccaca tcattcccc atcaatgaat 12180
 cattgctcaa ttcgcaacaa tcgaaaacat cattgcaata gatgcaatat tgctacctgt 12240
 gcaatagtga agtgaatcat tgcaatagct gcaacaatcc ataaatcgaa cgaatagcac 12300
 tttttgctaa tgaccgatca ggtgtgattc gctattatta cctcatcgaa acgacacgca 12360
 ctaaaggaaa tcatcatggc taagcgcctc aacaagaact caccagttac catcgaaaac 12420
 attattgcc tgctggtcca ggagggttat aaccctgaga gcgccaaggc actggttgag 12480
 aagatgttcg cggtagtcgt gaaggctcat ccagaagaca acatccgtga aatcgctttc 12540
 tacctgaaac acatgtaagg ggtaattgat aatggctaac aaaattgttt tgaagcacia 12600
 gaacgatgtg aaggttggcg aactatcat ccatcacgga tcacttcgga ccatgggtaa 12660

ES 2 788 923 T3

ggagagcttc actaacgatac agttcatggg ccgattaatc cttggtgaca gctaccgcct 12720
 tggatacgag atggtccagg tagtcgagaa agttaaattc tgaatatgca cgaattgcta 12780
 aacgaagcct cacggattga ggcataatca tttcatcgaa acgaagtaca caagaggaag 12840
 taaaaatgtc agttaaagtt cagaacgtag tagcacacat cgaagcaaaa ggccgtgcaa 12900
 tcgtcaagct ggaccgcgcc gcaggcgtaa gccaaatcac catcacgcgc cgtgagttcg 12960
 accgctacgt tgttggtaca catccaggct caatcatccg aagccttacc cgtgctgaga 13020
 tggccaatct gttaaactgat aactcacttt acatcaactc ctggagctaa cagtgcatac 13080
 agataatctt tggagccgcc accgcgcggc acttgaagcc ggactcaatg aagagtgtgc 13140
 gctcaagggt gcttatggat gcatcgaact cgatgacgca ctgggctgca tggatatgga 13200
 tctgaaaagc gaaagcaacc agtcagtaga cggaaatggg gatgacttcg actaccgctt 13260
 aaaatatgac gacggaatac cgttctaagg cgagatcatg aaagtaaagt gcacaaactg 13320
 catcaccagc accgacaaaa aagttttaac accattcggt aaaggctctg tatacgacgc 13380
 tgaggcgcta atcattaacg gtaagacaat cccgaacgaa tgggttatta atggcgctga 13440
 gcgaccgcac aagcacgatt ctggctggat tgctatcgca ggatggaagg tcggaatggt 13500
 tatccctgga attgcaacgt ttgatgaggt gaaataatgc tcaagccatc cgatttgaac 13560
 tactacgaca acgacacgat cgcaagctc tcaggtaag gatggtatcc atggagcacc 13620
 agcgctcagg ttgaagactt gcaaagcagt tatgaaatca cacagaaagc aattgagaag 13680
 gcaaagaaga aatgaataga aaaagaagtc cagacggaaa attttctggt gatccgctac 13740
 tacctggagg ttttcataat tgcaactcat gcggaattaa aaaggaggct gacgataaaa 13800
 actttagaac aataataaaa ggaaaaacat gcgagagcct aagcaaaaact tgcagaaaat 13860
 gcgagtatca aaaaggaaag gataaacacg caaggaacat gaaaaaccct gaatttgcag 13920
 atgctagaag ggaaaagtgc aggaactgga ggagcaacaa cagaagtaag gtggcgctta 13980
 aaaattatca agcaatagat aaaaagaaag gacttacatg caccatgaca attgatgatg 14040
 ttgatgagtt gcagtcaatg ccatgctact attgctgaga tacggagcgg gttggtgctg 14100
 acaggattga caactcactt gctcacacgc gcaaaaactg ccttccatgt tgcctgatt 14160
 gtaatatctg taggagtaac actttttcag ttgatgagat gatggtgata ggcaaagcga 14220
 taagactcgt aaagaaatca agaaatagca ctaattgcta aagcccttcg gggcttttcc 14280
 tgtatattca tctcatcgaa acgaaacacg caaaggaaat caaatgaca gcaacaacta 14340
 aaaacttcgt tagcaacgaa aacgtattat acaaagctcg tgttaaagac ggtgtagagc 14400
 aatcaagaa agatggtaaa tgggttaacc tggaaagaaag cggtaatgat atcaagacaa 14460
 aaactcttta ctgcacgaag gttaatcaca ggtcagcagt taaaaagac ttcaaagaag 14520
 gtaagcgcta tcaggtaaat attcatgctg gccttgcca atctgccggt tacatttacg 14580

ES 2 788 923 T3

| | |
|---|-------|
| atgaggatgg taatgcttgg cagctttacc gaaacgaaga ggttggttc atgagcctat | 14640 |
| gcggtacgta caagtggcag gcggcgta aataagtagc attttctggc aagcggtttt | 14700 |
| accataggtg cgtaacatt agcgcaccaa ctaaggagt ttttaatggt tgattttaac | 14760 |
| gaagataaat tgtccatcga tcaggtaatg gctgtagccg ctgccgacaa tctgccgcct | 14820 |
| ttgcgcgttg ccatcaatgc taacgggtac aggcaaagcc agtcgttctg gaaagcacca | 14880 |
| acagaaatcg actcaggcgg tgacaaatat cgggttatct cacttggtaa cgattatgat | 14940 |
| gtcgttggtg agctgtcaag caatgccgct cgttcagttc agttccccga gtcgtccgct | 15000 |
| tacatgcatt tctcggatg catatcagcc gccatgctgg gccgatttac ggttgagtat | 15060 |
| cacggaacac aacagccgac cgctctttac gtogtaacca gtcagccgcc atcgacgggt | 15120 |
| aaatcagcca ttaactcact ttcgctggcc ccgatgatcg cagagactga acgactaaac | 15180 |
| gagatccgaa agcgcgaccg caagaagatt atggctaagc tctccgctct atccaaggag | 15240 |
| atgaagcagg agaaatcacc atctgatatg gcggctctgt ttgaggagaa agaggagctt | 15300 |
| gaagaaaaac ttgaacgact ctgtgacatc gttttccccg tatccgacac cacgccgaa | 15360 |
| ggtcttgccg gaatcaacaa ccgccagggc aactttgcag ttatctcgga tgaagcaacg | 15420 |
| agcgtgaact cactgttagg catgacctat ggtgacggct caaagaaaac gaacagcgag | 15480 |
| cttgtgctta aggcgtggga tgctggtaac gtatctatcg cccgtgcgaa cgcagacaat | 15540 |
| aacatgagct tcattgcgat gggctgtata tctgtaattg cacaggatga aacaatcaac | 15600 |
| gcgatcatga atgctggtgc gcgtggtatc ggtgtgtcag aacgtttctt gcttgtgcgt | 15660 |
| gagaagtcat tccttggcga gcgtgtattc gttgacgaaa aaggcgaatc aacatacgag | 15720 |
| cctattgatg gcggactcaa ggcggactac ttccgtctgg tccatgagat catgagcgaa | 15780 |
| cacgaagtca acctgacagt gagcacgtcg gcgatgaaat atctcaaccg tgcgcgtcag | 15840 |
| gatatggaac ctcaccttgc ggacggcggg aagtattcac acacaatgct tcgcccgcg | 15900 |
| ctgggtaagt ttgataagca ggccatcagg atcgcggcgg ttcttcacac tgtgcgtaac | 15960 |
| tggttcaatc ccaatggcgg aagtcgcgag aagtcaaggg agattgagct tgacaccatg | 16020 |
| caagaagctg taatcatggt ccaggaactc agtaaaactt atctgtcatc tgccaatgct | 16080 |
| gctggtcacg ctggcgacca tgccgagatg aacaagctga ttgacatcct gatcaagcag | 16140 |
| ggcaagaacg ggaagggcgt tgtagggtgc agatccctat atgaagcggc tcgtaagggt | 16200 |
| aagccttttg aggggcaaag tgggtgatg actcgcacaa aagaccacct aatccctatg | 16260 |
| ctggatgaga aaaactatac gtgcctgatt ggtgataaaa ttacattaa tccgagattg | 16320 |
| ctggggtaaa caatgttctt gctcgcagtg taccggtttt gtgaaggata tgaaaagttc | 16380 |
| aatcgtcagc acctggcggg gttcatatac aagcacaggg agtgtgagcg actggcgaag | 16440 |

ES 2 788 923 T3

gctgccggag ttacgcctcg ctacttcgca tcatcagcat caaaggagtt catcgcaaga 16500
tgcattggcg aaggatacct tgacggcgtg aacaactggt actggtccaa aggggcgcaa 16560
aaaaggccgt ttgaatttca tttcaggtgc tatggcgggtg agaatgatcg ctatacatgg 16620
gagatgatga acatagagaa tatgagcgat aatgagttat tcggaaagcc aggtcgtaat 16680
cgacgcgata atcagatgca gttctgagaa tggcatcagt gaggatgggc ttaaccaagc 16740
ccttctttca atgcttaact catccatgcg cgccggacga cgtgatgagc atactctatg 16800
caataatgaa ggtgaattat tgcttctggt gcaaagatth ggataaaaaa agggagcctt 16860
tcggctcctt ttatthtttg cgtcgttcca gccatagata gaaaattacc atcagaatac 16920
cgatgaacag gaataccagc ccagcaatca gattacctth tgagtcattc ctgatctcaa 16980
tcttatcagc gataatggtg tcagctthga tgcttgatgt gctgacagac ttaccgtht 17040
acgtatcaac cttgccaacc ttggaatcct taatcgtggt gtctgttag tthgacttat 17100
ccacctthcc ggtaacgcct accgthtgc tcaagththc tgcccagcc tgcgcgctga 17160
thtctggctt actgccaatt aaaccagtca gggcagatgt tgctgaacac cccgttagca 17220
taattacaga gcataatagc atthththgca aaaacataaa thaccacctt tgatatgatt 17280
gaagtgaaaa ctacatagga gattatacat gaattggtca gattacttca catatgatgg 17340
cttaaatctt tggagaaaaa ggaacgagag caggagtgcg aattacaact caaggaatga 17400
gggattactt tgcggcacga gcgacaaaag aggttacttg cttgttagtc tggatggtaa 17460
aagatacaag gcccataggg tggatggga aatgcacaac ggaccaatac ctgaaggtat 17520
ggagatagac cacataaacc atgtgaagta tgataacagc attgataacc taaggctggc 17580
gtctagatca gatcaatcta tgaatatgcc aaagtcaagta gcaacaagt caggagttht 17640
tgggtgctgt thtaataagg ccagaggtaa gtggttctca cagataaaat tcaatggtgt 17700
aaacgagaag ctgtactatg gagactctth cgaggatgct gtaaaggcaa gaaaagaagc 17760
tgagataaga ctcggtththc acgagaatca cggggcctaa agggccctth tcattthcat 17820
ctcaccttca atacatagct taatctcaat atthctctcg ththaccagtc cthtaacgac 17880
aatctthctth ccattctthg ththththatt ccacataccc aaagctthac accctthgat 17940
aacctcacct cgattaatta acctgatggc tgtggagthta cgcattggcac taccgcccagc 18000
attgtaacta aaactaataa gagcagctth tgtctthgctg tgtatatcgt acctcaccgc 18060
ctgctcaaca tacttactat gaattgctac atgtthththca agtagagccc tacactctga 18120
thtgctatat gthththccaa thaactacgthc tggcccggta ataccactgc aaattgthca 18180
caccacagca atgtcaatgt aaggtctgth ctccacacc thcaacaagct caataagcgg 18240
cgctgcgatg tatattgccc cagctgthcgc cgcactaatt aacagctthct gctthcattta 18300
cttgctcctt atctthgattg ctgtthththaa gtctctgac thcaagagctc gccgaatcgc 18360

ES 2 788 923 T3

ctggctatcc ttaaacttcc agtaagcccc ccaagcccca aaaattatta gagcgataag 18420
 gctgattatt gctatagtca tttggccagt tgcggctcca gtaaccgcag cacctccggt 18480
 tgatgccgta gcggcgtaa ttacttcctt catgcatcc acctttatgt atttgtcaat 18540
 gtttaagtta gtaaaaacat aatacattag aacggatga aaaagaagca caaaaaagg 18600
 gagcctaaag gctccccgtg cgtaacgta tgtttttatt gcgctagtca gcgataataa 18660
 attcaaccag cgcaccatca agcggagcaa aaatccatgt catatcgtcg ccgtaaatct 18720
 tgtagttact gtcgccctgg tattcggcgc tgtacggatt gtaaacagtg aaaggcaggg 18780
 ttttagatgt gttcttaacg caaataatt taacatgat tgaatcctc tgtgagtga 18840
 atatgaatat agcgcataat aggcgctatg ttttaacaaa aagtgtatt tacataaccg 18900
 ggcgataaat gtgtcgacca acctctccga actccttctg gtaaacatt gcagccgctt 18960
 ggcggatga tcgccacct ccgcgagcgg catatgcac cttgctagcc agcgtggat 19020
 gaacctcgtc aatcccaaga gtgcaactctg taacagttgc atgatggaaa tggccggagt 19080
 ggcagtaaac aaactcacat tcaccaaagt ctttgcggta gtcggtcgcc attgctgcga 19140
 gtcgaccctc agctttcttc atcgtgtgac cgtgcgtgta accaagtagt gttgaaccaa 19200
 atcttgtttt gtgcatgatt gccggactgg tatcaacaaa cactcgactc tcgtcttcat 19260
 aaaatgcagc cattgccgcg cgaagccaaa tcataccact ttggtcatga tttcccteta 19320
 taatctgaat ctcgacattt ttatgctttt taagcatctt ctctactgca ccacgaattg 19380
 agcgaatcgc aacataaact aacttagcat atcggctatc ctgatcaagg cagtgtccgc 19440
 ttgctggagt tacgcctcc aaccatcag agtggaggaa gtctccacca actaaaatca 19500
 cggctttctc tgaggctggg gatacagaga ttgcgtggtc aaaatatgac cccattaatt 19560
 tctctgccgt tttagtgtca taattctcac cagattcatg gcgatgtgcc atcatgccga 19620
 tatggatata gaaaataggg taaagagtca ttaattcaga cttgacctca ttgcctgagt 19680
 ggattaccac atctgccttc ggcaactccg aacaaaaagc ctcacgcgcc tgttccatca 19740
 gaacctcaag gcgctatta tcaattgagg tcttaacca ccggatcttc tcgttacctt 19800
 ccgcatcaat catggttgac gtgcctttta cagcgaatcc atcaggaaca tatttagcaa 19860
 cagctttggt accgtgtccg tgacctttct tggccagggt gcttgagcgt tgctcaacag 19920
 ttctaagtgt catccatat tcctgggcga tctgaocgag tgttttacca gcttcgagct 19980
 cggcaatgaa ttgttcgtca ctgatttttt gaatagccat ttttgtaaat ccttatcgtg 20040
 ttagcaagta gatgataata aaaccaatta tcggcggtaa taatacagga attaggcagc 20100
 gcatcaaatc tttttcaacc atgttgtaa agtatatggc tcaaccgctt cacctgccgt 20160
 ctctgattcg ctggggacca tcataccagt tgacgggcta aaatacatca ggcgatagcc 20220

ES 2 788 923 T3

gccaccgctc gaacatggca catcttcgaa gtcagaaggc aaccagtcag caaaagggat 20280
 gatcgcgaac gtctcattgt tgttgctgca ggctcgatat ttgtcagcgt caaaatcaag 20340
 tcctggtaag ttcatttata tcttctcgct gcgtctttcg ttgcttgaat gaaggctttg 20400
 tagtcaatct tcaccggagt tgccggaact ctgatcagct tacgtggcct ttcgtgtata 20460
 tacgtcattt tcccgttgaa gatgacacat atgtctttaa tatctaagta cttagctata 20520
 agcgcgatgt catcacttat tcctgcttcc ttgcagtgat tccaaacagc ctgacggcct 20580
 acatcaacag ttaccataaa tatcaaagct ccccgacatg gcctgataat ctgcgatagg 20640
 caaatgacca taagcgcctt tgagataagt aacagcaata acctcatcca gtccgccatc 20700
 cttgccaaagc gccagcgtt cacttgctgca atcattagcc aggcgaagca ggtgcggcag 20760
 taaaatattt ttacggtatg cttgctgggt gtaagtgcta aaaggttgct tcttcatggt 20820
 gattcctcgt ctcggttgta tgaagaagt ataccgctc ggcggggggt atgtttagca 20880
 attagtgcta ttgtgcgaaa tcttcggggc actcgcgctt atagtcttcc atatcttttc 20940
 gtattgcagc gcgccatgat gatactgact gatctttcaa ctcatcaaat gacatatcaa 21000
 gatcaoctga gaataaccac gcatcacctt tgaaccctga acttgtaac tcatcgcaaa 21060
 cgatcgcagc aaataaatga aattgatcat tgtcgggtta attgattttt acactactca 21120
 tcttaaacac tcccgtgatt tgtatagtta ccacaaacta aatttctcat ttcaactatt 21180
 gccaaccttg ccttttcaat atcatgaaag tagccagcaa gataaacaac accaccaacc 21240
 gtaaccatag ccctccagca attcattggc ttgcaccagc ttacaccctt gaccccagat 21300
 ttgttatttg atttcatagg catattttgc tgattctgac ttctcgttac aagccttagg 21360
 ttttcaatcc tattgttacg cttgtcatta tcaatgtgat ctatctcacc tttaaattca 21420
 ccataaacia attcatacgc aagcctatga gcaaggtgct tcctcctacc aacagatact 21480
 gttatatacc cagcattatg atctgtactt gaaatcctgt tgaatctcaa gttaatgaaa 21540
 gcgccagtat cagtatcgta gccaatcctt gggacttac cattctttat tatcactaaa 21600
 cgctcctttt ccttgctttt cttgatttaa ttgatggaca aatctcagtc gatgaaacat 21660
 atgtcgtttt ttgaacctcg ccaacaccta gctttctcat tataaatatt acagaacctt 21720
 tattattacc agttacaggc tttccgggtca gtccagagat gaatgccaac cgcctcctcc 21780
 ggcaatattc ctgactgtca atctctgtga tgtcagcctc aatccagatg atttcagccg 21840
 cgttgcgacg ggctcggca aaccatgccg tagagttatc accaggaagc aacatatcaa 21900
 tctgattggt gtgctccatt tgctcaatcg ctttcttcac gaaaggatct ggatgcgagt 21960
 acggcggatt aagccagatg tgcttattgc taccacacca gatcttaagg cagttcacat 22020
 gctcactata gaacttttct caaactgcat tgtagcact tgcggcggcg tcgatgtcat 22080
 atttgccata acgcgattcc atccatgaaa tcagctcctt gtctgtagcc caaagatctc 22140

ES 2 788 923 T3

gaactgcgtc aggagtcttg cttccggcat atctgtttcc agttacctta tagaaggtgt 22200
 ccggcttaac cgactgataa tgaccgttac caggaacaag ctcattggta acaaagtttt 22260
 cacgctcgat ctgctcaaag ctaacgaatg cgtcatgagt atctttgtcg cttgagtcga 22320
 tcatcttatt taacctcggg aactttgcag ttattcacag cgacgaacct gccgacgcta 22380
 actttgacct gactttcagt cacgttgtaa attgcctttc ctaagaaagt ttgcagctcg 22440
 tagtgatcgc cttcacgctc aattacaaca cccttgctcg aaacaatctg tgacttggtt 22500
 actgtgaagg attcattgcc gcaatcgtaa aacttggtat cttctgcaca acctgccatt 22560
 gccacaactg ccagtagagc gatgattgac tttttcattt tgatttcctt ggttggttac 22620
 ttcgtatcga tgaggtgata atacaccacc tcacggattc gtctttagca attcgtgcta 22680
 ttcagcatat ctgcaacggc tttcttata tctctctggc cgtatgccac cgccgcgaac 22740
 ccgccacgct ccgggacacg ccggaggaac tctttctgct ccttgctgac tgggtgatgct 22800
 ttgcctttcc cgcttttatt gactcgcttc aattctatgg ccccgaaagg atatttgccg 22860
 aacagacctg gaaggaatac gaagtcacta accccttca ataactcact ctgagcatcc 22920
 tttaatgctg tatggatgtg cttcttgctc tcattaacgg cgtgccagaa cagcaaatca 22980
 ccatgcctaa ccttcgtcca agtcacacaa tctacttggg gcttactttc cgtccatgtg 23040
 tcagatttgt ctggtgtgta atattccagg tagtgcctt tatcttttat agccattttt 23100
 gccaccgtga ttgtcgtgaa agttatattt aacgtttgcc tcagttcttg catctatagc 23160
 taaatcaata tcgctaaagt aacctagcga tatcttcttg ccgtttactt gtatctgagc 23220
 tttccacttt ttacttggtg agcaccagct aacgccagta aatccgctac tattcgactt 23280
 tcttattgat gtatttttca tgttgcgga tctgcttact agtcttaagt ttgaaattct 23340
 attatcatcc ctttcgtgat ttatgtgatc aacctccatc ccttctggta tttcaccatt 23400
 atgtatatac catatcacc tgtgctcctt taggtgagcg ccttcgaact tgaacaccct 23460
 gtagccttca cgatttacgt gacctaccct tgatccaatg ctaactctag cccttgacc 23520
 tgatggtttc gtccagtata gccctccatc cttgtattca acaaagtta taatcataag 23580
 ttaccttcca gtccaaaatc cttacgtgat ataatatctt caccttttgc attcttgccg 23640
 tgagttaccc tcaccggatg cgctatgtgg tgagcattgt ttaaaatcat tttcgcactc 23700
 ctgtaagccg ccattaattt tgcgacctta ctgtcatgca catgaggcaa taccctttt 23760
 tgtttccata tcgtgtgaca tacctgtgcc gttgactgag ggaaaaactt ctcatacgcg 23820
 atgaagttaa ctccactga gtccgtcagg tcgtaccgat aaagaatgcc agtctgatta 23880
 cgcgtcagcg ttacttcaaa gctgttaact gtgcaccagt cgttcttggt gtaagcctta 23940
 ccagtcagat tatcattggg atctttcaaa ctaacgtcac agcagcggca tattctcgtc 24000

ES 2 788 923 T3

actacgtcat tctcagtgcc acatccctta gcaataactt cgccagtgcg atcatcaatc 24060
 tggctctcgc atatacagaga tttccagaaa tactcacaac gatttccggtt ttcgtctctg 24120
 tgaatgcagc ggcgagcgtg aaagctgttc tcggttccgc acagctcaca tttcttaggc 24180
 tccttcttgc catcaaagcg gcgctggtac tgtgattctt caagtattgg gtcaaagtat 24240
 aactgaccca gctcgtccat gcaacccgca aatcccaca ccaggtgatc ttccttcacc 24300
 attcccattc ctttttgcca cggcttaagc aatctcatac ctcgaccaag caactggatc 24360
 agcagagtaa gtgaaccgat tttgcaagg attaccgaaa aatccccaaa cggaaacgta 24420
 acgccagtgg ttagcgcctt cacctggaat atgtatttaa tctctccacg gttagcggcc 24480
 tccagtatcg cttgtcgtt tttagtattc gtcttctccg tgatgatctc ataggtagcg 24540
 tcaggtggca gatagcttgc cgcctcctta caatgtcgtc gacctgcgca cgtaatcagt 24600
 actcctttc gtttcttagc ttcctctacg accatcccca tgattcgtt ggtcatgctg 24660
 gcggttgcct ggattttctt ctccatcgcc ttcatttctt tctgactgaa gtcagacgtt 24720
 ccatcctgac tggagcctt aaactcatcc agatcatatc cagcgtcacc gacacttccg 24780
 aaaatggttg ggacaacaga gccgaactca atcaggtagc tgggtgcgat gttagtaacc 24840
 tgctcgcgcc agaatccagg tagcttaggg ttatcaacaa cgatcggggc cgttctctg 24900
 aactcggaac cagtcatgcc gaagatgctt aattccttcc cgttcttctc tttgcagcgg 24960
 cgcatacaat cagtgataat gatcgtgtac tggcttctt tggttccaag aacaggtcgt 25020
 ccagctctcc ggcttatcag caattgctta tccatcacct gaacgccaac ctctacgcca 25080
 tcaaggtatc cattgatata gccttcgctg tttttcgggt agtcaacgaa tacacgctca 25140
 tccttttcag tgagcatcat ttcaatcgtc tcttcgttgt cgatagcggc ggcaaggtct 25200
 tcccaatcca cctggtgaca ctcatcaatc ccaagcacca tgggtgtaaa gtcaccaagc 25260
 gccttaaaaca gaccatttgc aacagaacct tccgaacctt caacgatagg aaagtaagct 25320
 gatttctgtt tcagggcagc gcaataaact gagttaggaa cgccgaagtt tgagatctct 25380
 tcactatcct gagcaacaat gtcgcctggt cgtgcaagaa tcatcatcga caatccatc 25440
 tctttgacgc gcgatgcgat catggcaaaag ccgattgttt tacctgccga caccgacgcc 25500
 ttaacgatga atggatgctt atagcgagca atgctcttcc cgatctcgtc atacattacg 25560
 cactgatatt cataaggaac catgtcaccg aacgtgaatt taccctgaat ctcttaatt 25620
 ttctgcgggc cgagttcttc tatctgtttt ttaatggatt taatgcgcat agccatagta 25680
 ttaaatgcct ttcattgttc ttogattgac gttataataa caaccatcga aaccaatggt 25740
 taacaaaaag tgctattgag gtgataaaat gaatgcaact gataagcgtc ctcttaacgg 25800
 taacaacgga actatccgca cagaagataa gaagcagcgt aagcgaccgt caggttacta 25860
 tgttctcaag gatgaagtaa aggccggatt aagagcgcga cttgatattg tatttgagtt 25920

ES 2 788 923 T3

ctacggcagc aaggcgaaca tggctaagca attaaagggtt actcgacagc ccggttgaaga 25980
atggtttaag cgtggaatga tgtcggcgcg cggcgctcaa ctggcgcaaca accgatataa 26040
gcgaactggc gaaggcttcc gcgctacatt ctgccgacca gatttgcagt ttgacggcaa 26100
cgggaagccg cttactctgc ggtgcaaaaa gcgtcacatg ctgcgcggtg tcaactgaggc 26160
tgaactagcc acaaagccag agtgtcgatc gtggcgaaaa attaaagcag caaacgaagc 26220
agcacgaaaa gctaaagaat gacaatcaag gttgtgccat aattgggtgca acctttttta 26280
ttggagtaaa tacagtgaac gacgaaatga tgtacaaaa agaagaagtg ctgccataca 26340
tgaagggact ttggaaggag gcgctacagt caatctgtgg tcttaatgac tcatacttta 26400
gtaagcgcca tgggccatgc ccgcaactgc ctggaaaaga ccgctttcgt tggactgaca 26460
atatcaacca ccctggtgac ggtggtgccc tatgcaacca gtgcggtaac gactctggct 26520
gcggatggat gatgaagctg actggtgagc cttacagtga ggttattaac attctcggtc 26580
gattccttgg taaagtgcc aaggattaca aggctaaggc ttaccgcagg gcgtcgcgcg 26640
taccgaaaa aggacttggc aagatggcag atcatgagtc gtgcgttgct gtaatggagc 26700
gcacggagaa acgcgatagc accgatttaa gtgtgtatga gtgcctaacc gaagattcgt 26760
atgatgttgg cgtaaaagtg cgtcagaatg gcaactgagga gctaatacac gcaactgccgt 26820
gctacatggt ccaccctgac ggaattgatg aggatatgtg taacgctcatg tttgcttatg 26880
ataatggcga atacactttc cttgocgctg attattctcg cggttcagtg gttaagctag 26940
ggagtggcga ggatgatgcg gcaatatata tggcaagcga ccttattgat ggttatcgcg 27000
tgaagatggc aaccagtcag gaagtgtggg tgactttctc ccctgagaat cttgagattg 27060
ttgcttatcg gtatcgtggc gatagagagt tgagagtggc gtgtccagct gatgatttgc 27120
gaacgcttta catggctgat gagcgtgatt taaaagttgt agtgcctaac ggtggcaact 27180
tcaagatggg ccttgagcga aagctatata caccgcagga tctgatagat aagtattcat 27240
aaaaattacc cgctactgcg ggttttttta tgcctgaaag atggtatact gcatttagca 27300
aatcgtgcta tcaaattaa ttaaggattt acaattatgg cgatctatga tgcaggaaca 27360
gcctctctag cggcagatgg tacagttact ggaattgga ctacatggag gcagccacta 27420
acgctaacc gtgttgggtgc gactatgatt ttcaatacca cgccagcgag cattgttacc 27480
attgctgaaa ttatcagcga tacagagatt cgggttttta acgataaagg gtttactgcg 27540
ccagctggaa ctcagtactc aatacttgcc catgatggta tcacagttca aggactagct 27600
caggatgtgg ctgaaacatt gcgttactac caatcacgtg aaactgaagt tgccgcagct 27660
gttgatgctt ttaatcagtt tgatgoggat gcctttcagc aaagcgtgac taacgttaac 27720
aatcaaagcc atcaagttgc caccgatgcg gccaggttt catctgataa ggccgacgct 27780

ES 2 788 923 T3

tctgctgata aggccgacgt ttctgcttat aaggatgctg cagcaggaag cgcggaaagc 27840
gcacaaaaat cagcgcgaga ggctgcatca agtgcttctt ctgtatctgg agcattagtt 27900
ggctcatttc agggtggtat tacaatccag tcaagtagtc aacagattat agatttaagg 27960
aatgggactg cgaaatctta cctttgggct ggagatttac caaaagttgt accagaatca 28020
tcaactccag agtcaactgg tggatatcc tcttctgcat ggatcccact agcatcatca 28080
tcatcagcaa ggtcagttgc tgacttgca tcattggctg gatcgattgg tagttcagtt 28140
taccttgatt cttatattga aggccttgct gtcggtgccg gaaggttgac agctgttgat 28200
gaatcaacaa tcgttgataa cgtttcaacc tttaatggta acggtgtggt ttggaaaagg 28260
gataaaaaca ccagatcttt taccgtgtca gaagctgggt acacagatgg tttagatatt 28320
gctattttta ttaataggat taactcatct ggatttgatt gcattgtaa taaaaacgga 28380
accgtgtttt cttctgtgga gattgacata tcaaaaggcg cactaattgg aagtggaaag 28440
tgcactctga aggaggagc tggagctaca ggtgattact tcttaagggt attcaattct 28500
aattcagatt acacggatag agatccatta aattcaactt cattaattga gggggtgct 28560
ttcgttgac taggtgcaag gcgcattgct tttggtgggg ctggtagcgg agaagttgca 28620
gaggttttaa tatcaaggtg cggattcata tccactggag gcattgaatt tcttgataac 28680
tcttacaggt tgctatattga taagtgtaca gtatcaagaa gcttcaataa tacggttga 28740
tttaactctc cacagaactc tggatgaagta atgaagtcc atcactgctg ggtagttgat 28800
aatggaggac cattaacatt taacaacggt caatttatat ttgattcctg ctccatgcct 28860
gccgggcaaa aggatgggta tcctcaacct actgttattt taaatgataa tgctaccaca 28920
gtattctcta acggaacat tgagtatcaa ccaggtcaga gttttggtg attctcagta 28980
aatggaagct caaggcttag cgtaaaagat actactgtag ttgtctatga tggattctca 29040
agtgttcctt ttgtttccaa tggtgactcg gttgtttcat tgtcaaactg ctctttacca 29100
ttgtatggag ttagcacaat agccacagga ttcccaacaa ggcagattgt tggaggagat 29160
tcaagtaaag tatctagcta cggatgttac cctaggtctg gatttatact ttcaaattgg 29220
aatctgggaa gtattgtag cccttacata aatagcgtgg caaataactc tgcacagaac 29280
ggagtcgggt caggatggtc ttttaatacc ttaaattgaa cgccgtctgt atccgttaac 29340
aatgatgtac ctcaagcggc aatgtttgg tcatcttttg ttatcagcat tccagactca 29400
gtctcttcat cgaactttgt tcaaaatgta tatcgatgag agcctggtag gtactttcag 29460
tttggatttt gggctaaaaa cacaaccaga acgtagctt ctataagggt tttatcaagc 29520
ggaggtcagc aagttggcga ttcgattggc tattatatac ctcaagatgg aaagtttgat 29580
ttttatgctg ttgtttctga tgtgccgcca ggggctgaaa gggccgagat taacttcaac 29640
tgctcagacg ttgcaggtgg acttgattat cacaaatgaa tttatggatt aatttgataa 29700

ES 2 788 923 T3

aaaagccccg aaaggggctt tatctttaac atcagaatgg aatatcatca tcgaactgat 29760
 tttgctgctg cggttgctgc tgcggttggt gctggcgctt ttgctgctga ggctgctgcc 29820
 gttgttgctg ctgaccttgg ccctgctgtg ctggctcacg ctggctgaat tgcaactgag 29880
 gtcggatcat ttcgggcgtc acatacacag taccgtcatt tccatggcgc gacgctaagt 29940
 gaagcgtgtc tgcggaaatt gatacaacct taccttctct gaacgcttca tcataccact 30000
 gcatgacggt ttcttttgcg aagaacgtag cgcggtagtt gctgtaaacc gtttcatcct 30060
 cgccctgctg attgcaatc ttcatacgtc ctgacagttc gacggcgtac attttccagc 30120
 gaccattatt gttactgcct tctttggtga atggtgcttt gcggatctgt ccagtgatta 30180
 cgtgtggcat tttatthttcc tttttggatg gggccgaagc cccgttaatt agaattgctc 30240
 gatggattca gattgtacag gctcggacgg tgcatttgca accttgcctt caaccttttg 30300
 cgcactctgc ttttttgctg gctggaaacc gcgagcgtca catatactca attcagcctt 30360
 acgcttctgc aagtggctct ctgcaatctt ccattccgcc gcgccaagtg aacctttcgc 30420
 gctcttataa atcacttga gatcttccag cttttcacia ttggtgatca gttttttgta 30480
 gtcogctgcc gtgogcttcg cgatttctgc gtogtcatcg ctctgagtga ttccaagcgc 30540
 tgcgcacaat gcgtaacggc gaccgtatga agttgtcgat ccgtaagcct gggcgctaatt 30600
 cttctcgatc ggcatgttgt actggaacgc aagccactcg ccggaactgt gcaggatgag 30660
 tgtttcaatg tgcataacct tttcggttga cgtgtctata tttgactgga taaccataag 30720
 gtcattgttct ttcagtgtg gctctaccgc ctccaaaacg tccgtcaggt ttgagtgtg 30780
 ggtttttagg tgagcgttat agcctgattt ttttgcgatg gcaaactgct ttttagctgc 30840
 aattagagcg gatgaaacat tcgaaaactt ttctgatgta cgcattatat atacctttgt 30900
 ttgattcgtt tgatttacgg tgattatagc aaatcaccgc gttcgtgttt agcaaaaagt 30960
 gctacgcttc cagaatgtgc ttgaactgct ttttaatcca atcaggagt tcaagctcaa 31020
 tctcagggtc gccgttattg tatgaaggcc atacgtcgtt ggcttcacac attgagaagg 31080
 tgtgtataac gctcatatac tgcgcgcgcc caatcttaag ctgatctccg ctcatccggt 31140
 acgccatcgg caagtatggt tctttcttct cctgtgccag caagcgcaca acaactggac 31200
 gcgtttcttc aaagcattta acgaacaagt cacgctgcaa tgccatcttg aggtagtatc 31260
 catgattgaa cgcagcgcg gggaaactcag tcggattggc gctcattgtc gtcttgtaat 31320
 cagtgataac gacaacctca gggatgaact cagggctgta tccattcgg cggatggctt 31380
 ctggatcatt aatgatgtca acgtgggtcaa gtctaacctt gactttcaca ccgcaaatca 31440
 cgccaaacia cgaatactca cgaaatgctg tttcgtgtt catgcaagca ttatgctcag 31500
 gaatcatctc aagaacctga cgcatactta cgcaagcatc gtagtcttcc gccttaacca 31560

ES 2 788 923 T3

gttccacgcc atcggcccac gcctgacatt gtgcgatcat atcaatcagc cacatgacgt 31620
 tgaggctctc gccgcaatca accatcatct tgatcagttc tggatattgc ttaccgcttg 31680
 taccagtcag gccaaatgat ttttaatttcg ttgccaatgc tgcttgacta gtgatcacgt 31740
 tttcaatctc gctttctttc ggtgcgcggc gatactgacg ctcaaacagt gctttgctct 31800
 caaagttggt atgcgactgc gtaccgaaga ccagtgctt agtcgctgag ttcatttcaa 31860
 acttccaggc tgccggacaa gtgctatgga tcttactgag tgatgagcct gatacatact 31920
 ctgatgtcca ctcatctttg ctgtggtaaa agtcgcttgc catttcttct gacgtgaagt 31980
 attgaaacag tggcttggtc atctatttaa tcctctttcg tttttgatgt ggctaactat 32040
 acgcgcttgg ttgagttagt caagtgtta cgtgtagata gttgtaatcg tgtgatgca 32100
 atggagctag ttacataaaa tgtacatacg acccagctat agctagatgt aaatagcgtg 32160
 tatacgtgt ataccacttt tcgcggtagg tgcattagtg tatgctgat tagatactgt 32220
 atgaatatac atattagaaa tttataagcg gaatactcta tagaagtagt tacacgatat 32280
 acacagtaat atatataata ataataatta tagtagaagg ttgatata tagatatttt 32340
 aatgtaacta tcgcgtaact aggcgtaact gcgcgtatat cattttccgc ggacgagatt 32400
 gtatacaccg agttacagcg gttacgcgta tacaatagca cgaatagcta aagactcggg 32460
 cgctagttgc atgtatagtt actacatcga aacgaaacgc acttaatgag gaattagaaa 32520
 tgactaactt aatcaactt tcaatcatcg cagcagcagc aatcatgatg gtaggttgtt 32580
 cttctggtcc tcgcccagat ggttggtgtg caacgcaagc aaacggcgtg tgcgtagcaa 32640
 aatggaaagg tggcgtagta gttccgctg gtgaagttga tgtgogctac gatggaatta 32700
 aggccactgg cggcggttac ggtgggtcag ttaaagacca cgggaagcaag gagtggaaat 32760
 aatgcctcaa ggtatcctta tagacttgaa tgacggaaga cctccgatgc agataacggc 32820
 tggattaaga gcgccagctg tatctggagc gattcaggct gacgggtttg attctgctaa 32880
 ctcaacatgg gacttcggat tgtcaatgac acctggttca acagcttttt gcctaccaag 32940
 ccaggctgtc tatggtgatg attttgatgt tgttccagag gtctatttcc tcaatagctt 33000
 ctcaaagggt agcgattctg tggggcgat tgggatcgga aatttcaatg gttcgaatgg 33060
 tagactatta agattctacg gtagttgttt tgagatacta cctgctacag ctggaaatca 33120
 ggggttgctt gtagaaaact caactaactt tgacgccata ccaaacaacg cgagattgat 33180
 gagtgcggcg tatgtaggtg gcttgacggt taatggcgca gcaagccttc cagtatctgg 33240
 gatacctttt ggtatgtggg ataaccctaa cgtatcattg gagtctgatg ggtcaacaat 33300
 atggtgtaga gacataacat acggcggaac tgatgacgtg accgcaagca cacatgttaa 33360
 tcttgttata tttacaata caccgccacc gccaggccca ggcattaca tgagcaatcc 33420
 cgccggcgag atagtggtct caagtgtgag gaggccattt gtacttgggtg ggttcattca 33480

ES 2 788 923 T3

gatcaataac aactggcaat atgtgggtgg gttcttccct atacttagat gtggagcaac 33540
aacaagagtg actggtggtt acaacaacct taggtacaaa ggtgtctgta tgtcaggtgg 33600
caatgtaga gcagctccag gtactgtaat tggtaactac tcaacgcaat caggtgctca 33660
attccattt gatcaaaaca tatcaatggc acttcctttt accccaaaca tgtattaaaa 33720
gaaaagcccc aattaagggg ctttatctat taccatactc caactacaac ccttcctccg 33780
ttcggtaggt taactgtaat tccgttattg ttaatctgaa ccgtgttatt agtgccgtta 33840
aaagcaaaat taccattggt agcgtacaga cttccgcgaa cagttgcgtt actcaactca 33900
gcaaaaccag atttatcaat agcccacccc tgacttcctt gaacgtagtt gttagattgg 33960
atcctgttac caatcttcgc gttcgtgatt gaaccgtcct tgatcacagc gctctggatg 34020
aacacctggt tgctctcaac aacaaaaggc aatgccact gaccggaacc agaaccaata 34080
ccgttactta tagcgaatct gtttgcgtca aaaataaatt gactgcgaac attgtcacca 34140
cttccaacta actccatact catccctgcg ctatactcaa ctccattgta ttttaagacct 34200
aacttaacgc cgtactgagc gccagcggat tccgcatcta cccatgagtc aagtttttca 34260
tttagtgctg cctgcgtatc gccaaagtga gcgctcaaag ccgtgtcggc agtagtcctt 34320
gcttcagttt cgtttgctag tgccgtctga acttcagtta tggaggctac gacctcatca 34380
tcaatctgcg ctttaagctg cgtgagagcc tctacgcgag cctgagtttc atcagcgata 34440
aggttcaccg cctgaacata ttcagcctta cgcttgccgt tttccttggc cattcgtcgc 34500
acgtcagtat cgtttgcaag ggcgttttca agaattgatt ccgcttgccg ctgaatagct 34560
ccgtttgact caatggcatt ctgctgtaga tacttaaac cctcggagtt ctcgatatca 34620
accttaattt caccaatgat cgattcaacg tcatcgctgg ccattcctcg aacaatgtca 34680
gaccagtcag agacgttccc aatcctgtcc accaatctcg ctctgtacca gttcacatat 34740
cctgctggca gtgtcgagtg ccagtaactg tactgtgggt atggaatcat tgtaacaga 34800
cttgcaattct cctcaccagt gtgacctcca gcaccattat ctggatctg ctgcaactcc 34860
gtgtatgcag tatcaccaga tccttcaggg aatccccatt taaccctaata cccaaacacc 34920
tgatcgtcag atgctgttac tactgttggg ttatctgggt tcccaatctt acccgtcaat 34980
cctacactga caacgtcaga ccatggagac gcgtttccac cgcttgagat actccttacg 35040
cgtacgtgat aattacctgc ataaatccct tctacctcaa cctctgagct tgctgtacgc 35100
ggtacattca tccaattacc gttatccttg cgccactgca cgtcgtactt gcttgcgtaa 35160
ttaactttat cccaacctat caccattggt tctacgctca tcccttgtac aatgcgcgag 35220
tatgatgaaa cgacgatggt tttaggtggc agcatgttgt caggatcaac aatacttgtt 35280
ggtcggatcat caatatttac gccgtagtct atctcgtcgt acttattggg atcgtactca 35340

ES 2 788 923 T3

accgctgtga tactgtatgt aaactcatca tctccgtctc cttcgtgat tccagtcaca 35400
 acgtattgct gcaaagctat gtcagttcgg tcgattgcga atacagtgtt gggttgaaca 35460
 tcaaagccga agccaacggt aatctcaatc gtcttgccat ctgccgacac ctctgaaatg 35520
 gtccggcgaa ccggattacc gtcaggcttg ttgacgataa tgaagtcacc agcgcgagca 35580
 tcaaccttaa agtgagttaa cacttgacgg ccagagactt ccatgacgcg acctgataat 35640
 gaaagcgtca ggttacttga ccagaagtta tcagcgattg ctaccacgtc gccaatcatc 35700
 gggatcatac cctcaagacc agttgcaaaa ctaccgctcg tgctgcgaag gtttgtttta 35760
 agaaccagc ggcctcgtcg gttcgcctcg cttcgtcagag tacatccgat cgcggtgatg 35820
 cttgtagggt tgtgcccgaa ccgtaacgat gcgttaaggt cgaatacgcc ctcaatatcc 35880
 tggctgtaca tgttttgctc atcgtcaaat gtgacgttgc aagtagtgta catgcttttt 35940
 tcacttgcca acgtataggc aatgagccg tcaacgacgt tgctcgttagt gaaaataaa 36000
 gacgactctc gcggtcggtc gatgacaatt gaaaggctct cgccgttcca gaagctcatc 36060
 cctcggataa ttgagcaaat atctcgaacc agattgtaag cctcaacctg agactggatt 36120
 accacgtcgc aaaggtagcg aggtccaaa cctccgtgac cgtcaggaac tttctgatcg 36180
 cagtattgac cagcatcata tagcgaccac ttatcgaccg cgatccctag ttctcgttgg 36240
 tcgagtccat atctctgatt ggtgatcaaa tcataaagca cccacgcggg gttatttgac 36300
 catgcttttt taaaactccc atcccatgtg ccgctatatt cacgtagctc tggggttag 36360
 ttgctcggaa cgtaatacaa ctccatttc ttttttgctc taatgcttgg gatctgcggg 36420
 aaaagctcac tgttaaaactc gacgtaaaca agaccagtca gaggataacg gaactttgca 36480
 tcaataacct cggcatatga ctgaatggtt atcgtgtcaa cgacgcgga attagttgaa 36540
 tcaggagtaa cccgccgaac acgcagaagg acttgactat taaacgtcgg caagtcaata 36600
 cgcttcgttt tgtcatatcc gcttagtggt ttaccgtcga ttgtgtcaga tagaacctcc 36660
 tgataactac cgccatcaac cgccatatct accgccact tcacgaccac gcctaccata 36720
 tcgcggtttt ctttcgtggt aacgcgcgca ggcacgagga tttttactcg aacggctgat 36780
 agctgcttat tcgttaccga gatcacgtaa ggcgtagttg ttttcaattc acggcctaca 36840
 gtgaactcag ctgccgtgtc gttaaatcct ttgatgtagt cctgtgtttg cgtgcctggg 36900
 cggaaactcag ccttaacgcc ttcatagtta acctctccag aaggtgcaat tacaggaacg 36960
 tcattaagat ataaatcctt taatgaaaaa ctctcatcaa cttcacgctc actaactgcg 37020
 agcaaacct taatcttggt gattgaaatc aggttatctt ccatctcctg tggggatga 37080
 ggcttactgc ttccaccctt tctgcctgct actacactat ttttaacat gatgttagc 37140
 ctttcgtgcg atttatagaa gattcattat acaggcgtaa aaaaaccgca gcaaggcggg 37200
 ccttaagtta tgccatatct tcggcgacgc tataggcgga aaaggtcgcc ccgcctaccg 37260

ES 2 788 923 T3

| | |
|--|-------|
| tcctgtaccc atacgggacc gggatcgggt ttccagctgc cgttgtgta actgcgccac | 37320 |
| cgaaagcgta tgaaggcttg tttttgctgc totgaacctc catctttgat cctccttgct | 37380 |
| gtggtgaaat catctgcatc acaccgcca ggaccattgc gccgccatc ataaatgctg | 37440 |
| atgttgcgaa tgtaccata agagccagtg acgcgccacc agtgtagaat gctgctacca | 37500 |
| tcatcactgc accgacaaca atctggaaca taccaccatt ttttgaaccg gtagggatcg | 37560 |
| gtataattct cacctccttc gcgcagctga atgccgattc atcatgtggc ccaacatfff | 37620 |
| taccatcaac gaaaacagcg aagttcatac gagagccgac ctcgctttgc atgaactcct | 37680 |
| tgaatcctgc aacctgagat gacaacgctc tgatcgcttc tgggtatgat tcaacatcat | 37740 |
| atgtgtgaa aacgccgaac ctgcggccca gcgatcctga tagcttgatt gtctttaaca | 37800 |
| tttctccaac tccttatgcc taaaaacat tactgtgtgt tcctggaacc agcctgagta | 37860 |
| aatgtctgtc tttgacagct taccaaatgc gtgatgtagg agttgattat tgccaaggta | 37920 |
| aatccccgca tggttccata catcagcttg taatttcatg ataatcatgt caccaggctc | 37980 |
| aggatctfff cgggttttaa caaagccctc tttaatgtag ttgtcctggt agaggttctc | 38040 |
| accatattca ggcttcacc actcgttaagg ctttcggaag tcattcagga ttactccgtg | 38100 |
| ctctttgtgc catgccataa ccagtccca gcaatcgaag gagccaagcg accaaggccg | 38160 |
| accaatcaga ggcatagctt caggatgaac aattctcata tcgccttcog gcaggcttac | 38220 |
| aataacccat ggcaactcca tctcgttcaa tacgcacagg tcgtgagcgc ttggtaacgt | 38280 |
| ggtggccccg tctccagtgt ggctatgaac aatggcaatc gtggttaggt ccgcgttatc | 38340 |
| ctcaatgctg gcgtattgca cggggtcaag ctggaatcct tttccggtt cagagtgaac | 38400 |
| gttgtcaact ggccagaatt tctgaaccog ccccttttga gtgaccactc cgcaacattc | 38460 |
| attggggat actgatttgc catgttcgaa gattgccatc ttaattttgc cgttaatcat | 38520 |
| tggtttttcc tgtcaagtga tgcgaccgca cagccgccga aatctaattc gtttttgcg | 38580 |
| ccaaatcgta atttgcaggc cgttaccgtt cccgcgcata cgtcctgtga tggattatff | 38640 |
| actggattgt tgtctttgtc aaacatccgg ctaccattat aaccgcaacc gcgtccgctc | 38700 |
| cgataccatc cacgctgccc caaaagcaa aactctgag taactcgcgg tgggatcatg | 38760 |
| atgccatcca tatcgtacgg tgatgtcagg tcgaatctcg caaggttctg atccacaaag | 38820 |
| ttcggtcgct caacgtagta aacgtatfff cgggaagtcgc cagccgcaac gtttcctgta | 38880 |
| ctgccaagca tttcgcgtga ggttatccag atagtcacct tcgcctgcat catgccgttg | 38940 |
| taggaccgga taagcggcga tacgcgacta tcaaggtttg atagcgataa ctgaggctff | 39000 |
| ccggccttgc catttccatt taagtcaatg ccagagatgc cgaaaggacg tgcgccatat | 39060 |
| tcatttcctt gaaaggtaat tgtttttggc tttaggctcc cgcctggctg agttgctgog | 39120 |

ES 2 788 923 T3

agaatttcct cgcgcgtgaa ctgaatgttc tcgttggtga atcggtagac ctgcgcccg 39180
 aatttcgttc cgtcaacgtc gattagcgtc atgatctcac caggaatag cccctgcaat 39240
 acgttttcaa acttaggtgt catgggatta cctccaataa aaaagcccc gttaggaggc 39300
 tttattctac accgctgtga aggcttctac aatggtgcat tttacaacia gaagaccacg 39360
 accgattggc tgagtattca gcgtgtccgg cttcaatagg aagacgccga tcttgtcctc 39420
 cgggtgggta aaggcaaagg ctttcagtct atgcgatcgc aaaaactcgc gcacttcttt 39480
 ccagtccttg ccaacgtaac tgattgcgta ctctcgtcgc tcagtgttat agccagacga 39540
 tgcaacctgg cggaatccat tgccaaactg cacctgcctg tcattgttag tgacggcat 39600
 tacaccgcca ccatcctgaa cctgtacgca ccaactgaac acgtctaggg ccatttatta 39660
 cgctcctgct tttcggttga tgtaattgta aacttcgcca ccctgggaac atgattcctg 39720
 aatcatttgc ttgaaaatca ttttcacgcc ttgctccata cccttcggat cgctaccggt 39780
 attgatgcta acagggatgc ttccaattgt cacgccgcca gccatgattg caccgctgcc 39840
 gccaccgctt gaagtccac caaccatccc gccattcgc taacctcgca tcattcgata 39900
 aaggttatcg acgccaattc gcttggtagc ttcttggtc atgacaaatt caccttatg 39960
 aactgtgcc gctggctcat actttccgcc gtctccgta tatccgccag tggcgaacca 40020
 tcctgagtta gcgaatgaga accccttacc gctgccaccg cccatcatac ctgacagtga 40080
 gttaaagatt accatctgcg tgatcatctt aataatctgg ctgataatac tctttgcaaa 40140
 gtcggcaaaag ttggcctggc ccgtcatcaa gaactcagtc atcatgtcag acaaaccggt 40200
 cagggcgta gctgcgatgt tgcctacggt ggtgtacata tccgttgccg tttcgcgta 40260
 gtcttcaaat gcacgttgcg cgcctgcaag ccagtctccg cgtttctcat cctcgttggc 40320
 gtaatactcg ttctgcttgt caatcatttt cttgagagct tcatcatcct gaccgccgcc 40380
 cttagacatg taatccgctc ggatcttctc aagctgaatc tggcgttctg cctcaagtgt 40440
 acccatggcg cgcgtggcgt taaggctttt gctcgtcgcg tcaatttgca tgatgaactt 40500
 cattgattcg tcattcagtt tgttgatctg ctctgctta acaatctgat caccaagctc 40560
 tgctttctcc ttcgctaacg aaagcacctt ttgctgactg gctagcaatg ctttttctc 40620
 gttggtcagc ttgcgcttac tctgtgcatc ctggaggatt gaaatctgag cctctgtagc 40680
 ccacaaagca cggcgtgtg ttgagatctt gtcgttaatc gacttgtgat cttctaaaac 40740
 ttaagctga gctttgagaa cgtaaagtcc tttatcaagc tgttccgtag cgccttggg 40800
 tactgcgccc ctgctcttag ttttcttctt gttctgctct tcaatggctt togttctct 40860
 ctctacagcc tcctttgtct ccttgctgta ttgcttctcc atatcgcgctc ggttcttgag 40920
 agcgttgatg taaccoatth cgccttttc tactcgcgcg ttaatcacgt ccagatcttt 40980
 tgcgaggctg tcataggtgt ctttgaggtt cttaacgata gtctgctggt cgttgagaat 41040

ES 2 788 923 T3

atccttaccg aatcactca taccaggcag gctttgcggt gccttgattg ctgaggcaat 41100
 aaagttagaa atgtactcgt cacctttggc gagaatcatt tttacctgaa tcaccgtacc 41160
 gctaaccacg tcaattatga ggtttagagc accaagcgta tgatcgccaa cccaccccca 41220
 ggcgtcggat gaccatttct taatgtcggg ccacattttc tcaagcggcg ttgcagtacc 41280
 tgcaatcttg ctcatgcggt cttccatggt gtcagcaaac agctttgtcg cctccgtcac 41340
 ggcttcggtt tcgcccttgg ttttaacaat cccggtgata taggtcagtt ggcctttctc 41400
 caggaagttg tattgctcat tcagcttcgc aagccctttt accggatcat ctgcaatctt 41460
 gccaaagtca ctgatgatgt cgctcgtagc tcggcccgtt goggctgacc attcagcggg 41520
 ggcgcggggt atattcctga tttggtcctg agtgactta ccgctttttg caagctcagt 41580
 ggcaatttct cgcacagatc cgatagtcgc gttgctgggt tctgcaattt tgtttcggat 41640
 cgcgtcaagg tcctcagccg tagccgctgc aaatccacca gtttcaatca aggcgttttg 41700
 catatcagta atgtaacggt aggagtcata accagctttt gccaggccag caagagcaat 41760
 acccatcgca gtcattccaa cggtaactgg attcaggtat gaaagaagaa ccttgaacgt 41820
 gttgcctacg ccgccgaatg aatccttgat ctgccaccc tgctgaacag ccaccaacca 41880
 cacaggcata cctgacgcaa gagaagtaac cacgtcagtt atctgagctg gtagcatacg 41940
 cattgcgttt ttgtactcac caacagaaag cccagcgacg tttgtagcct ttgcctgctt 42000
 attcattgcg gcgataaatg gagcggcctg agtcgatagc ccaagctgtg ctgccttcaa 42060
 ttcgagaagc tcggctcttg tcattgtcgc ggcgttagct tgttcttgca gtgatttaag 42120
 gaatctgtca gcgtcctttg ttgccgcctc tttggccttt gagttagcta gcgccgcacg 42180
 accttcttcg gtcagcgcca tcttgagcgg gtttaagtgc ttgatctgag tttcaatcat 42240
 gcttgacaga ttgaagaact cggcgtctgg aactaggcct ttgctccata ggttatccag 42300
 gtcaacgctc gccttctgca aatggcgcgt ttttccgatt gtaggatcga tagctttctc 42360
 tacgtcggca aactctttct tctggcgtt cacctcgta ttgaactctt tcattttctg 42420
 ctttgcgact tgctcggcat caatgaaatt gtcaaagctc tttccggctg tgttgtttgc 42480
 cctggataag tcatccagag atttaacagc cgcgtcaacc tgggatacgt caacccaag 42540
 cgatagccct gcaaatatct ctgtcataaa acccccatac gaaaaaagcg cccgtagggc 42600
 ctattatctt ttgtgcattt gcttaagcgc ttccgcttcc atcacacgca catcatttaa 42660
 ggccatttct tcacaatcta ttttatagat tcgaaatagc ataggcaaga cattataatc 42720
 aagcccgtaa gctccggctc cggcagacct ccattgagtt tgcatcgcg tgaatacttc 42780
 ccatgactgg taagtttctc cgtcgaactg caatatctct ggatcttcgt tgcgtagtc 42840
 ctcaagggtt aatccgtatg cctcaagttc tgctcgggtg ggcgttcgcc tgaatagtag 42900

ES 2 788 923 T3

ctcgaccgcc cgttttagtt ttttactcgg tagccagcca gcgcttgagt gtaagttgag 42960
atcaggccgc caacaacggc agggtaacta tcaacaagct tattgatggt ttcattcattg 43020
aactcgtcct caagtccca cccactagcc agggatthta caaactgagc tccagtctgt 43080
ttttctgcat ttttcagcgt ggcgttaagc tcggatgacg ttagcgcctt gacagtgaat 43140
gcaaatgtag cttcaacgcc gttcggcaat acgaatthta ccggaagtgg gaagtccggc 43200
aggcgttcag atagggttac tttaaagctc atagtgtttt cctctttggt tgaattggtg 43260
atattaaatc acaaatagaa aaagggggca atagcccctt tgaattacgc agattctttc 43320
atgtgcgtgt atttgccatc aagtgagatg gtcaggatgg tcgthtcatc ttcgthcatc 43380
actgtgtag ggatgcatc gaaagatggc gtaccagaga aggtgcggat cggatagctt 43440
gcctttggtg cgaacattcg cattgcgcgg gthttgccgt cttcgtcgtg accaatcaga 43500
agctgagtgat ttgggttggg gtagtcgaag tcgaacgtat acgcatgga cgtcgcagat 43560
ttaaaggctg ggatctgctt ctctcggta tctgaaagac actgcttggg atagaactgc 43620
tgctcgcgc cagatthtgc aatgtcgcct acgcatgga tctcaatcca gctthcgtc 43680
ttaacgaag tggaagcggc gccagcgggg aacttgthta ggtcagccgt ggaagtgttc 43740
ttgtcgcctt caagcgtgat tgatgcgtcc aggttactt cthtctcgt cattacgcga 43800
thtttaaatg cagccatc gctthccagc accaggacgt aatcgcctt cacaatgcca 43860
gtggttgacg caacagtcgc caccggattt tccgcgttac tctcgcgtg tgcttcgatt 43920
tcggtggctg ctcgggtctg ctcaataaag atthgggaac cgttaggaag tgccatagtt 43980
aatgctcctt tctcgtcgt attgtactgt gaagcggatt ggaattaacc agcctcttg 44040
tgatttctga acgggcttht ggctcgcgcc thcaaaaata aaacctacag aaaggattth 44100
accatcttcg aagaaattag caatthctth tgccagtht cgcgcgtcgt ccatgccagt 44160
atcaggagaa aaaacaatac caatctggac aaggccacga atcctgacac acttccggct 44220
caaagatttg tacgtcttct ctgccggaat gtaatcaaac thcaaccag tagagccatc 44280
ataggctct ttgaatggca cgtthctata catgatcggg aatcgactac caaactcacc 44340
atgcagcgc thacgcgcc cgaccgctag gtcataatcgc tcaataacca thtttattcc 44400
ttgattcaat aattgccgt gatatgtaag aacgcaaccg gatagccacc agccaagca 44460
caccagcggg cgttctgtg gaatgtccgt actccagacg atthgcatag atcagcatgt 44520
tagaaaaata gatgtagtt accgccccgc cagccctaa cggcaatgcg ttagcagttc 44580
gtacacctgc ggctatggt thacttctg acttatcata ctcttcagc gcgtacattg 44640
gaatgtgatt ataggthtc tgccagtht ctctaaatcg accgthtca actggtgagc 44700
ctthgactaa atcggcgtgt acagcctgga cgaactcagc aataacgtca tcaaggccag 44760
atthtacctg cttaatcac thctctatat cgcctggaa thtctgacg atatagtht 44820

ES 2 788 923 T3

ccatgCGCGG ctaccttacg caaaatagga CGGTatGCGa taacgtgaga ttgagtcggg 44880
 ttaactggtc gattgtcaac gacgCGCCag tgctggccct caaggatgat aatcatcccc 44940
 ttctcgatcg gtgtaacggt agagaagaat gcccgcttgt CGCCcagctt gatagattcg 45000
 ccatcaatca tgtgatagct gatCGctCGc acagCGCCga acactttacc gCGaacctcc 45060
 ggcactttca cttcttCGcc gtcaaccatt tggagCGCCg caccagtgat gataatgTCg 45120
 aaccCGacct catCGttacc agaaaaggca ttgattccct gatCGgtaag cctttggatt 45180
 tcattataat caatcatCGc acgcaCCCC gcgtccgtat gccagagata aggCCgaagc 45240
 caccgCcttt cttcttgTta agaacgtCGa acatcttacc ccatgggggtt tGTgtaatct 45300
 gacgcccGtc agtGttctga gttacagagc CGtagccagt ggaaaattca cCGctcaggG 45360
 agaatgacgt tactCGCCga gagtagttct ccagactttc attctCGccc ttcattGCac 45420
 catccaaaaa cattaagtgc atggtgtaca gggatagCGc tttgtaatag tcagcaccgA 45480
 atttattctt gcacacgaag gactcagcca gcatcatcca CGcaaggaag gtgacgctat 45540
 caacctttCG taacCGtggg gccaaCTggc acataaaCTc gaacCGctta atctgatctt 45600
 cattcatagt agcttctca tGttaaaaaa aaggGacgca tcagCGcccc tataggTtat 45660
 ttgtattcct tGCCagttc aagatcttca atatctttca cttctttttc cggcttaacc 45720
 ttcCGggcct ttttgatttc gCGatgtac tcacCGctgc gtttcggatc gtcttcaaat 45780
 tcaatgtctt tacgcaagaa caggTatttc aacCGctggg atttgattg ttcctctgtt 45840
 acttccagag tgtcatcagG ttttatatct tgcttttCGa tacgaaccag acaagCGCCg 45900
 atgttcttaa tgacgttttt cttagccatg tttatttctt tttgattagt tttAACgagT 45960
 gtattgccta ggtgttcaat gtaattgttt tgatgttgca tGTcaataaa aaaagcccct 46020
 gacgttaatc aggagctttg tcttacttac ctacGCCaac cagcatgata attgtcagag 46080
 gacgatatac gatcaggcca gtggtcttgg aggtgcacgg gactttgaaa tgcaaatcct 46140
 tcgCctgcat cggcagcatg ttgaaagact caggaatctc gatgctcatg ttcatCGggt 46200
 ctttctcata CGccagtaca gctttCGtgc ctgctccGtc gatgtcttcc agttcagaga 46260
 tggaagagat ggtgatgcca cCGttctgag acttgaacca gtccagataa ctcatCGtgg 46320
 tttccggcat acgcttagcg agcaatttac gctgggacgg cgggataacg atgtCGgtga 46380
 ttttGTgctg accattggtc agggtttcca tcttctCGat caggTCggtc agttcttCGc 46440
 ttgctttctc tgcgtcagcc catgCGCCag tggcagaggT tacacgggtg atgttcggat 46500
 ggtCGaaaac agagatgatt ttgtgaggct tggagccttt gaaaaccaac tggTtaacca 46560
 gagtttCGtg accttcacgc gccagtgTCg ctttacgatc CGacaggctt gaaccCaatg 46620
 ctgCaccagT cttgatttcg tcgatagaaa tcaaccacgc gttaccgagT cggTgaactc 46680

ES 2 788 923 T3

gaccagattc caggctgtga gttgctcaa cagtcggcag gtcgctcggtg tagtcagcga 46740
taatcttcgc catggtcacg ccgtaaaact tgagatattc gaacaggta gcggtcgggc 46800
taatctcagt ggtgacaggg aacagggcca gagcggagt ttcagggtaa gccgcttcat 46860
actggcgctt aagtaactga gtcactctgt taacggcca gataccaagc tgatcggctt 46920
tgttgccact tacgccaagc tggcgcatac cgttagtaat catgttctgc tcgaaagcgt 46980
cgagtttcat agtcataatt tgttttcctt tgtttgtag aaagccgtga ttaagttcac 47040
ggctctataa tagcatTTTT tgtaaacgg tcaacagctt tttatgttaa gcgattatgt 47100
cgttctctgg caataaaaaa ggagcctttc ggctccctat tatggttcag atattaagct 47160
gccggacttg ccggaagctg gaattgagct tgagtaacct ggattttgat aatgtcgaag 47220
ttctcatcat cagtctttag ccactcggcg gtgggtggtg aaacagtgcc aatgccagtt 47280
gccgccacag taccggaagt ggtcaagaat acctgcttat tgaactcttt gttcacttct 47340
ggcaggtctt tagcacacag taccatgcg cgaccatttg tcagtacgtt gattgcagaa 47400
ccttcgcat aagcaccatc cggagagtat gcgtgagaca tgatggctac gccaccag 47460
ttcggagttt ctgccagat ggtgtcagtt acgactttgt gaccatcaac aacctttccg 47520
gtagggtcga gggcgactac caogccagcc ttaatttctt tagccgctgc acaagcgcca 47580
tcaacgttg agagagaagt gtcagccagc aggcctgcat atgcttttga acggttaacc 47640
gtataagatg ctttgattag tgccatgata tttttcctt ttcacttaga tactaagcgg 47700
cctttagacc gccattttat tacttacgga agcgagcctg tggatcagga atcgcgcat 47760
tatctttgtc gccctgagcg ccgtcggctt tgctcggctg cactttaatg cgttgagcag 47820
ccatcttatc agaatcgcgc gcgatttcat aagactgatt gatgtatgcg tcggattttt 47880
ctttagcgtc aatgccgaga acttcgtcaa taactgccag cttgatagct ttctcatcca 47940
ggccgctcga cttgatgcca aggccggaag cgaaagtgag aacagcggcc agcgcgctcag 48000
ctttttctt tgcatctgcc agagcggctt caatctgtgc cggaatgccg tcaacctttg 48060
cttgagcgc gtcgcgctca gcttgagcc catcgacttt agcggcagct tgttctgctg 48120
cgttttgag tttgccgatg tggtcagcta cgtctttgga cacttccact tctgcggaat 48180
caattttgat tttacggtc atgttacttt cctcattggt taattgaaca tgctcatcat 48240
atthaatttc ttctgagccg tcaaggttta atctggcaat acctgcgcgc ctttactca 48300
ctagcgtac gtgattaacc cttattttag tttgtaggac atcaactca acccagctat 48360
ctggaatggt tatgtcaggc tccatctcct cttaagaat atattgacct gaaacattcg 48420
atccccaaacc ctcttatga atctcaataa ccgtataacc tactgacaac tcccttgctt 48480
caccgctctc agctgcagca atcgcagcag agtccattat agtgatcggg cacatcacct 48540
tcccctcgtt tctgtcagcg aaagcctctc cggagcagtt gccacaaca acatcttttg 48600

ES 2 788 923 T3

cattatctgg cgttaccggt acgtgaccaa gcgtgacagg ctttcctctg tagctagcca 48660
gtgaaacgaa atcaaaaact tcactttctg gcctaaattc cctctgaatt gccccgtcag 48720
ctagcgtgta ctccctgcaa ccgacccttg caaccactgg tacgtcaaca agaaatccat 48780
tttcatcctt tttcgccttg aataataggt aatcaaatct ttgctttgcc ttcatacact 48840
aacctctcc aatccagtt aatttaaaca tcccaatttt cctcattaat catgatattt 48900
ccccattgc tgttggaag tccggaactg cccaacaacg gcatccgtaa ggttccccag 48960
ggaaagggg atcacttgag atctcaatac gtttaccttc ccattttacg tgctgcaatc 49020
gctcgcgctc gtccagtta ccatgccaga aatagtgagt tactccagca tcatccaggc 49080
gctggcgcac cagtacgctg ttccatgtgg acacgattcc acgtgagcga ttcacggctc 49140
agccagtata cacctttag cgctgcttta aaacttcac aatctgctga ctggttttat 49200
tgcgcacggt ttcgacgct aggttttgcg accagtcaga gatgatgctg ttcgatagct 49260
ttagaatact cacctcagcc gaaccgcgcc attgcatga cttctcgcga taccatgact 49320
cattggtatt cccccaaagc gcgccaagca agatcacaga ctgatttttt ccgccaccag 49380
cctttttcgc cacgttgagg aattgccttg agttaaactt gtagatagtc agagccagcg 49440
ccggaagtgt ggcaacaatc gccgcgataa gtcctgctgc gtattcctca agctcacttt 49500
ctgcatcatt gattttctcg tccgaagcgt caaacctcat tcctcccgta agogatctgg 49560
ctttctttgc catctcgcct gcgaaggttg acaatgagcg gctaagctgc cgctcgttg 49620
cttcgggata actccattga tttacaatgc cgttaacctt catgatcatt cctcgttgct 49680
cacctgcggg ttaattggtt cgacttcaag ctccagcgct ggtcctttaa tottgataaa 49740
gtctgcgata gcctcaagtg tatcacgctc ctcatcgcgg tcaataatct gatccgcaat 49800
cagctttgag attgactcaa cgttattctt caaagtctcg gattgctctt tctcgttggt 49860
cattgatagc ggctcaaagc ggattgacca ttcactcttc tgaataatca taggaaccag 49920
ccactcaaga agaggcctgt aatactcgtt acgcttgcca tcaatcatct tatagaaagt 49980
ctcaagcgc gtattctggc tcgctgacac gcctcctacg ttcttattct tgaggataat 50040
ctcatgaatc tgtgagtagt tcacgatgct gccatcttc ttatcaagga aagcatcaac 50100
gccgccaatg tcagagttaa gaacgctcgt tctctcgtcg gttgcatcaa tgccgatcgt 50160
ccggcctacg ccgctattgt catcaacctg cgtaatcgc agtcgcgccg cgtaacgcc 50220
ttcgtcatog tcgcacaaat ccgccagacc tttagcttcc catacgcctt gctgcttacg 50280
gcgcaatagc tgagtcgcca gttcctcaca gtagtttag tcaagaatgg catcaatcaa 50340
gcccttactc agtacagatg ctccccaatc gttattctgc gcgcaagtg agccagggac 50400
acgctcgcct ccgttaacat agattcgcgt gtagtgaacg tcgtattccg gtacgctgcc 50460
gccagggtta atggtgtaaa tcttcggcat accatagcga gggttgcgtg cgttcttctc 50520
gcggtccttg atgcgatct gctcttt 50547

ES 2 788 923 T3

<210> 2
 <211> 8358
 <212> ADN
 <213> una parte del ADN del nuevo bacteriófago CJ 24

5

<400> 2

| | |
|--|------|
| caccattggc agcgtatcta gaatagcaact tccggcaact ggattttaac tcgttacacc | 60 |
| ccaaatctgg taggggcgtc cagcaagtct catctggtac ttacgccgtc gtatggttac | 120 |
| gacttaccce cataatcttt ctaattcaaa gtagcactgc tccatgtttg gcctttgaac | 180 |
| tccgggatcg gattagtgca atgctacttt gaattggtta ccagtgaggg attcgaacc | 240 |
| ccggttgag tctatagctt accgcagcag ctctccaatc tagcgggtgc aacttagtc | 300 |
| caaacttgaa catatcaagc catctcgtgc aactgataat tggttccggc gtctggactc | 360 |
| gaaccagaac acttatgccg tgcacgacac tagtacctac accggaatta attgccaggg | 420 |
| attccacctg gctccatctg ctttttatag tcaactcagat atcgtctgga ctgtaggcat | 480 |
| gggtgggaat cgaaccacaca aaccattcag cactgtagcc tcacgctcta cctatttgag | 540 |
| ctatcacaca ccattgatta actccccgtt tctaatacac ggacgaggac actccatggt | 600 |
| cgtttgataa tcaggacgac tcaactcccga ctgacgcttg gcttattagg ctgccatcag | 660 |
| aacaacatca tcgtttgcat ttatgttatt ggttcgtttc taaaaaaccc cataatcgct | 720 |
| tacgaaaact atcaaagagt aactaagca caggtagcta ccctgccgtc ttctccacct | 780 |
| acaccagcta tagtgtaaac ctccgcacgt tagcttaatg tactcattga taggatgtca | 840 |
| gtaggtcggg ggctggattc gaaccagcga gagaagtagc gaccatctgc acatgcctac | 900 |
| gtgctacctc gaccattata ataggagggg ggggacgagt cctcccttta taccctatat | 960 |
| tgcatgtaag acctaacaat tcgatgctgt aggtagctat gctatccgac atttaacca | 1020 |
| gccatatag gggcttatgt gattaaaatg ctcaacattg agaggttagt ttgataaggg | 1080 |
| atctgaagcc ttatcccaaa gatactaacc tttgggatat agcctatcat tcagaaatgg | 1140 |
| cccctatagg gagaggccat tgattaaccc gaatgttgct ttacattttc tgtgataacc | 1200 |
| cattcttaaa atagtctacc tgacggatgg gcataaaccc tagcgtcagt gccatacggc | 1260 |
| aaagattaag ataagaaagg ttatgatagg agttcctatc tcaaaggatt ctaacagAAC | 1320 |
| ccttcacgat attaactact cttttttaat gcttctactt caccttcttt ataccaagca | 1380 |
| tacggtaacta agattttgca tccttccgat tcaatgtgaa atgctttctt tccttcaacg | 1440 |
| ggttctccac ccatgaaaga actaaccttt ccattgagcc agtgaatagt aaatttgttc | 1500 |
| atattagcct cagttgaacc aatgcacagg ggagagtatt cctgcacact ggttcgggtg | 1560 |

ES 2 788 923 T3

ttgttactct ggcggcttgt caccaccgtg tttaccactg catttccaca ggataatgac 1620
 agtgatgata aaagctatgt atggagccga cacgtctata atcctgacca gtagtagcat 1680
 caggactata aacactacca cacctagcag cagcttctga gccacctacc agattaacta 1740
 cgtttaaggc cagcgaacag tgaaggctta gtagcaggtt tctctgctgg ttcttcagcc 1800
 ttagcctctt cctgcacaac ttcttcttgt gcttctgggt cagatactgc ttcttcttca 1860
 ggttccggcg tagaactctc gttctgacca ccagtagagg tctgggttcc ttctacctt 1920
 acctcttcaa ctacttcttc cggctctggt tctaccggac gatgtttagc ttctctgtgg 1980
 ttcttacgag aacgacgagt tttcttctct actcccacgg gtggagtatc ttcatgaacc 2040
 tcttcgttga taccaacgga agctgtaccg tctgcattga tgacaatatt gatgtcacca 2100
 gcaagattga tttgatcatc gacataagcc tgtacagcag cttctacttc ggactggttc 2160
 agaatgattt gcatgttatg cctttattaa attaaggagg ttttgaaag ctgggagatt 2220
 tacaccagca tggattgcac cgattgcac agctaagtgc tcattcttat tcagaagttt 2280
 gcccttctta tctgtgagcc agttggcttc aggatagatg gcatgagcag cacgaatcat 2340
 cgtgtcctta gatgcagttt tatcaccgac cagtgcgaagt ttgttttcaa ttggggatac 2400
 ttcaaagatt ggacaaccca atgcacgaaa tgcacctatt aatcctacgc atacgccata 2460
 ggatttcata ccgtagcag actgagagcc tactggact tctacgaata ctgctttagc 2520
 agaccgtaac cattcctcac aaccaagaaa caaatcgtga gcggcttcta tatctttgga 2580
 gttggttcga acttgtttgt tgtggccaac ttcagtttga accagtttaa gttcgacctg 2640
 ctggaagacg ccggactcaa tgtccagcat cccacgagct aaaaccccaa ttgaggagac 2700
 taatgtctgc accgacaatt gggattttca ttaacgttta ccaaacagtg atttaccacc 2760
 agcaggagca gtacccgtgc cagcacctgc acctggtttt aggaggcaag ccacctttac 2820
 cattaccacc agcagaactc ttagtcttgt cagcagtttt gcctttgttc ttttccagcc 2880
 atgctgcata gaatacagcc agttctgggg ttagttcttt ttcagccttc tctgcttctt 2940
 gagcctcgac gactgtgacc agcagttccg ggtgaaacac tttctgaatc tcgtttactt 3000
 cacgagtttc gtcagagtct acataaccgt tgtcgccttt aacctgcttg ttttccagaa 3060
 ctttttccag agcgaagta acagtctggc ctaccagtc aactggaacc atgacagatt 3120
 tattaacttc tgctttagcg tcgtagtcgt agactttaac aatcttctct togaagtctg 3180
 cttcaggcag ttcagtacca gtagccatca gcatcatgtc gttaatgaca gtgtagccag 3240
 gcaggaagta ctctttacca ttttctctgt aagtccgctt gttgccttca gcattaccag 3300
 aagtgaagta cacctgagca cggaaactgc cagcaggcac gccatcagag tttttcaggt 3360
 cttcaataat taactgtatc cagtctgcac cagaatcagc tttgcctacg taagctactt 3420
 ttacagtatc ggtgtagata tcggtttctt ttgcaccgaa gccaccgcca cccagagagt 3480

ES 2 788 923 T3

ctttagcagc ttcaacgttt ttggtttttt ctttcagatt actgaacaat gacatatgat 3540
 tttcctaata agtgattaac aaccagacaa acgcttaagc gtagtattca gccagggtgg 3600
 ctaagagttt ctgggcatcg ttatcaatgt aagtctcgga cttatcgaac ataccatag 3660
 gagaacgaag tcgtttacca acagacttct tggttggacg ggtctggaat acatgtttat 3720
 agcctaaatc acgttcttcc tccgtaattt caagcatcct gtttccatac ttctccagtt 3780
 ctttaatgtc tacacgttct gcgtaaacca ctgtagagaa gtaggcttca agcccgttat 3840
 tcttcagaga gcctttcact gggatgaacg ttttcatcac accagcagct tcatccagtt 3900
 cgtcttttagc atgagcagta atgattactg gcttaccaaa cttaacgact ttttgttgca 3960
 gcagtatcct aaagaactgt gcaaaaatccc cccatgcctt ttgcgtgttt gcagaaggca 4020
 gaacatactg ggattccagc atatccatca taaaagttgc tgagtcaatg atgataccat 4080
 caacatcatc tgccatttct ccaccagaag atgcaacatc aatgcttcc cagatttgg 4140
 atgggtcttc gatgtttagt gtattgaact tgttacggaa aggtagacgt ttacctgcct 4200
 cagtgttcag atagagccag cgttctcgtt tcctgatggt acgcagtgat gctgatttac 4260
 cactcgctga gaatcctgca atcaggatta gctgagtgtt catatcattg ggaattactt 4320
 cggacattat ttttctcat ttaatttagg agtccttcaa accaaagaaa gactcctgtt 4380
 tgcttatttg ccagcgaagc gtttagccac ggtgaccatt acggttgcat tcaattcatc 4440
 atctggtaat ggattagcca gtttcttatt gaatgagtgg acggcttgct gtacttgggc 4500
 aaaatcccaa ccaactgtcaa ccaatgccag tgcgtactta atcatttgat tattacgatt 4560
 accggtagca atacgactag cgaaccaacg ctccagatta tccaacgact gtacttcctt 4620
 catctgggtc tggaactgct cgttcttact agtacgagga ataaagtcac gcacgtccaa 4680
 cagatttgct tcaagattgt aatgatagga accagtctca caggacatcc atttcttggc 4740
 tcgctgggta gcagattcat ccgtttcgaa cggtagccaa gacataacgt tattcataaa 4800
 ctctttgtat tcctcagtggt cgaggtgtaa ctcatagttc attggaataa tcagtcggaa 4860
 gcggttctct tcatcagaat gacgtttagt ggtataggtc atgaacttat attccttcat 4920
 cagttcatgg cacgtatgca gtgtactcc accatcacag tcaataacaa tcatgttaaa 4980
 tcctggaata acgttctctt cggaacgatg cccgttcttc atgtgatggt ttaccagtg 5040
 cataccggga gcttggggtta atacatgcaa ctggtcgaac ggtacacggt caccaatgta 5100
 gtcataagca aagctatcac tataggccac tatcatctca ttgatgtcag tctctttcag 5160
 agtctctcca cggaagaact caataccttc attaaaagtt ttcttaatga tgatgtgctg 5220
 tttgtatccc catgctgtag caagagtcac catctcatta cgagctgcat tgccactctt 5280
 atagaacggc aacgactcca gtaagtcagc atgagtcact tctttaccta cagaagcgat 5340

ES 2 788 923 T3

| | |
|--|------|
| atacttagcc agcttcacat aggctttctc acgattgaga ataccttggga atgctgcccc | 5400 |
| ggattcttct acaagcaaga ttgcttgttt aagatgagac atttcaatga atgaactttg | 5460 |
| gtcaacaaat gccagtgctc cagccagctt aagagcttta aagtaacggg gggagatttc | 5520 |
| agccttacga atttcttctg gtgcagccat agcttctgct tgtttctcac aatogatctt | 5580 |
| gtaagtaatc agagcaatac ccacagcatc ttctacaacc atcttaaagc cgaacaagtt | 5640 |
| tggatcagcc agactgtgga agtgattagc ccacttacc agagactgta cgttatcctg | 5700 |
| cttaatcagg ttacggtaga tttcttctgg ggacattggt gcatgtgctc gtttatctaa | 5760 |
| atgccaatg gcaataaagc aacgacgtgc atacctgta tccagaaagt catagaactg | 5820 |
| gtcttcggtc tgaccacatc ctatagctt acttggcgtg ccaaacagca acaggttagc | 5880 |
| tggagtctta ccattccagtt cttcaccacg aacactttca gcagtgttct tggttaactt | 5940 |
| ctgtttaacc ttacctgggt catataattc caggaacaga gttaatacat ccgtgtagc | 6000 |
| caacaggttt gaaccaatth catcaatctg taggttgatt gaaccacacc cagccattaa | 6060 |
| cagcttatgt cgtagctggt taactgctgg tggagtacca gagtcaaacg taaacggata | 6120 |
| tgctccagca cgtttatact ctgcttcgac tttatcaaac tcatcattct ggtctgtacc | 6180 |
| ttgtcagca gcacgttctg tagcaatctt ccataaacgg tcatttgcaa tgacgggcat | 6240 |
| gggtgtcttc ataaaacggt tacggaagcc agtcatgaag ccgtcttcaa taatatttac | 6300 |
| cgagtgaact ttaccgaagc cagacgttgc taatgccata gcgtaaagt tgactggtaa | 6360 |
| gtcaccacgg tctttagtag caatggttgc acctatgcag gatgccattt tagccaggaa | 6420 |
| gtaggctact tcgacacgga agaactctct gtcggtggtt tgtgtcttgt tacacagcac | 6480 |
| gtctacaatt tcttcaattg caggggtggt agtgactccg gtcaggtcaa tactcatgat | 6540 |
| ggaaaatata tctctctttg tttgcaaag gacgcgacag ggcagtatag acaacgctta | 6600 |
| acctgccct ccacgacctt gatagcacc ttgccacctt tttcagccat gaagatacga | 6660 |
| gcagatgcca tatcgtcaaa ttttttggtt cttctggctc caggtacatc taccttagaa | 6720 |
| gcatcagaga agtatttgaa ctgtggctct gttcgccaca actcctcatc agtacattca | 6780 |
| ggaatttctt cttcaggtgc attccagtag ttttcaatga ggtgaatctt ctcttctacc | 6840 |
| caacgttcag ttttctcgac agatagcaac ggaatatcct tatgcataat acgattagca | 6900 |
| ggatagttcg gattgctatt agccatgtgt ttcatgaagt cagtgaagat gtagttaata | 6960 |
| cggattacat cttcggtaat gatgtcgtt tgaatccaac gatacaagct gccttgcatc | 7020 |
| ttatgttcat catcacggga accagcaacc caggaatagg ttgaggtaga cttaaagtcc | 7080 |
| tgcaacagac cttctgttac gatgtcgaac ttaccaccga tagtccaacc cttactatc | 7140 |
| ctggttcac gctgttcaac gtagattggg ataaggtcag ggtagcatc aaagtctgct | 7200 |
| ttggttgggt taatgactac tgcattcaat actcgttgag gataacccaa ctttttcaat | 7260 |

ES 2 788 923 T3

| | |
|--|------|
| gcagtcttat gacccagctt ccaggccttc tcgatagaat catgtaaacc agtaccatt | 7320 |
| gatgtggaga cgaaatccat aacatcaatt gactggtcac taagatctac acgatgcttc | 7380 |
| atgactatth gcttaatggg cttaaagcaag gtagtaacag acagatactt aggattgtct | 7440 |
| acataatcat aatcatccgt tacaagccat acagctagtg caagactaac gtcgtgtttg | 7500 |
| ttggttaagtt tcataacagt cccaattgct tattagtttt agcaaactca ccataatgag | 7560 |
| ttatagcagc ttcacatag agaacagcag cttctcttgg gtcacatctgta aaacctaag | 7620 |
| taattggtht actgttaacc caaatagttg ctctgtatth acctaaattc tttgaaaagg | 7680 |
| atacccctt aaatccagat gtgtttgtht tagataaaac agcactctgg ttattctgct | 7740 |
| tgtgggtcgc ttctctgagg ttatctatcc agttgtgatg gcgaatattg tccttatggt | 7800 |
| caattctatc cgtaggccat acaccgtgca catagaacca tgcaaggata tgccatag | 7860 |
| acaacacact atccacacgg agttgaacgt aaccactctt cattaggtaa ccagatacct | 7920 |
| ttccggtatt cctacgagta aaaatccggg aaatagggtc ataactaca agctgtaaaa | 7980 |
| gcctgtcatg ggcaatcctc tgtttcataa ttagttactc gtcacgcaat agccatacag | 8040 |
| ccagagccag tgagacatca tgattgttgg ttatcttcat tagtaagtaa tcctgtatct | 8100 |
| gtgaaccag ttccacttaa tttcacttag ctgattgaag ttatacgagc aaatttcatc | 8160 |
| tcgthtctt ttataaaca tctcaatgaa tgaaaattct ttagtgaaat gaggtthacc | 8220 |
| attgthtcta tggtgccaat aactaccaac ggtatttaca ttcgtagcag gatccgaaa | 8280 |
| taactcacta gctaacttct ccttagcaag aatacgatta gcataatgaa ccagcttctc | 8340 |
| tgcatcgtaa acagcagt | 8358 |

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) que tiene una capacidad específica para eliminar la *Escherichia coli* patogénica aviar.
2. Una composición que comprende el bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) de la reivindicación 1 como ingrediente activo.
- 10 3. El bacteriófago ΦCJ24 (KCCM11462P) de la reivindicación 1 para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por la *Escherichia coli* patogénica aviar de los serotipos O-1 u O-78.
4. Un aditivo para piensos de aves que comprende la composición de la reivindicación 2.
- 15 5. Un aditivo para piensos de aves que comprende el aditivo para piensos de aves de la reivindicación 4.
6. Un aditivo para agua potable de aves que comprende la composición de la reivindicación 2.
7. Agua potable de aves que comprende el aditivo para el agua potable de aves de la reivindicación 6.
- 20 8. Un desinfectante que comprende la composición de la reivindicación 2.
9. Un detergente que comprende la composición de la reivindicación 2 como ingrediente activo.
- 25 10. La composición de la reivindicación 2 para su uso en la prevención de la colibacilosis aviar causada por la *Escherichia coli* patogénica aviar de serotipos O-1 u O-78.

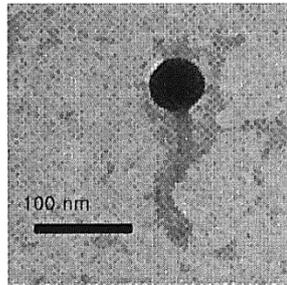


Figura 1

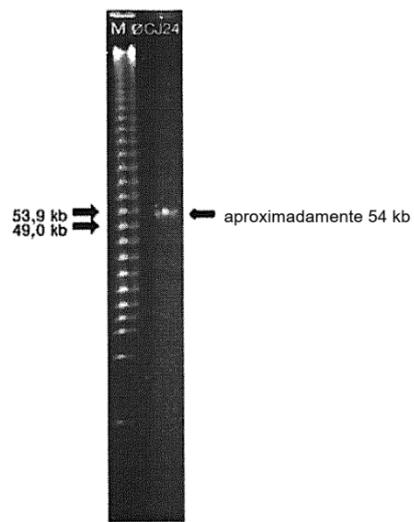


Figura 2

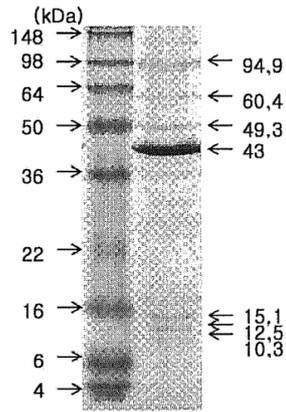


Figura 3

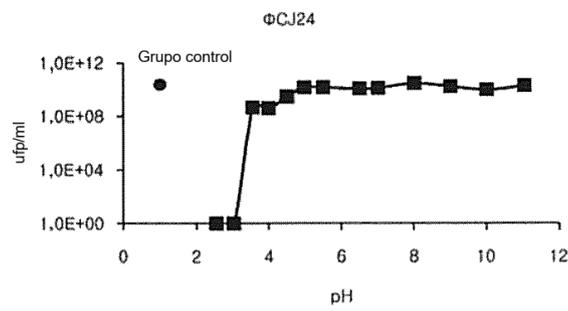


Figura 4

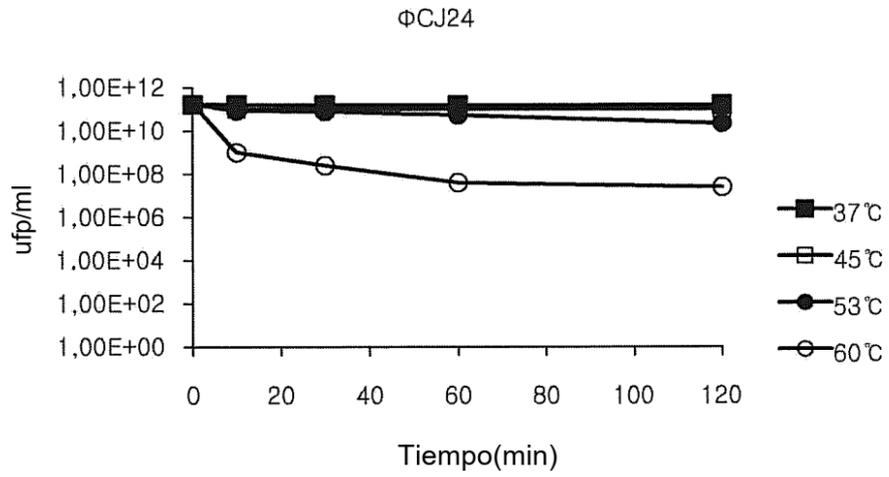


Figura 5

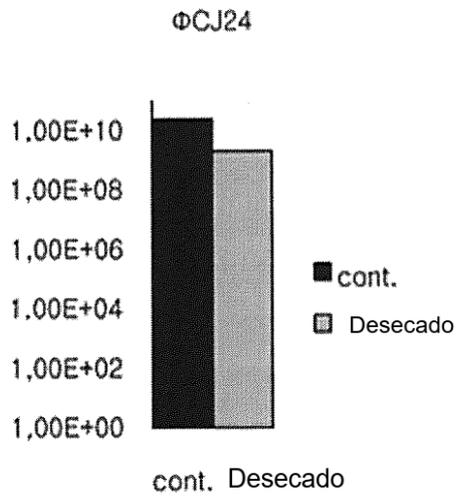


Figura 6