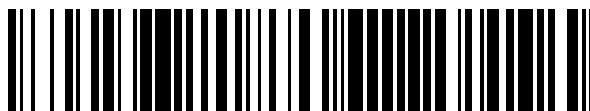


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 597**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/US2015/064016**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16094248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15816326 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3229830**

54 Título: **Métodos de tratamiento y pronóstico de tumores malignos no hematopoyéticos**

30 Prioridad:

08.12.2014 US 201462089148 P

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

23.02.2021

73 Titular/es:

**MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER
CENTER (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**NORTON, LARRY;
LEVINE, ROSS;
KLEPPE, MARIA y
COMEN, ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 807 597 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

Métodos de tratamiento y pronóstico de tumores malignos no hematopoyéticos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 62/089,148, presentada el 8 de diciembre de 2014.

10 Declaración de derechos del gobierno

Esta invención se realizó con apoyo gubernamental con la Subvención núm. P30CA008748 otorgada por el Instituto Nacional de Salud. El Gobierno tiene determinados derechos sobre la invención.

15 Referencia al listado de secuencias presentada electrónicamente

Esta solicitud incorpora por referencia un Listado de secuencias presentado con esta solicitud como un archivo de texto titulado "13542-005-228_Sequence_Listing_ST25.txt" creado el 1 de diciembre de 2015 y que tiene un tamaño de 199 kilobytes.

20 1. Campo

En la presente descripción se proporcionan métodos in vitro para determinar si un paciente que tiene un tumor de mama es susceptible a la terapia con un agente conocido o indicado para tratar la leucemia, el método comprende determinar si el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor del tumor mama.

25

2. Antecedentes

30 En la última década, los estudios de secuenciación de genes, exomas y genomas candidatos han delineado un espectro de mutaciones somáticas en tumores malignos humanos (Cancer Genome Atlas Network, 2012, Nature, 490: 61-70; Ellis, MJ, y otros, 2012, Nature, 486: 353-360). Estos incluyen estudios de secuenciación a gran escala en cáncer de mama, que han identificado mutaciones recurrentes en genes y vías que contribuyen a la transformación maligna y a la respuesta terapéutica. Las células cancerosas interactúan con su microambiente, incluidos los constituyentes de las células del estroma, los leucocitos infiltrantes y las citocinas inflamatorias circulantes que se originan en sitios locales y distantes (Acharyya, S., y otros, 2012, Cell, 150: 165-178; Karnoub, A.E., y otros, 2007, Nature, 449: 557-563). Estudios anteriores han demostrado que las células del estroma que se encuentran en los cánceres de mama se caracterizan por mutaciones específicas y alteraciones epigenéticas específicas del sitio (Kurose, K., y otros, 2002, Nat Genet, 32: 355-357; Hu, M., y otros, 2005, Nat Genet, 37: 899-905). Además de las células estromales específicas del tejido, los leucocitos circulantes y los que infiltran el tumor pueden mediar el crecimiento primario del tumor y las metástasis (Granot, Z., y otros, 2011, Cancer Cell, 20: 300-314; Grivennikov, S.I., y otros, 2010, Cell, 140: 883-899). La evidencia reciente sugiere que las células estromales asociadas al tumor y los leucocitos infiltrantes funcionan de manera diferente que las células hematopoyéticas circulantes o residentes en la médula ósea (Acharyya, S., y otros, 2012, Cell, 150: 165-178; Orimo, A. y Weinberg, R.A., 2006, Cell Cycle, 5: 1597-1601; Li, HJ, y otros, 2012, Cancer Discov, 2: 840-855). En particular, varios estudios han indicado que el contenido de células linfoides y mieloides que se infiltran en los cánceres de mama se correlaciona con el resultado clínico (Mahmoud, S.M., y otros, 2011, J Clin Oncol, 29: 1949-1955; Mohammed, Z.M., y otros, 2013, Br J Cancer, 109: 1676-1684; Loi, S., y otros, 2013, J Clin Oncol, 31: 860-867).

50 Recientemente se demostró que algunas personas mayores tienen hematopoyesis clonal clínicamente inaparente, caracterizada por mutaciones somáticas recurrentes *TET2* (Busque, L., y otros, 2012, Nat Genet, 44: 1179-1181). *La pérdida de Tet2* en el compartimento hematopoyético conduce a un aumento de la autorrenovación y al sesgo mieloides de las células hematopoyéticas (Moran-Crusio, K., y otros, 2011, Cancer Cell, 20: 11-24; Quivoron, C., y otros, 2011, Cancer Cell, 20: 25-38; Ko, M., y otros, 2011, Proc Natl Acad Sci USA, 108: 14566-14571). S. Mirza y otros, "Demethylating agent 5-aza-2 deoxycytidine enhances susceptibility of breast cancer cells to anticancer agents", MOL CELL BIOCHEM, vol. 342, no. 1-2, 2010; L. Wang y otros. "5-aza-2'-Deoxycytidine Enhances the Radiosensitivity of Breast Cancer Cells", CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 28, no. 1, 2013; y V. Bovenzi y otros, "DNA methylation of retinoic acid receptor beta in breast cancer and possible therapeutic role of 5-aza-2'-deoxycytidine.", ANTI-CANCER DRUGS, vol. 10, no. 5 de 1999 describe la 5-aza-2'-desoxicidina como Primer Agente que mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a las células no hematopoyéticas para su uso en el tratamiento del cáncer de mama. S. Nzula y otros, "Antigen-driven clonal proliferation, somatic hypermutation, and selection of B lymphocytes infiltrating human ductal breast carcinomas", CANCER RES, vol. 63, no. 1 2, 2003 investigó el repertorio de células B que se infiltran en cuatro carcinomas ductales invasivos; Shanu M. y otros, "A phase II trial of imatinib mesylate monotherapy in patients with metastatic breast cancer", BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, (20050301), vol. 90, no. 2; y S. Loi y otros, "Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III

65

Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, US, (20130122), vol. 31, no. 7 investigó las terapias combinadas útiles en el tratamiento del cáncer de mama.

5 3. Resumen de la invención

La presente invención proporciona las siguientes modalidades definidas bajo los ítems 1-15:

- 10 1. Un método in vitro para determinar si un paciente que tiene un tumor de mama es susceptible a la terapia con un agente conocido o indicado para tratar la leucemia, el método comprende determinar si el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor del tumor de mama, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en KDM5C, CDK8, MPL, ARID 1A, FLT3, FGFR1, JAK1, GLI1, EZH2, EP300, BCOR, NF1, SMARCB1, EPHA10, IRF4, INSR, EPHA2, SMO, DUSP27, NOTCH2, HNF1A, MYO18A, MET, RPTOR, ATP10A, PTCH1, BRCA1, NCOR2, PASD1, NEB, MUC4, POU2F2, HLA-A, ALK, TET2, HLA-B, FGFR4, GATA2, FLT1, ATM, ITK, FREM2, INPP4B, CSF1R, PIGN, SOX17, MLL4, TTC28, TNFSF9, TRRAP, DNMT3A, TP53, IDH2, EPHA7, WT1, PNRC1, EGFR, ETV6, SMARCA4, MLL2, MAP3K1, ALOX12B, ARID2, EPHA8, ERBB2, EPHA4, PBRM1, BCL6, HDAC2, MLL, CYLD, CEBPA, JAK3, ASXL1, KIT, MEF2B, y ERG, y en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están en una región de codificación, y da como resultado una sustitución de aminoácidos o un codón de parada prematuro.
- 15 2. El método de acuerdo con el ítem 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en BCOR, NOTCH2, TET2, NF1, EZH2, JAK1, DNMT3A, y TP53.
- 20 3. El método de acuerdo con el ítem 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en TET2, DNMT3A o ASXL1.
- 25 4. El método de acuerdo con el ítem 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas se seleccionan del grupo que consiste en ALK p.A892T, ALK p.H1030P, ALK p.L1145V, ALK p.R1209Q, ALOX12B p.D492N, ARID1A p.Q1365K, ASXL1 p.G792D, ATM p.A1211T, ATM p.P1564S, ATM p.R2105S, ATP10A p.P35A, BCL6 p.K558M, BCOR p.P1156L, BCOR p.P1613L, BCOR p.P1648L, BCOR p.V293I, BRCA1 p.S1613G, CDK8 p.V169I, CEBPA p.A79T, CSF1R p.R216Q, CYLD p.G173C, DNMT3A p.T260N, DNMT3A p.Y533C, DUSP27 p.Q737L, DUSP27 p.T1124N, EGFR p.A871E, EP300 p.G1777C, EP300 p.M1972T, EP300 p.Q2355L, EP300 p.R1737H, EPHA2 p.E302G, EPHA7 p.G592S, EPHA10 p.L80Q, ERG p.P299L, ETV6 p.P25S, EZH2 p.A478S, EZH2 p.A483S, FGFR1 p.G205D, FGFR1 p.M731V, FGFR4 p.S776F, FLT1 p.V1331I, FLT3 p.P439S, FLT3 p.Q394*, FREM2 p.G1608D, GATA2 p.A286P, GLI1 p.G162C, HLA-A p.A270S, HLA-A p.E176V, HLA-B p.R155S, HNF1A p.A562V, IDH2 p.K205R, IDH2 p.W164L, INPP4B p.K816E, INSR p.R162S, IRF4 p.A370V, IRF4 p.M146I, ITK p.D510N, JAK1 p.S260G, JAK3 p.Q1094*, KDM5C p.A612T, KIT p.G126E, KIT p.G93S, MAP3K1 p.S1002F, MEF2B p.P197R, MEF2B p.P279S, MET p.Q165K, MLL p.A2061T, MLL p.K3846M, MLL2 p.E4152K, MLL2 p.H4930L, MLL4 p.S214P, MPL p.E54V, MUC4 p.A2025V, MYO18A p.A958V, NCOR2 p.A1706T, NEB p.Y1092C, NF1 p.A1670V, NF1 p.K1517M, NF1 p.N2775S, NF1 p.Q2434H, NOTCH2 p.A21T, NOTCH2 p.P1101T, NOTCH2 p.S1708P, PASD1 p.Q213E, PIGN p.T569N, PNRC1 p.R97Q, POU2F2 p.L459F, PTCH1 p.1685M, RPTOR p.V476M, SMARCA4 p.D694E, SMARCP1 p.N154K, SMO p.A379V, SOX17 p.G178R, TET2 p.E1874K, TET2 p.Q1702*, TNFSF9 p.A58S, TP53 p.M169I, TP53 p.R248L, TP53 p.R283P, TRRAP p.S1073G, TTC28 p.K2346Q, y WT1 p.T278I.
- 30 5. El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-4, en donde los leucocitos infiltrantes de tumor son células CD45 positivas.
- 35 6. El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-5, en donde el agente es imatinib, daunorubicina, citarabina, decitabina, azacitidina, etopósido, mercaptopurina, prednisona, idelalisib, ibrutinib o ABT-199.
- 40 7. El método de acuerdo con el ítem 6, en donde el agente es decitabina.
- 45 8. El método de acuerdo con el ítem 6, en donde el agente es azacitidina.
- 50 9. El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-5, en donde el agente comprende un anticuerpo específico de leucocitos.
- 55 10. El método de acuerdo con el ítem 9, en donde el agente comprende un anticuerpo anti-CD45, un anticuerpo anti-CD33 o un anticuerpo anti-CD20.
- 60 11. El método de acuerdo con el ítem 10, en donde el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.
- 65 12. El método de acuerdo con el ítem 9, en donde el anticuerpo específico de leucocitos se conjuga con un fármaco citotóxico.

13. El método de acuerdo con el ítem 12, en donde el agente es un anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina.

14. El método de acuerdo con el ítem 13, en donde el agente es gemtuzumab ozogamicina.

15. El método de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1-14, en donde el paciente no ha recibido quimioterapia neoadyuvante.

En la presente descripción se describen métodos para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente (en adelante "Primer Agente") que mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a células no hematopoyéticas.

En modalidades específicas, el Primer Agente es imatinib, daunorubicina, citarabina, decitabina, azacitidina, etopósido, mercaptopurina, prednisona, idelalisib, ibrutinib o ABT-199.

En una modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *TET2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la decitabina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *TET2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la azacitidina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *IDH2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la decitabina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *IDH2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la azacitidina.

En diversas modalidades, el Primer Agente comprende un anticuerpo específico de leucocitos. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD45. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD33. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD20. En un aspecto específico de tal modalidad, el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.

En ciertas modalidades, el anticuerpo específico de leucocitos se conjuga con un fármaco citotóxico. En una modalidad específica, el Primer Agente es un anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina. En un aspecto específico de tal modalidad, el anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina es gemtuzumab ozogamicina.

En diversas modalidades, el método de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, administrar al paciente otro agente (en adelante "Segundo Agente"), diferente del Primer Agente, para tratar el tumor maligno no hematopoyético. En modalidades específicas, el Segundo Agente es trastuzumab, lapatinib, fluorouracilo, paclitaxel o un análogo de platino. En algunas modalidades, el Segundo Agente es un inhibidor de HER2. En un aspecto específico de tales modalidades, el inhibidor de HER2 es un anticuerpo anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab). En otro aspecto específico de tales modalidades, el inhibidor de HER2 es lapatinib.

En modalidades específicas, el Segundo Agente es un tratamiento de cáncer de amplio espectro. En aspectos específicos, el tratamiento de cáncer de amplio espectro es un agente quimioterapéutico. El agente quimioterapéutico puede ser, entre otros, un agente alquilante, un antimetabolito, un agente antimicrotúbulo, un inhibidor de topoisomerasa, un antibiótico citotóxico, un conjugado anticuerpo-fármaco o sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un agente antimicrotúbulos (por ejemplo, un taxano). En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un antibiótico citotóxico (por ejemplo, una antraciclina).

En diversas modalidades, el método para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, tratar al paciente con radioterapia. En una modalidad específica, la radioterapia es radioterapia local. En una modalidad específica, la radioterapia implica radioterapia de campo.

En diversas modalidades, el método para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, tratar al paciente mediante resección quirúrgica del tumor maligno no hematopoyético.

En diversas modalidades en donde el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el método de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético en el paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, antes de la etapa de administración, una etapa para determinar que la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor.

En ciertas modalidades, la etapa de determinar comprende comparar la secuencia de ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor con la secuencia de ADN de células no cancerosas. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, generar un informe que indica la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en

los leucocitos infiltrantes de tumor. En un aspecto específico de tales modalidades, el informe indica, además, el pronóstico del paciente basado en la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, comunicar la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, comunicar (i) la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor, y (ii) que el Primer Agente es una terapia seleccionada o indicada para el paciente. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, obtener los leucocitos infiltrantes de tumor a partir del tejido del tumor maligno no hematopoyético. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, extraer ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, secuenciar el ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor.

En la presente descripción se describen, además, métodos para pronosticar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, que comprende determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, en donde si los leucocitos infiltrantes de tumor tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, entonces el paciente está indicado para tener un peor pronóstico que si los leucocitos infiltrantes de tumor no tienen una o más mutaciones genéticas somáticas.

En algunas modalidades, el método de pronóstico del tumor maligno no hematopoyético comprende, además, tratar al paciente con una terapia, en donde la terapia es una terapia más agresiva si se determina que los leucocitos infiltrantes de tumor tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, que si los leucocitos infiltrantes de tumor no tienen la una o más mutaciones genéticas somáticas.

En ciertas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende comparar la secuencia de ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor con la secuencia de ADN de células no cancerosas. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, generar un informe que indica la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En un aspecto específico de tales modalidades, el informe indica, además, el pronóstico del paciente basado en la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, comunicar la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, comunicar (i) la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor, y (ii) el pronóstico del paciente basado en la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, obtener los leucocitos infiltrantes de tumor a partir del tejido del tumor maligno no hematopoyético. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, extraer ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, secuenciar el ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor.

Los leucocitos infiltrantes de tumor en cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción pueden ser, entre otros, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos y/o linfocitos.

En diversas modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en *KDM5C*, *CDK8*, *MPL*, *ARID1A*, *FLT3*, *FGFR1*, *JAK1*, *GLI1*, *EZH2*, *EP300*, *BCOR*, *NF1*, *SMARCB1*, *EPHA10*, *IRF4*, *INSR*, *EPHA2*, *SMO*, *DUSP27*, *NOTCH2*, *HNF1A*, *MYO18A*, *MET*, *RPTOR*, *ATP10A*, *PTCH1*, *BRCA1*, *NCOR2*, *PASD1*, *NEB*, *MUC4*, *POU2F2*, *HLA-A*, *ALK*, *TET2*, *HLA-B*, *FGFR4*, *GATA2*, *FLT1*, *ATM*, *ITK*, *FREM2*, *INPP4B*, *CSF1R*, *PIGN*, *SOX17*, *MLL4*, *TTC28*, *TNFSF9*, *TRRAP*, *DNMT3A*, *TP53*, *IDH2*, *EPHA7*, *WT1*, *PNRC1*, *EGFR*, *ETV6*, *SMARCA4*, *MLL2*, *MAP3K1*, *ALOX12B*, *ARID2*, *EPHA8*, *ERBB2*, *EPHA4*, *PBPM1*, *BCL6*, *HDAC2*, *EPHA7*, *MLL*, *CYLD*, *CEBPA*, *JAK3*, *ASXL1*, *KIT*, *MEF2B*, y *ERG*. En modalidades específicas, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en *BCOR*, *NOTCH2*, *TET2*, *NF1*, *EZH2*, *JAK1*, *DNMT3A*, y *TP53*. En una modalidad específica, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en *TET2*. En una modalidad específica, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en *IDH2*.

En modalidades específicas, la una o más mutaciones genéticas somáticas están en una región de codificación. En un aspecto de tales modalidades, la una o más mutaciones somáticas dan como resultado una sustitución de aminoácido. En otro aspecto de tales modalidades, la una o más mutaciones genéticas somáticas dan como resultado un codón de parada prematuro.

En modalidades específicas de los métodos descritos en la presente descripción, el tumor maligno no hematopoyético es un tumor epitelial. El tumor epitelial puede ser, entre otros, un tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de ovario,

tumor de estómago, tumor de páncreas, tumor de laringe, tumor de esófago, tumor de testículos, tumor de hígado, tumor de parótida, tumor de vías biliares, tumor de colon, tumor de recto, tumor de cuello uterino, tumor de útero, tumor de endometrio, tumor de riñón, tumor de vejiga, tumor de próstata o tumor de tiroides. En una modalidad específica, el tumor epitelial es un tumor de mama. En modalidades específicas de los métodos de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético descrito en la presente descripción, el tumor maligno no hematopoyético es un tumor epitelial, y el Primer Agente mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a las células epiteliales.

En una modalidad preferida de los métodos descritos en la presente descripción, el paciente es un paciente humano.

4. Breve descripción de las figuras

Figura 1. Resumen del análisis genético. El diagrama describe las etapas usadas para filtrar las variantes identificadas por secuenciación de exoma completo (a) y secuenciación basada en captura (b). * Indica variantes que alteran un codón previamente reportado en el Catálogo de mutaciones genéticas somáticas en cáncer (COSMIC) que incluye una sustitución diferente del mismo aminoácido.

Figura 2. El análisis de secuenciación de 21 cánceres de mama primarios identificó mutaciones adquiridas somáticamente en leucocitos infiltrantes de tumor. (a) Esquema de activación para la clasificación de células hematopoyéticas CD45 positivas activadas por fluorescencia (Paciente # 20). Se incluyó DAPI como tinción vital, viva-muerta. Se excluyeron los dobletes celulares antes de la activación en PE-Cy7 (no mostrado). El ADN extraído de la fracción CD45 positiva se analizó mediante el uso de tres plataformas de secuenciación independientes. (b) Imagen representativa de IGV que muestra la presencia de mutaciones adquiridas. Las lecturas que no coinciden con el nucleótido de referencia están marcadas con la nucleobase sustituyente. El gráfico de barras gris en la parte superior muestra la profundidad de lectura. La secuencia de nucleótidos y proteínas de referencia se representa para cada mutación. Se muestran la frecuencia de alelos variantes (VAF) y el número de lecturas alteradas y totales (alt | total, VAF).

5. Descripción detallada

En la presente descripción se describen métodos para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente y métodos para pronosticar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente. Los inventores han descubierto que los leucocitos infiltrantes de tumor en algunos tumores malignos no hematopoyéticos tienen mutaciones adquiridas somáticamente. De acuerdo con la descripción, los leucocitos infiltrantes de tumor son dianas en el tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético y la presencia de mutaciones somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor es un factor pronóstico para pronosticar un tumor maligno no hematopoyético.

5.1. Métodos de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente (en adelante "Primer Agente") que mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a células no hematopoyéticas.

En modalidades específicas, el tumor maligno no hematopoyético es un carcinoma, sarcoma, tumor de células germinales, blastoma o tumor cerebral. En modalidades específicas, el tumor maligno no hematopoyético es un tumor epitelial, y el Primer Agente mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a las células epiteliales. El tumor epitelial puede ser, entre otros, un tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de ovario, tumor de estómago, tumor de páncreas, tumor de laringe, tumor de esófago, tumor de testículos, tumor de hígado, tumor de parótida, tumor de vías biliares, tumor de colon, tumor de recto, tumor de cuello uterino, tumor de útero, tumor de endometrio, tumor de riñón, tumor de vejiga, tumor de próstata o tumor de tiroides. En una modalidad específica, el tumor epitelial es un tumor de mama. En una modalidad específica, el tumor maligno no hematopoyético es un tumor maligno de un tipo particular de tejido u órgano, y el Primer Agente mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de leucocitos con relación a las células de dicho tejido u órgano.

5.1.1. Tratamiento con el Primer Agente

El Primer Agente es cualquier agente farmacéuticamente aceptable que mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de los leucocitos con relación a las células no hematopoyéticas. En diversas modalidades, el Primer Agente es un agente conocido o indicado para tratar la leucemia. En modalidades específicas, el Primer Agente es imatinib, daunorubicina, citarabina, decitabina, azacitidina, etopósido, mercaptopurina, prednisona, idelalisib, ibrutinib o ABT-199.

Los Primeros Agentes son conocidos en la técnica, o pueden identificarse por métodos conocidos. En particular, la destrucción preferencial o la inhibición de la proliferación o actividad de los leucocitos con relación a las células no hematopoyéticas puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica. Como un ejemplo, la incubación de

leucocitos y células no hematopoyéticas, respectivamente, con la misma cantidad de Primer Agente candidato en las mismas condiciones o en condiciones similares, y la detección del porcentaje de muerte celular (o alternativamente la supervivencia celular) puede llevarse a cabo para determinar si un agente es un Primer Agente. El porcentaje de muerte celular puede determinarse, por ejemplo, mediante el uso de colorantes comúnmente usados para determinar la viabilidad celular.

En una modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *TET2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la decitabina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *TET2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la azacitidina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *IDH2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la decitabina. En otra modalidad específica en donde una o más mutaciones somáticas están presentes en *IDH2* en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el Primer Agente es la azacitidina.

En diversas modalidades, el Primer Agente comprende un anticuerpo específico de leucocitos. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD45. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD33. En una modalidad específica, el anticuerpo específico de leucocitos es un anticuerpo anti-CD20. En un aspecto específico de tal modalidad, el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.

En ciertas modalidades, el anticuerpo específico de leucocitos se conjuga con un fármaco citotóxico. En una modalidad específica, el Primer Agente es un anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina. En un aspecto específico de tal modalidad, el anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina es gemtuzumab ozogamicina.

5.1.2. Tumores malignos no hematopoyéticos que portan mutaciones somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor

En diversas modalidades, el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético. En una modalidad específica, los leucocitos infiltrantes de tumor son células CD45+ aisladas de una(s) muestra(s) (por ejemplo, obtenidas por biopsia o resección quirúrgica) del tumor maligno no hematopoyético. Los leucocitos infiltrantes de tumor pueden ser, entre otros, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos y/o linfocitos.

En modalidades específicas, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en *KDM5C*, *CDK8*, *MPL*, *ARID1A*, *FLT3*, *FGFR1*, *JAK1*, *GLI1*, *EZH2*, *EP300*, *BCOR*, *NF1*, *SMARCB1*, *EPHA10*, *IRF4*, *INSR*, *EPHA2*, *SMO*, *DUSP27*, *NOTCH2*, *HNF1A*, *MYO18A*, *MET*, *RPTOR*, *ATP10A*, *PTCH1*, *BRCA1*, *NCOR2*, *PASD1*, *NEB*, *MUC4*, *POU2F2*, *HLA-A*, *ALK*, *TET2*, *HLA-B*, *FGFR4*, *GATA2*, *FLT1*, *ATM*, *ITK*, *FREM2*, *INPP4B*, *CSF1R*, *PIGN*, *SOX17*, *MLL4*, *TTC28*, *TNFSF9*, *TRRAP*, *DNMT3A*, *TP53*, *IDH2*, *EPHA7*, *WT1*, *PNRC1*, *EGFR*, *ETV6*, *SMARCA4*, *MLL2*, *MAP3K1*, *ALOX12B*, *ARID2*, *EPHA8*, *ERBB2*, *EPHA4*, *PBRM1*, *BCL6*, *HDAC2*, *EPHA7*, *MLL*, *CYLD*, *CEBPA*, *JAK3*, *ASXL1*, *KIT*, *MEF2B*, y *ERG*. En modalidades específicas, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en *BCOR*, *NOTCH2*, *TET2*, *NF1*, *EZH2*, *JAK1*, *DNMT3A*, y *TP53*. En una modalidad específica, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en *TET2* humano, en donde el paciente es un paciente humano. En una modalidad específica, el *TET2* humano tiene una secuencia de tipo silvestre que es SEQ ID NO: 1. En una modalidad específica, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en *IDH2*. En una modalidad particular, la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en *IDH2* humano, en donde el paciente es un paciente humano. En una modalidad específica, el *IDH2* humano tiene una secuencia de tipo silvestre que es SEQ ID NO: 2.

En modalidades específicas, la una o más mutaciones genéticas somáticas están en una región de codificación. En un aspecto de tales modalidades, la una o más mutaciones somáticas dan como resultado una sustitución de aminoácido. En otro aspecto de tales modalidades, la una o más mutaciones genéticas somáticas dan como resultado un codón de parada prematuro. A manera de ejemplo, en modalidades específicas, la una o más mutaciones somáticas dan como resultado una sustitución de aminoácido o un codón de parada prematuro como se muestra en la Tabla 4, Tabla 5 o Tabla 6.

5.1.3. Terapia Combinada

En diversas modalidades, el método de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, administrar al paciente otro agente (en adelante "Segundo Agente"), diferente del Primer Agente, para tratar el tumor maligno no hematopoyético. En ciertas modalidades, el Segundo Agente es conocido o está indicado para tratar el tumor maligno no hematopoyético. En una modalidad específica, el Segundo Agente mata o inhibe preferentemente la proliferación o actividad de células no hematopoyéticas, por ejemplo, del mismo tejido que el tumor maligno no hematopoyético, con relación a los leucocitos. En otra modalidad específica, el Segundo Agente mata o inhibe la proliferación o actividad de leucocitos aproximadamente a la misma

potencia que mata o inhibe la proliferación o actividad de células del mismo tejido que el tumor maligno no hematopoyético. En modalidades específicas, el Segundo Agente es trastuzumab, lapatinib, fluorouracilo, paclitaxel o un análogo de platino. En algunas modalidades, el Segundo Agente es un inhibidor de HER2. En un aspecto específico de tales modalidades, el inhibidor de HER2 es un anticuerpo anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab). En otro aspecto específico de tales modalidades, el inhibidor de HER2 es lapatinib.

En modalidades específicas, el Segundo Agente es un tratamiento de cáncer de amplio espectro. En aspectos específicos, el tratamiento de cáncer de amplio espectro es un agente quimioterapéutico. El agente quimioterapéutico puede ser, entre otros, un agente alquilante, un antimetabolito, un agente antimicrotúbulo, un inhibidor de topoisomerasa, un antibiótico citotóxico, un conjugado anticuerpo-fármaco o sus combinaciones. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un agente antimicrotúbulos (por ejemplo, un taxano). En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico es un antibiótico citotóxico (por ejemplo, una antraciclina).

En diversas modalidades, el método para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, tratar al paciente con radioterapia. En una modalidad específica, la radioterapia es radioterapia local. En una modalidad específica, la radioterapia implica radioterapia de campo.

En diversas modalidades, el método para tratar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, tratar al paciente mediante resección quirúrgica del tumor maligno no hematopoyético.

5.1.4. Vías de administración y dosificación

Los agentes, como se describió anteriormente, (por ejemplo, Primer Agente y Segundo Agente) pueden administrarse a los pacientes por una variedad de rutas. Estas rutas incluyen, entre otras, la vía parenteral, intranasal, intratraqueal, oral, intradérmica, tópica, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intratumoral, conjuntival y subcutánea. Además, puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de atomización para usar como aerosol.

Además, pueden administrarse el(los) agente(s) descrito(s) en la presente descripción o una composición farmacéutica del mismo en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para leucocitos. Los liposomas serán dirigidos y captados selectivamente por los leucocitos.

La cantidad de agente descrita en la presente descripción o una composición farmacéutica del mismo que será eficaz en el tratamiento del tumor no hematopoyético dependerá de la naturaleza de la enfermedad y del estado del paciente, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar y el conocimiento del médico.

La dosis precisa y el régimen a emplear en una composición dependerán, además, de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad, y debe decidirse de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente.

5.1.5. Métodos de detección de mutaciones somáticas en leucocitos infiltrantes de tumor.

En diversas modalidades en donde el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, el método de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético en el paciente, como se describió anteriormente, comprende, además, antes de la etapa de administración, una etapa para determinar que la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor.

En una modalidad específica, los leucocitos infiltrantes de tumor son células CD45+ aisladas de una(s) muestra(s) (por ejemplo, obtenidas por biopsia o resección quirúrgica) del tumor maligno no hematopoyético. Los leucocitos infiltrantes de tumor pueden ser neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos y/o linfocitos. La una o más mutaciones genéticas somáticas pueden estar presentes en ubicaciones como se describió anteriormente en las Secciones 5.1.2.

En ciertas modalidades, la etapa de determinar comprende comparar la secuencia de ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor con la secuencia de ADN de células no cancerosas. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, generar un informe que indica la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En un aspecto específico de tales modalidades, el informe indica, además, el pronóstico del paciente basado en la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, comunicar la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, comunicar (i) la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor, y (ii) que el Primer Agente es una terapia seleccionada o indicada para el paciente. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, obtener los leucocitos infiltrantes de

tumor a partir del tejido del tumor maligno no hematopoyético. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, extraer ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar comprende, además, secuenciar el ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor.

- 5 El tejido del tumor maligno no hematopoyético puede obtenerse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, biopsia o resección quirúrgica.

La obtención de leucocitos infiltrantes de tumor a partir del tejido del tumor maligno no hematopoyético puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, Clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) para aislar células CD45+ a partir de una muestra(s) del tumor maligno no hematopoyético, como se describió en la Sección de Ejemplo 6.1.2.

15 La extracción de ADN de leucocitos infiltrantes de tumor puede realizarse por cualquier método conocido en la técnica. Entre los métodos ilustrativos no limitantes para extraer ADN se incluyen los métodos de salazón, los métodos de extracción orgánica, los métodos de gradiente de densidad de cloruro de cesio, los métodos de intercambio aniónico y los métodos basados en sílice (Green, M.R. y Sambrook J., 2012, *Molecular Cloning* (4th ed.), Cold Spring Harbor, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; Carpi F.M., y otros, 2011, *Recent Pat DNA Gene Seq*, 5:1-7; Tan, S.C. y Yiap, B.C., 2009, *J Biomed Biotechnol*, ID del artículo 574398).

20 La secuenciación del ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor puede realizarse mediante cualquier tecnología de secuenciación conocida en la técnica. Los métodos ilustrativos no limitantes para la secuenciación de ADN incluyen secuenciación SOLiD (Shendure, J., y otros, 2005, *Science*, 309: 1728-1732; McKernan, K.J., y otros, 2009, *Genome Res*, 19: 1527-1541; Berglund, EC, y otros, 2011, *Investig Genet*, 2: 23; ver además, el sitio web Applied Biosystems para obtener una descripción completa de la tecnología), secuenciación 454 (King, C. y Scott-Horton, T., 2008, *J Vis Exp*, (11): 630; Wheeler, D.A., y otros, 2008, *Nature*, 452: 872-876; Berglund, E.C., y otros, 2011, *Investig Genet*, 2: 23; ver además, el sitio web 454.com para una descripción completa de la tecnología), secuenciación Illumina (Solexa) (Bentley, D.R., y otros, 2008, *Nature*, 456: 53-59; Balasubramanian, S., 2011, *Chem Commun*, 47: 7281-7286; Berglund, E.C., y otros, 2011, *Investig Genet*, 2: 23; ver además, el sitio web de Illumina para una descripción completa de la tecnología), secuenciación de semiconductores Ion Torrent (Rusk, N., 2011, *Nat Meth*, 8: 44-44), Secuenciación de DNA Nanoball (Porreca, G.J., 2010, *Nat Biotechnol*, 28: 43-44), Secuenciación de moléculas individuales de Heliscope (Thompson, J.F. y Steinmann, K.E., 2010, *Curr Protoc Mol Biol*, Capítulo 7: Unidad7) y secuenciación de una sola molécula en tiempo real (SMRT) (Eid, J, y otros, 2009, *Science*, 323: 133-138). A manera de ejemplo, en algunas modalidades, la etapa de secuenciar el ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor puede realizarse mediante secuenciación completa del exoma, secuenciación de captura diana o una combinación de las mismas, como se muestra en la Sección 6.1.5 del Ejemplo. En una modalidad específica, la etapa de determinar comprende, además, secuenciar el ADN de una muestra no tumoral (por ejemplo, una muestra de hisopado bucal) del paciente para proporcionar un control de secuencia de ADN emparejado de línea germinal, para identificar mutación(es) genética(s) somática(s) en los leucocitos infiltrantes de tumor.

40 La generación de un informe puede realizarse manualmente o implementarse por computadora mediante el uso de un sistema informático o un medio legible por computadora. En modalidades específicas, el informe indica, además, el pronóstico del paciente basado en la presencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En modalidades específicas, el informe indica, además, los nombres de los genes que están mutados somáticamente en los leucocitos infiltrantes de tumor del paciente. En modalidades específicas adicionales, el informe indica, además, las mutaciones en el(los) gen(es) que están mutados somáticamente en los leucocitos infiltrantes de tumor del paciente.

5.2. Métodos de pronóstico de un tumor maligno no hematopoyético

50 En la presente descripción se proporcionan, además, métodos para pronosticar un tumor maligno no hematopoyético en un paciente, que comprenden determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, en donde si los leucocitos infiltrantes de tumor tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, entonces el paciente está indicado para tener un peor pronóstico que si los leucocitos infiltrantes de tumor no tienen una o más mutaciones genéticas somáticas.

55 En modalidades específicas, el tumor maligno no hematopoyético es un carcinoma, sarcoma, tumor de células germinales, blastoma o tumor cerebral. En modalidades específicas, el tumor maligno no hematopoyético es un tumor epitelial. El tumor epitelial puede ser, entre otros, un tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de ovario, tumor de estómago, tumor de páncreas, tumor de laringe, tumor de esófago, tumor de testículos, tumor de hígado, tumor de parótida, tumor de vías biliares, tumor de colon, tumor de recto, tumor de cuello uterino, tumor de útero, tumor de endometrio, tumor de riñón, tumor de vejiga, tumor de próstata o tumor de tiroides. En una modalidad específica, el tumor epitelial es un tumor de mama.

65 En una modalidad específica, los leucocitos infiltrantes de tumor son células CD45+ aisladas de una(s) muestra(s) (por ejemplo, obtenidas por biopsia o resección quirúrgica) del tumor maligno no hematopoyético. Los leucocitos infiltrantes de tumor pueden ser, entre otros, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos y/o linfocitos.

La una o más mutaciones genéticas somáticas pueden estar presentes en ubicaciones como se describió anteriormente en las Secciones 5.1.1.

En algunas modalidades, el método de pronóstico del tumor maligno no hematopoyético comprende, además, tratar al paciente con una terapia, en donde la terapia es una terapia más agresiva (por ejemplo, mayor potencia del fármaco o mayor frecuencia de administración) si se determina que los leucocitos infiltrantes de tumor tienen una o más mutaciones genéticas somáticas, que si los leucocitos infiltrantes de tumor no tienen una o más mutaciones genéticas somáticas. La terapia puede ser cualquier método de tratamiento de un tumor maligno no hematopoyético como se describió en la presente descripción.

En ciertas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende comparar la secuencia de ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor con la secuencia de ADN de células no cancerosas. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, generar un informe que indica la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En un aspecto específico de tales modalidades, el informe indica, además, el pronóstico del paciente basado en la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, comunicar la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, comunicar (i) la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor, y (ii) el pronóstico del paciente basado en la presencia o ausencia de una o más mutaciones genéticas somáticas en los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, obtener los leucocitos infiltrantes de tumor a partir del tejido del tumor maligno no hematopoyético. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, extraer ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor. En algunas modalidades, la etapa de determinar si los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético tienen una o más mutaciones genéticas somáticas comprende, además, secuenciar el ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor.

El tejido del tumor maligno no hematopoyético puede obtenerse mediante el uso de los métodos descritos en la Sección 5.1.5.

La obtención de leucocitos que infiltran el tejido del tumor maligno no hematopoyético, la extracción de ADN de leucocitos infiltrantes de tumor, la secuenciación del ADN de los leucocitos infiltrantes de tumor y la generación de un informe pueden realizarse mediante el uso de los métodos descritos en la Sección 5.1.5.

5.3. Pacientes

El paciente al que se hace referencia en esta descripción, puede ser, entre otros, un vertebrado humano o no humano tal como un animal salvaje, doméstico o de granja. En ciertas modalidades, el paciente es un mamífero, por ejemplo, un humano, una vaca, un perro, un gato, una cabra, un caballo, una oveja o un cerdo. En una modalidad preferida, el paciente es un paciente humano.

En diversas modalidades, el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor maligno no hematopoyético, como se describió en la Sección 5.1.2 anterior.

En modalidades específicas, el paciente tiene menos de 70 años. En modalidades específicas, el paciente tiene menos de 60 años. En modalidades específicas, el paciente tiene menos de 55 años. En modalidades específicas, el paciente tiene menos de 50 años.

6. EJEMPLO

El siguiente ejemplo no limitante demuestra que las mutaciones genéticas somáticas, incluso en genes cancerosos conocidos, están presentes en los leucocitos que infiltran los cánceres de mama.

6.1. Métodos:

6.1.1. Materiales de pacientes.

Se recogieron muestras de cáncer de mama de pacientes consecutivos con cáncer de mama triple negativo primario (TNBC) que se sometieron a cirugía en el Centro de Cáncer Memorial-Sloan Kettering (MSKCC) entre 2012 y 2013 (Tabla 1). Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante se excluyeron del estudio. Además, se incluyeron cánceres de mama no triples negativos que muestran infiltrado linfocítico prominente en biopsias centrales. Todos los

especímenes se cortaron y procesaron para el examen patológico de rutina. Los portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) fueron revisados por patólogos mamarios para establecer los diagnósticos. Mediante inmunohistoquímica (IHC) se evaluó el estado del receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para HER2 se realizó en un caso con resultados equívocos por IHC. La evaluación de los leucocitos infiltrantes de tumor se realizó como se describió anteriormente (Loi, S., y otros, 2013, J Clin Oncol, 31: 860-867). Los leucocitos infiltrantes de tumor se puntuaron de la siguiente manera: infiltración extensa ≥ 50 % de linfocitos estromales o intratumorales; moderado = 5-10 %; mínimo ≤ 5 %. Se recogieron muestras de hisopados bucales de cada paciente. Las células mononucleares y los granulocitos se aislaron de la sangre periférica mediante un protocolo estándar de Ficoll. En la Tabla 1 se enumera una descripción detallada de las características clinicopatológicas de cada paciente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1. Resumen de características clinicopatológicas

ID	Edad [años]	Tipo	TILs#	CD45 [%]	Tamaño [cm]	HG	NG	Mitosis	OG	LVI	LN	ER	PR	HER2	FISH
1	40	IDC NOS	Moderado	36,6	2	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
2	72	IDC NOS	Moderado	11,89	1,5	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
3*	37	IDC NOS	Extenso	12,5	4,5	3	3	3	3	No	No	<1%	<1%	1 + a 2+	1,3
4	35	IDC NOS	Moderado	0,4	5	2	3	3	3	Sí	Sí	95 %	90 %	3+	-
5	64	ILC (C/P)	Mínimo	5,0	1	3	3	1	2	No	No	99 %	10 %	1+	-
6	62	Apocrino	Moderado	0,6	3,3	2	3	2	2	Sí	Sí	0	0	0	-
7	83	IDC NOS	Moderado	1,4	3,1	3	3	2	3	Sí	No	0	0	0	-
8	35	IDC NOS	Moderado	19,1	2,3	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
9	39	IDC NOS	Extenso	40,95	3	3	3	3	3	No	No	0	0	1+	-
10	62	IDC NOS	Moderado	7,6	1,8	3	3	3	3	Sí	No	0	0	1+	-
11**	53	IDC NOS	Mínimo	0,7	1,9	3	3	2	3	No	N/A	0	0	1+	-
12	36	IDC NOS	Extenso	75,9	1,1	3	3	2	3	No	No	0	0	0	-
13	88	Mucinoso	Moderado	0,3	6,6	2	1	1	1	No	Sí	95 %	60 %	0	-
14	56	IDC NOS	Moderado	1,4	2,5	3	3	3	3	Sí	No	5 %	5 %	3+	-
15**	65	IDC NOS	Mínimo	1	2,1	3	3	3	3	Sí	N/A	0	5 %	1+	-
16*	38	IDC NOS	Moderado	0,6	2,3	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
17	72	IDC NOS	Moderado	3	1,3	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
18	48	IDC NOS	Moderado	14,7	1,4	3	2	3	3	Sí	No	0	0	0	-
19	41	IDC NOS	Moderado	37	2,4	3	3	3	3	No	No	0	0	0	-
20	83	IDC NOS	Extenso	11,9	2,3	3	3	3	3	No	No	0	0	1+	-
21	45	IDC NOS	Extenso	77,4	0,7	3	3	3	3	No	No	<1%	10 %	0	-

*Paciente con astrocitoma concurrente (OMS 1H); **recurrencia ipsilateral del cáncer de mama; * solo se dispone de datos de secuenciación de exoma completo; #los criterios de puntuación para el nivel de infiltración linfocítica se definen anteriormente en la Sección 6.1.1, IDC, carcinoma ductal invasivo; NOS, no especificado de otra manera; ILC carcinoma lobulillar invasivo; HG, grado histológico, NG, grado nuclear, LVI, invasión linfovascular; LN, afectación de los ganglios linfáticos; ER, receptor de estrógenos; PR, receptor de progesterona; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, FISH, hibridación fluorescente in situ; N/A, no muestreado; TIL, linfocitos que infiltran tumor; y, año,

6.1.2. Aislamiento y procesamiento de células que infiltran tumores.

5 Todos los pacientes incluidos en este estudio dieron su consentimiento informado. Se disociaron células tumorales frescas, células del estroma y leucocitos infiltrantes de tumor a partir de los tumores primarios mediante raspado de la superficie de corte 5-10 veces con una cuchilla de bisturí quirúrgico. El material celular se recolectó mediante enjuague de la cuchilla en PBS. Las células se centrifugaron y se resuspendieron en tampón de lisis de glóbulos rojos para eliminar los glóbulos rojos antes de la tinción con un anticuerpo antihumano de flujo conjugado CD45-PE-Cy7 o CD45-APC-Cy7 en tampón FACS (PBS suplementado con BSA al 2 %). Las células se tiñeron durante 20 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se lavaron una vez con tampón FACS y se pasaron a través de un filtro. Se agregó DAPI antes de clasificar para discriminar las células vivas y muertas. Las células CD45 positivas se purificaron luego mediante el uso de un clasificador de células FACS Aria III Cell Sorter (MSKCC Flow Core Facility).

6.1.3. Microdissección de captura de células tumorales con láser.

15 Diez secciones consecutivas de 8 µm de espesor teñidas de rojo rápido, representativas de los tumores, se sometieron a microdissección asistida por láser en un sistema de microdissección láser PALM Robot MicroBeam, como se describió anteriormente (Westbury, C.B., y otros, 2009, J Pathol, 219: 131-140). Primero se extirparon las células no neoplásicas, incluidas las células inflamatorias, del estroma y de la mama normal. Subsecuentemente, bajo un microscopio, nosotros microdisseccionamos solo células neoplásicas histológicamente inequívocas de cada muestra. El tejido se microdisseccionó directamente en tampón de extracción, y el ADN se extrajo mediante el uso del kit DNeasy Blood and Tissue (Qiagen, Valencia, CA) y se cuantificó con el fluorómetro Qubit (Invitrogen, Life Technologies, Norwalk, CT).

6.1.4. Extracción de ADN y amplificación del genoma completo.

25 El ADN se extrajo mediante el uso del kit de ADN QiaAmp (Qiagen) siguiendo las instrucciones de fabricación. Los hisopados bucales se procesaron mediante el uso del Mini kit QiaAmp DNA (Qiagen) siguiendo las instrucciones de fabricación. La calidad de las muestras de ADN se analizó con el Agilent Bioanalyzer 2100. A las muestras con una cantidad insuficiente de ADN (<500 ng) se les amplificó el genoma completo (WGA) mediante el uso del mini kit REPLI-g (Qiagen) antes de su uso adicional en aplicaciones aguas abajo. Se realizó QPCR para evaluar la calidad del ADN WGA.

6.1.5. Secuenciación del exoma completo y secuenciación del objetivo de captura.

35 El ADN extraído de los leucocitos CD45 positivos clasificados que infiltran tumor y los hisopados bucales (Tabla 2) se cortó a un tamaño promedio de 180pb+/-80 pb para la secuenciación completa del exoma. Para la preparación de la biblioteca de ADN, se seleccionaron fragmentos de 200-250 pb y se sometieron a amplificación por PCR. La biblioteca luego se hibridó con el kit Agilent SureSelect Human All Exon y la secuenciación se realizó en SOLiD 3plus o SOLiD 4. La secuenciación dirigida a leucocitos infiltrantes de tumor y ADN de línea germinal coincidente de cada paciente se realizó como se describió previamente (Welch, J.S., y otros, 2012, Cell, 150: 264-278).

Tabla 2. Información de cobertura media del objetivo

Fuente de la muestra	Muestra	Cobertura media del objetivo		
		IMPACTO	Hem/600	Exoma
Células CD45+	1	99,81	91,48	39,70
	2	218,98	243,69	75,16
	3	358,14	392,53	66,93
	4	379,38	388,45	158,95
	5	386,30	345,25	84,95
	6	263,18	258,14	89,55
	7	417,28	413,19	123,42
	8	476,70	470,42	86,71
	9	375,74	388,05	120,25
	10	484,63	472,99	145,36
	11	319,04	411,89	150,99
	12	372,20	472,96	143,46

		Cobertura media del objetivo			
Fuente de la muestra		Muestra	IMPACTO	Hem/600	Exoma
5		13	457,35	530,77	176,98
		14	442,33	506,16	142,88
		15	459,61	550,16	150,23
10		16	-*	-*	155,18
		17	431,70	515,91	159,63
		18	799,54	502,30	-*
15		19	463,57	609,66	-*
		20	778,25	595,60	-*
		21	435,52	516,34	-*
20	Control de la línea germinal	1	219,87	354,11	110,69
		2	68,86	127,06	-*
		3	228,57	383,17	138,63
25		4	182,19	273,96	-*
		5	260,48	377,91	136,01
		6	333,29	449,72	-*
		7	59,82	28,49	-*
30		8	262,09	326,85	124,31
		9	176,59	242,46	-*
		10	283,65	274,74	-*
35		11	321,25	706,71	-*
		12	228,89	499,60	-*
		13+	2,49	3,76	-*
40		14	262,84	479,45	115,57
		15	112,34	205,98	-*
		17	283,08	553,12	-*
45		18	299,22	677,35	-*
		19	331,03	680,13	-*
		20	307,91	458,01	-*
50		21	268,68	520,76	-*
55	* Las muestras no se corrieron en la plataforma de secuenciación indicada, *Muestra de paciente CD45-positivo # 13 se comparó con muestras agrupadas de hisopados bucales debido a la baja cobertura de la muestra correspondiente de ADN de línea germinal,				

6.1.6. Análisis 454 de secuenciación profunda.

Las reacciones de secuencia se realizaron en ADN extraído de células mononucleares, granulocitos, células tumorales microdisecionadas con captura láser y leucocitos infiltrantes de tumor. Todas las reacciones de PCR se realizaron mediante el uso de cebadores de fusión específicos amplicón. Los cebadores de fusión contenían, junto a la secuencia específica de la plantilla, un cebador direccional en el extremo 5' de cebado seguido de un identificador multiplex para la identificación de la muestra del código de barras. Se mezclaron muestras de 6-8 pacientes diferentes, se procesaron para una secuenciación 454 profunda y se corrieron en un instrumento Genome Sequencer FLX. Los datos se mapearon con BWA MEM (ver 0.7.4) para el genoma humano completo. Se eliminaron múltiples lecturas de mapeo (MAPQ == 0) y luego los archivos BAM se procesaron para la recalibración de bases mediante el uso del kit de

herramientas GATK (ver 3.1). Las mutaciones se nombraron mediante el uso del nombrador Haplotype que encontró solo dos eventos. Además, las acumulaciones de lectura se contaron en cada uno de los sitios de mutación conocidos para cada muestra para calcular la profundidad real tanto del alelo variante como el de referencia y para calcular la frecuencia de alelos no referenciales para cada sitio.

5

6.1.7. Detección de variantes.

Las lecturas terminadas en pares se alinearon con el genoma humano hg19 con BWA 0.6.2-r126 (Iyer, G., y otros, 2012, Science, 338: 221). La realineación local en las regiones indel y la recalibración de baseQ se realizó mediante el uso del paquete GATK versión 2.8-1 y siguiendo las recomendaciones de sus autores (McKenna, A., y otros, 2010, Genome Res, 20: 1297-1303). Las variantes en los pares de muestras diana tumoral- normal se nombraron con MuTect versión 1.1.4. Las variantes que pasan los filtros MuTect se anotaron como de alta confianza (HC). Las variantes que se detectaron mediante el algoritmo, pero que no pasaron los filtros MuTect se anotaron como de baja confianza (LC). Para las muestras de secuenciación de exoma completo, los SNP y los indeles se nombraron con HaplotypeCaller del paquete GATK versión 2.8-1. Las variantes que pasaron los filtros recomendados por GATK y no se informaron en ninguna de las dos muestras bucales que se analizaron a través del mismo proceso o se encontraron en dos o más bases de datos no somáticas (variantes no clínicas de dbSNP, proyecto de secuenciación del exoma NHLBI y el nuestra propia colección interna de tejidos normales) fueron anotados como HC. Otras variantes se informaron como LC.

10

15

20

6.1.8. Análisis de datos.

Un resumen del análisis genético se representa en la Figura 1. Brevemente, para las muestras de secuenciación del exoma completo, las variantes somáticas (ver Sección 6.1.7) se filtraron adicionalmente contra el panel de genes Hem-Capture (Tabla 3) y la lista de genes del panel IMPACT para identificar genes previamente reportados en neoplasias hematológicas y epiteliales, respectivamente. Las variantes identificadas que ocurren con una frecuencia $\geq 10\%$ se muestran en la Tabla 4. No se aplicó un filtro de corte a las variantes que se describieron previamente en COSMIC (Catálogo de mutaciones somáticas en el cáncer). Las variantes confirmadas por las tres plataformas de secuenciación se consideraron mutaciones somáticas independientes de la frecuencia del alelo. Por el contrario, las variantes detectadas por dos plataformas solo se consideraron somáticas cuando ocurrieron con una frecuencia de alelos de 10% o más, con la excepción de las variantes descritas previamente en COSMIC (sin corte aplicado) (Tabla 5 y Tabla 6).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 3. Genes seleccionados por el panel de secuenciación Hem-Capture

Gen	ABL1	AAMP	ABCA1	ABCA4	ABCA7	ABCD2	ACTB	ACTR3	ADAMTSL3	ADARB2	AFAP1	AGTR1	AIM1	AKAP6	AKAP8	AKT1	ALK	ALOX12B	ANKLE2	ANKRD11	ANP32E	APOBEC2	ARHGAP1	ARHGAP24	ARHGAP32	ARID1A	ARID1B	ARMC2	ARPP21	BAALC	BAP1	BCL10	BCL11A	BCL11B	BCL2	BCL2L10	BCL2L11	BCL6	BCL7A	BCOR	BCORL1	BCR	BIRC2	BIRC3	BLK	BLNK	BMI1	BNC2	BPTF	BRAF	BRPF1	BRSK1	BTG1	BTG2	BTLA	BTRC	C12orf35	C16orf48	CD200	CD274	CD36	CD58	CD70	CD79A	CD79B	CD99	CDH13	CDK4	CDK6	CDKN2A	CHD1	CHD2	CHD7	CHD9	CIITA	CKS1B	CLEC16A	CLTC	CNOT3	CNTN4	COL4A2	CPS1	CREB1	CREBBP	DCLRE1C	DDX3X	DEPDC5	DHCR7	DIS3	DLEU1	DLEU2	DLEU7	DMD	DNM2	DNMT3A	DOT1L	DPYD	DSC3	DTX1	DUSP2	DUSP22	DUSP27	DUSP9	DYRK1A	EAF2	EBF1	ECT2L	EED	EGFR	EGR1	EGR2	EIF3B	ELP2	FAM10A4	FAM46C	FAM84B	FANCL	FAS	FAT2	FBXO31	FBXW7	FDFT1	FDX1	FGA	FGFR3	FGG	FGR	FHIT	FLT3	FLYWCH1	FOXO1	FOXP1	FREM2	FRK	FUBP1	FYN	GABRA1	GALNTL6	GATA2	GATA3	GJA3	GNA13	HIC1	HIST1H1B	HIST1H1C	HIST1H1E	HIST1H2AG	HIST1H2AL	HIST1H2BC	HIST1H2BE	HIST1H2BG	HIST1H2BK	HIST1H3B	HLA-A	HLA-B	HMCN1	HMGB1	HNF1B	HNRNPA1	HNRNPR	HRAS	hsa-mir-15a	hsa-mir-16-1	HUWE1	HYDIN	ID3	IDH1	IDH2	IGF2BP3	IGHV	IRAK1	IRAK4	IRF4	IRF8	ITK	ITPKB	JAK1	JAK2	JAK3	JAKMIP2	JMJD1C	JMJD4	KANK2	KCNRG	KDM2B	KDM4C	KDM5C	KDM6A	KDSR	KIF1B	KIT	KLF2	KLHL6	KLHL9	KRAS	KRTAP5-5	L2HGDH	LAMA5	LATS1	LIF1	MAPK1	MAPK14	MAPK2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7	MBNL1	MC4R	MCL1	MCPH1	MCRS1	MDM2	MDM4	MED12L	MEF2B	MEF2C	MIR17HG	MKI67	MKKS	MLL	MLL2	MALT1	MAP2	MAP2K2	MAP3K1	MAP3K14	MAP3K2	MAP3K7</
-----	------	------	-------	-------	-------	-------	------	-------	----------	--------	-------	-------	------	-------	-------	------	-----	---------	--------	---------	--------	---------	---------	----------	----------	--------	--------	-------	--------	-------	------	-------	--------	--------	------	---------	---------	------	-------	------	--------	-----	-------	-------	-----	------	------	------	------	------	-------	-------	------	------	------	------	----------	----------	-------	-------	------	------	------	-------	-------	------	-------	------	------	--------	------	------	------	------	-------	-------	---------	------	-------	-------	--------	------	-------	--------	---------	-------	--------	-------	------	-------	-------	-------	-----	------	--------	-------	------	------	------	-------	--------	--------	-------	--------	------	------	-------	-----	------	------	------	-------	------	---------	--------	--------	-------	-----	------	--------	-------	-------	------	-----	-------	-----	-----	------	------	---------	-------	-------	-------	-----	-------	-----	--------	---------	-------	-------	------	-------	------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	----------	-------	-------	-------	-------	-------	---------	--------	------	-------------	--------------	-------	-------	-----	------	------	---------	------	-------	-------	------	------	-----	-------	------	------	------	---------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-----	------	-------	-------	------	----------	--------	-------	-------	------	-------	--------	-------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	--------	-------	------	------	-------	-------	------	------	--------	-------	-------	---------	-------	------	-----	------	-------	------	--------	--------	---------	--------	----------

Tabla 3. Genes seleccionados por el panel de secuenciación Hem-Capture(Continuación)

ARSB	C20orf94	CRLF2	EP300	GOLGA3	IGSF3	LATS2	MLL3	NR3C1	POU2F2	SETBP1	STIM2	TP63	ZNF541
ASAP1	C4orf14	CSF3R	EPHA7	GPR110	KBIP	LCK	MLL4	NR3C2	PPP2R1B	SETD2	STS	TP73	ZNF830
ASMTL	C9orf53	CSMD3	EPOR	GPS2	IKBKB	LEF1	MLL5	NRAS	PPP2R5A	SF1	SUZ12	TPM3	ZNF85
ASXL1	CAMTA1	CTCF	ERAP1	GRB2	IKZF1	LMO2	MOB3A	NRXN3	PRAME	SF3A1	SWAP70	TRAF2	ZRSR2
ASXL2	CARD11	CTGF	ERG	GRID1	IKZF2	LOC100130503	MOB3B	NUP214	PRDM1	SF3B1	SYK	TRAF3	ZWILCH
ASXL3	CBL	CTNNA1	ESCO1	GRIK2	IKZF3	LOC400128	MPL	NXF1	PRDM2	SGK1	SYN2	TRAF5	
ATF71P	CCBE1	CTNNA3	ESCO2	GTSE1	IL10RA	LOC440742	MSH6	OFD1	PRKCZ	SH2B3	TACC2	TRG@	
ATG5	CCDC102B	CTNNB1	ETS1	H1FOO	IL15	LOXL2	MS11	OR6K3	PRKDC	SI	TAF1	TRIM13	
ATIC	CCDC132	CUL4A	ETV6	HACE1	IL1RAP	LPHN2	MSI2	P2RY8	PROX1	SIN3A	TAL1	TRIM69	
ATM	CCDC26	CYLC2	EXOSC6	HCK	IL3RA	LPHN3	MSL2	PABPC1	PRPF40B	SLC25A6	TBL1XR1	TRO	
ATP10A	CCNC	CYLD	EZH2	HDAC4	IL7R	LPP	MSR1	PABPC4L	PTEN	SLC38A8	TCF12	TRRAP	
ATRX	CCND1	D2HGDH	F3	HDAC7	IL8	LRP1B	MSRA	PAG1	PTPN11	SLC4A10	TCF3	TSC22D1	
ATXN1	CCND2	DCC	F5	HERC1	IMMP2L	LRR1Q3	MTAP	PAPOLG	PTPN2	SLC8A1	TCF4	TTC18	
B2M	CCND3	DCHS1	FAF1	HHEX	ING1	LRRK2	MTCP1	PASD1	RAD21	SLITRK6	TCF7	TTC28	

ES 2 807 597 T3

Tabla 4. Variantes del descubrimiento identificadas por secuenciación del exoma

Muestra	Gen	Mutación	Alelo	Refseq Prot ID
1	<i>KDM5C</i>	p.A612T	0,23	NP_004178
2	<i>KDM5C</i>	p.A612T	0,47	NP_004178
	<i>CDK8</i>	p.V169I	0,32	NP_001251
	<i>MPL</i>	p.E54V	0,2	NP_005364
	<i>ARID1A</i>	p.Q1365K	0,18	NP_006006
	<i>FLT3</i>	p.Q394*	0,18	NP_004110
	<i>FGFR1</i>	p.G205D	0,14	NP_075598
	<i>JAK1</i>	p.S260G	0,13	NP_002218
	<i>GLI1</i>	p.G162C	0,11	NP_005260
3	<i>EZH2</i>	p.A478S	0,46	NP_004447
	<i>EP300</i>	p.Q2355L	0,33	NP_001420
	<i>EP300</i>	p.M1972T	0,24	NP_001420
4	<i>BCOR</i>	p.P1156L	0,46	NP_001116857
	<i>NF1</i>	p.K1517M	0,32	NP_001035957
	<i>NF1</i>	p.A1670V	0,25	NP_001035957
	<i>SMARCB1</i>	p.N154K	0,14	NP_003064
	<i>EPHA10</i>	p.L80Q	0,13	NP_001092909
5	<i>IRF4</i>	p.M1461	0,73	NP_002451
	<i>INSR</i>	p.R162S	0,53	NP_000199
	<i>EPHA2</i>	p.E302G	0,2	NP_004422
	<i>SMO</i>	p.A379V	0,2	NP_005622
	<i>DUSP27</i>	p.Q737L	0,12	NP_001073895
6	<i>NOTCH2</i>	p.P1101T	0,26	NP_077719
	<i>HNF1A</i>	p.A562V	0,18	NP_000536
7	<i>MYO18A</i>	p.A958V	1	NP_510880
	<i>MET</i>	p.Q165K	0,2	NP_000236
9	<i>RPTOR</i>	p.V476M	0,5	NP_065812
10	<i>NOTCH2</i>	p.S1708P	0,73	NP_077719
	<i>ATP10A</i>	p.P35A	0,51	NP_077816
	<i>PTCH1</i>	p.I685M	0,41	NP_000255
11	<i>IRF4</i>	p.A370V	0,43	NP_002451
	<i>NF1</i>	p.N2775S	0,43	NP_001035957
	<i>FGFR1</i>	p.M731 V	0,34	NP_075598
12	<i>BRCA1</i>	p.S1613G	0,99	NP_009225
	<i>NCOR2</i>	p.A 1706T	0,56	NP_001070729
	<i>DUSP27</i>	p.T1124N	0,46	NP_001073895
	<i>PASD1</i>	p.Q213E	0,23	NP_775764
	<i>BCOR</i>	p.P1648L	0,41	NP_001116857

Tabla 4. Variantes del descubrimiento identificadas por secuenciación del exoma(Continuación)

13	<i>NEB</i>	p.Y1092C	0,51	NP_004534
	<i>MUC4</i>	p.A2025V	0,45	NP_060876
	<i>NOTCH2</i>	p.A21T	0,35	NP_077719
	<i>POU2F2</i>	p.L459F	0,25	NP_002689
	<i>HLA-A</i>	p.A270S	0,22	NP_002107
	<i>ALK</i>	p.H1030P	0,19	NP_004295
	<i>HLA-A</i>	p.E176V	0,18	NP_002107
	<i>TET2</i>	p.E1874K	0,16	NP_001120680
14	<i>HLA-B</i>	p.R155S	0,8	NP_005505
	<i>FGFR4</i>	p.S776F	0,56	NP_002002
	<i>GATA2</i>	p.A286P	0,46	NP_001139133
	<i>HLA-A</i>	p.E176V	0,41	NP_002107
	<i>ALK</i>	p.H1030P	0,16	NP_004295
15	<i>HLA-B</i>	p.R155S	0,74	NP_005505
	<i>FLT1</i>	p.V13311	0,56	NP_002010
	<i>ATM</i>	p.R2105S	0,45	NP_000042
	<i>POU2F2</i>	p.L459F	0,24	NP_002689
	<i>ALK</i>	p.H1030P	0,17	NP_004295
16	<i>HLA-A</i>	p.E176V	0,83	NP_002107
	<i>HLA-B</i>	p.R155S	0,52	NP_005505
	<i>ITK</i>	p.D510N	0,48	NP_005537
	<i>FREM2</i>	p.G1608D	0,45	NP_997244
	<i>INPP4B</i>	p.K816E	0,44	NP_003857
	<i>CSF1R</i>	p.R216Q	0,41	NP_005202
	<i>PIGN</i>	p.T569N	0,38	NP_789744
	<i>SOX17</i>	p.G178R	0,38	NP_071899
17	<i>POU2F2</i>	p.L459F	0,28	NP_002689
	<i>HLA-A</i>	p.E176V	0,6	NP_002107
	<i>MLL4</i>	p.S214P	0,59	NP_055542
	<i>TTC28</i>	p.K2346Q	0,54	NP_001138890
	<i>TNFSF9</i>	p.A58S	0,51	NP_003802
	<i>TRRAP</i>	p.S1073G	0,46	NP_003487
	<i>HLA-B</i>	p.R155S	0,32	NP_005505
	<i>NOTCH2</i>	p.A21T	0,23	NP_077719
<i>ALK</i>	p.H1030P	0,18	NP_004295	

Tabla 5. Mutaciones somáticas en genes cancerígenos conocidos

Muestra	Gen	Mutación	Frecuencia	Refseq Prot Id
1	<i>EP300</i>	p.G1777C	0,06	NP_001420
2	<i>DNMT3A</i>	p.Y533C	0,185	NP_783328

Tabla 5. Mutaciones somáticas en genes cancerígenos conocidos (Continuación)

Muestra	Gen	Mutación	Frecuencia	Refseq Prot Id
3	<i>EZH2</i>	p.A483S	0,46	NP_004447
	<i>IDH2</i>	p.W164L	0,13	NP_002159
	<i>DNMT3A</i>	p.T260N	0,1	NP_783328
	<i>TP53</i>	p.M169I	0,029	NP_001119585
4	<i>BCOR</i>	p.PD56L	0,49	NP_001116857
	<i>EPHA7</i>	p.G592S	0,14	NP_004431
	<i>WT1</i>	p.T278I	0,11	NP_000369
	<i>TET2</i>	p.Q1702*	0,06	NP_001120680
	<i>PNRC1</i>	p.R97Q	0,048	NP_006804
	<i>EGFR</i>	p.A871E	0,042	NP_005219
5	<i>ALK</i>	p.R1209Q	0,21	NP_004295
	<i>ETV6</i>	p.P25S	0,038	NP_001978
6	<i>IDH2</i>	p.K205R	0,245	NP_002159
	<i>NOTCH2</i>	p.P1101T	0,18	NP_077719
	<i>NF1</i>	p.Q2434H	0,099	NP_001035957
	<i>SMARCA4</i>	p.D694E	0,087	NP_003063
12	<i>BCOR</i>	p.P1613L	0,483	NP_001116857
13	<i>TET2</i>	p.E1874K	0,17	NP_001120680

Las mutaciones enumeradas en esta tabla fueron identificadas por dos o tres plataformas independientes con una frecuencia de alelos $\geq 10\%$. Se incluyeron mutaciones que ocurrieron a una frecuencia más baja si se informaron previamente en COSMIC.

Tabla 6. Variantes somáticas identificadas por al menos dos plataformas

Muestra	Gen	Mutación	Chr	Posición	Ref	Alt	IMPACTO	Hem	Exoma	Refseq_ProtilD
1	EP300	p.G1777C	chr22	41573044	G	T	0,024	0,06	-	NP_001420
	MLL2	p.E4152K	chr12	49425224	C	T	0,88	0,953	-	NP_003473.3
	FLT3	p.P439S	chr13	28610175	G	A	0,31	0,385	-	NP_004110
	MAP3K1	p.S1002F	chr5	56178032	C	T	0,67	0,563	-	NP_005912
	ATM	p.P1564S	chr11	108164118	C	T	0,57	0,524	-	NP_000042
	ALOX12B	p.D492N	chr17	7979551	C	T	0,5	0,5	-	NP_001130
	ARID1A	p.Q1365K	chr1	27100381	C	A	0,16	0,167	0,18	NP_006006
	KDM5C	p.A612T	chrX	53231068	C	T	0,4	0,386	0,47	NP_004178
	JAK1	p.S260G	chr1	65332761	T	C	0,17	0,154	0,13	NP_002218
	MPL	p.E54V	chr1	43803851	A	T	0,15	0,143	0,2	NP_005364
2	FLT3	p.Q394*	chr13	28622437	G	A	0,14	0,156	0,18	NP_004110
	TP53	p.R248L	chr17	7577538	C	A	0,086	0,086	-	NP_001119585
	DNMT3A	p.Y533C	chr2	25467478	T	C	0,18	0,185	-	NP_783328
	GLI1	p.G162C	chr12	57858988	G	T	0,11	no dirigido	0,11	NP_005260
	CDK8	p.V169I	chr13	26956999	G	A	0,23	no dirigido	0,32	NP_001251
	FGFR1	p.G205D	chr8	38285446	C	T	0,17	no dirigido	0,14	NP_075598
	ALK	p.A892T	chr2	29451891	C	T	0,15	0,091	-	NP_004295
	BCL6	p.K558M	chr3	187444554	T	A	0,18	0,196	-	NP_001124317
	EP300	p.M1972T	chr22	41573630	T	C	0,29	0,287	0,24	NP_001420
	EP300	p.Q2355L	chr22	41574779	A	T	0,27	0,258	0,33	NP_001420
3	EZH2	p.A483S	chr7	148513834	C	A	0,18	0,259	0,46	NP_004447
	TP53	p.M169I	chr17	7578423	C	T	0,029	0,024	-	NP_001119585
	IDH2	p.W164L	chr15	90631862	C	A	0,13	0,108	-	NP_002159
	DNMT3A	p.T260N	chr2	25470982	G	T	0,1	0,101	-	NP_783328
	ATM	p.A1211T	chr11	108153491	G	A	0,15	0,112	-	NP_000042

Tabla 6. Variantes somáticas identificadas por al menos dos plataformas (Continuación)

Muestra	Gen	Mutación	Chr	Posición	Ref	Alt	IMPACTO	Hem	Exoma	Refseq_ProID
4	NF1	p.A1670V	chr17	29653011	C	T	0,25	0,238	0,25	NP_001035957
	SMARCB1	p.N154K	chr22	24143230	C	G	0,14	0,149	0,14	NP_001007469
	BCOR	p.P1156L ⁺	chrX	39923624	G	A	0,49	0,451	0,46	NP_001116857
	TET2	p.Q1702 ⁺	chr4	106196771	C	T	0,06	0,054	-	NP_001120680
	WT1	p.T278I ⁺	chr11	32449541	G	A	0,11	0,112	-	NP_000369
	EPHA7	p.G592S ⁺	chr6	93973602	C	T	0,14	0,129	-	NP_004431
	EGFR	p.A871E ⁺	chr7	55259554	C	A	0,037	0,042	-	NP_005219
	PNRC1	p.R97Q	chr6	89790903	G	A	0,035	0,048	-	NP_006804
	MLL	p.A2061T	chr11	118371733	G	A	0,17	0,157	-	NP_005924
	CYLD	p.G173C	chr16	50785527	G	T	0,14	0,157	-	NP_001035877
	CEBPA	p.A79T	chr19	33793086	C	T	0,15	0,141	-	NP_001272758
	EPHA10	p.L80Q	chr1	38227688	A	T	0,11	no dirigido	0,13	NP_001092909
	NF1	p.K1517M	chr17	29588764	A	T	-	0,121	0,32	NP_001035957

Tabla 6. Variantes somáticas identificadas por al menos dos plataformas (Continuación)

Muestra	Gen	Mutación	Chr	Posición	Ref	Alt	IMPACTO	Hem	Exoma	Refseq_ProIID
5	<i>IRF4</i>	p.M146I	chr6	395881	G	C	0,69	0,667	0,73	NP_002451
	<i>ETV6</i>	p.P25S ⁺	chr12	11905423	C	T	0,031	0,038	-	NP_001978
	<i>ALK</i>	p.R1209Q	chr2	29443591	C	T	0,21	0,221	-	NP_004295
	<i>MLL2</i>	p.H4930L	chr12	49420150	T	A	0,18	0,149	-	NP_003473.3.
	<i>JAK3</i>	p.Q1094*	chr19	17937647	G	A	0,23	0,25	-	NP_000206
	<i>ASXL1</i>	p.G792D	chr20	31022890	G	A	0,18	0,164	-	NP_056153
	<i>KIT</i>	p.G126E	chr4	55564489	G	A	0,36	0,237	-	NP_000213
	<i>EPHA2</i>	p.E302G	chr1	16464844	T	C	0,1	no dirigido	0,2	NP_004422
	<i>DUSP27</i>	p.Q737L	chr1	167096578	A	T	no	0,102	0,12	NP_001073895
	<i>MEF2B</i>	p.P279S	chr19	19257149	G	A	0,26	0,343	-	NP_001139257
	<i>ALK</i>	p.L1145V	chr2	29445400	G	C	0,19	0,199	-	NP_004295
	<i>ERG</i>	p.P299L	chr21	39762961	G	A	0,13	0,151	-	NP_001230357
	<i>SMO</i>	p.A379V	chr7	128846206	C	T	0,17	no dirigido	0,2	NP_005622
	<i>INSR</i>	p.R162S	chr19	7267524	G	T	0,6	no dirigido	0,53	NP_000199
6	<i>NOTCH2</i>	p.P1101T	chr1	120480516	G	T	0,18	0,174	0,26	NP_077719
	<i>NF1</i>	p.Q2434H	chr17	29676250	G	T	0,094	0,099	-	NP_001035957
	<i>SMARCA</i>	p.D694E ⁺	chr19	11118658	C	A	0,076	0,087	-	NP_003063
	<i>MLL</i>	p.K3846M	chr11	118392035	A	T	0,32	0,236	-	NP_005924
	<i>IDH2</i>	p.K205R	chr15	90631655	T	C	0,11	0,245	-	NP_002159
	<i>EP300</i>	p.R1737H	chr22	41572925	G	A	0,13	0,105	-	NP_001420
	<i>KIT</i>	p.G93S	chr4	55561887	G	A	0,12	0,129	-	NP_000213
	<i>BCOR</i>	p.V293I	chrX	39933722	C	T	0,15	0,147	-	NP_001116857
	<i>HNF1A</i>	p.A562V	chr12	121437347	C	T	0,18	no dirigido	0,18	NP_000536
	<i>MEF2B</i>	p.P197R	chr19	19257636	G	C	0,17	0,148	-	NP_001139257

Tabla 6. Variantes somáticas identificadas por al menos dos plataformas (Continuación)

Muestra	Gen	Mutación	Chr	Posición	Ref	Alt	IMPACTO	Hem	Exoma	Refseq_ProIID
12	BCOR	p.P1613L	chrX	39913172	G	A	0,47	0,483	0,41	NP_001116857
	NCOR2	p.A1706T	chr12	124826462	C	T	no	0,522	0,56	NP_006303
	BRCA1	p.S1613G	chr17	41223094	T	C	1	no dirigido	0,99	NP_009231
	PASD1	p.Q213E	chrX	150817094	C	G	no	0,437	0,23	NP_775764
13	DUSP27	p.T1124N	chr1	167097739	C	A	no	0,494	0,46	NP_001073895
	TET2	p.E1874K	chr4	106197287	G	A	0,17	0,138	0,15	NP_001120680
15	TP53	p.R283P	chr17	7577090	C	G	0,055	0,065	-	NP_001119585

Las variantes resaltadas en negrita se describieron previamente en COSMIC. *Indica variantes que alteran un codón previamente informado en COSMIC, pero dan como resultado una sustitución diferente del mismo aminoácido. No dirigido, gen específico no dirigido por la plataforma de secuenciación respectiva. Ref, nucleótido de referencia; alt, nucleótido alterado; Chr, cromosoma. Se muestran los datos de tres plataformas de secuenciación (panel Hem-Capture (Hem), IMPACT y datos de secuenciación de exoma completo).

6.2. Resultados:

Secuenciación de exoma de glóbulos blancos infiltrantes

Se obtuvieron muestras frescas de diecisiete cánceres de mama primarios no tratados (Tabla 1) y se realizó una clasificación de células activadas con fluorescencia para separar los leucocitos CD45 positivos de las células epiteliales CD45 negativas (Figura 2a). Los cánceres de mama no triple negativos que muestran un infiltrado linfocítico prominente en las biopsias centrales se incluyeron, además, en este estudio. Los pacientes con quimioterapia neoadyuvante no se estudiaron para excluir los efectos de la quimioterapia sobre la carga mutacional. De los 17 pacientes, 13 tenían cáncer de mama triple negativo, 2 tenían enfermedad ER-positiva, HER2-positiva, y 2 tenían enfermedad ER-positiva, HER2-negativa (Tabla 1). La secuenciación del exoma de estos leucocitos CD45 positivos que infiltran el tumor se realizó para investigar la presencia de mutaciones. Además, se analizaron muestras de hisopado bucal de cinco pacientes (1, 3, 5, 8 y 14) mediante secuenciación completa del exoma. A las muestras con una cantidad insuficiente de ADN se les amplificó el genoma completo (WGA) antes de otras aplicaciones posteriores. Se usó HaplotypeCaller (paquete GATK versión 2.8-1) para identificar las mutaciones presentes en leucocitos infiltrantes de tumor que no se han informado en muestras de línea germinal. Las variantes candidatas nombradas por GATK y que no estaban presentes en las muestras bucales que se analizaron a través del mismo proceso y no se anotaron como polimorfismos en las bases de datos SNP (ver Sección 6.1) se anotaron como variantes de alta confianza. Este enfoque identificó mutaciones candidatas en genes de cáncer conocidos, incluso en *BCOR*, *NOTCH2*, *TET2*, *NF1*, *EZH2*, y *JAK1* (Figura 2b, Tabla 4). De importancia, las mutaciones en estos genes estaban previamente implicadas en la patogénesis de tumores malignos hematológicos. Los datos sugieren que las mutaciones en genes del cáncer conocidos están presentes en los glóbulos blancos que infiltran un subconjunto de cánceres de mama.

Confirmación de variantes identificadas mediante el uso de plataformas de secuenciación específicas

Aunque la secuenciación del exoma identificó mutaciones somáticas putativas en genes de cáncer conocidos en un subconjunto de cánceres de mama, la cobertura limitada puede limitar la capacidad de identificar mutaciones en los leucocitos infiltrantes. Por lo tanto, con el fin de obtener cobertura para los genes con roles conocidos en la transformación maligna y validar mutaciones putativas identificadas en la secuenciación del exoma, se realizó una secuenciación basada en la captura de 20 muestras pareadas de ADN de leucocitos infiltrantes tumorales y muestras de ADN emparejado de la línea germinal (hisopado bucal) (Tabla 1). Se usaron dos plataformas basadas en captura que interrogan genes implicados en neoplasias hematopoyéticas (tabla 3 y sección 6.1) y en neoplasias epiteliales (Iyer, G., y otros, 2012, Science, 338: 221). Las variantes somáticas identificadas por la secuenciación del exoma completo se filtraron adicionalmente contra los dos paneles de secuenciación específicos para garantizar que se identificaran las mismas variantes mediante el uso de una secuenciación de mayor cobertura. Todas las variantes confirmadas por tres plataformas de secuenciación y/o descritas previamente en COSMIC y que no se identificaron en el ADN de la línea germinal se puntuaron como somáticas independientemente de la frecuencia de alelos. Además, las variantes detectadas por dos plataformas de secuenciación y una frecuencia alélica $\geq 10\%$ y no identificadas en ADN emparejado de línea germinal se puntuaron como mutaciones somáticas. Siguiendo estos criterios, identificamos mutaciones somáticas en 9 de los 20 pacientes (45%; Tabla 5 y Tabla 6). Se realizó PCR y secuenciación de alta cobertura en células de cáncer de mama diseccionadas con captura láser, se analizaron las mutaciones específicas que se detectaron. Dos mutaciones *TP53* estaban presentes en las células de cáncer de mama purificadas, lo que sugiere que estas mutaciones se originaron a partir del clon epitelial maligno y se censuraron (Tabla 7). Por el contrario, el resto de las mutaciones no se identificaron en las células de cáncer de mama, en consistencia con su origen en el componente leucocitario. Estas mutaciones incluían mutaciones somáticas en genes de leucemia conocidos (*DNMT3A*, *TET2*, *BCOR*, y *TP53*) que estaban presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor. Un subconjunto de mutaciones específicas se validó mediante el uso de ADN original, incluidas las mutaciones en *TET2* (Paciente 4: *TET2* p.Q1702*) y *BCOR* (Paciente 12: *BCOR* p.P1613L). Se identificaron las dos mutaciones *TET2* probablemente patogénicas como un alelo sin sentido (*TET2* p.Q1702*) y se identificó una mutación en un residuo altamente conservado en *TET2* comúnmente mutado en neoplasias mieloides (*TET2* p.E1874K). En tres pacientes se identificaron mutaciones en el correpresor transcripcional *BCOR* que está dirigido por mutaciones somáticas en la leucemia mieloide. Es importante tener en cuenta que la mayoría de estas mutaciones estaban presentes en al menos el 5-20% de las lecturas. Esto sugiere que estas mutaciones estaban presentes en subclones enriquecidos y no eran alelos raros que ocurrían en una minoría de células madre hematopoyéticas como se informó previamente en donantes normales. Se identificó una mediana de 7 mutaciones/caso en los nueve pacientes con mutaciones somáticas (Tabla 6). Se identificaron mutaciones en los glóbulos blancos que infiltran tumores en todos los subtipos de cáncer de mama y estaban presentes independientemente de la extensión del infiltrado de leucocitos según lo evaluado por evaluación histopatológica (Tabla 1).

Tabla 7. Secuenciación profunda de células tumorales mamarias

Muestra	Gen	Mutación	# de variantes de lecturas	Células tumorales VAF [%]	Profundidad de cobertura	VAF que infiltran tumor
1	<i>EP300</i>	p.G1777C	2	0,01	19460	6,0
2	<i>DNMT3A</i>	p.Y533C	1	0,01	17707	18,5
	<i>TP53</i>	p.R248L	6547	71,34	9177	8,6
3	<i>EZH2</i>	p.A483S	0	0,00	14518	46,0
	<i>IDH2</i>	p.W164L	8	0,00	20529	13,0
	<i>DNMT3A</i>	p.T260N	0	0,00	20135	10,1
	<i>TP53</i>	p.M169I	0	0,04	21792	2,9
4	<i>BCOR</i>	p.P1156L	4	0,05	8521	49,0
	<i>EPHA7</i>	p.G592S	1	0,01	9060	14,0
	<i>WT1</i>	p.T278I	-*	-*	N/A	11,0
	<i>TET2</i>	p.Q1702*	54	0,26	20909	6,0
	<i>PNRC1</i>	p.R97Q	9	0,16	5526	4,8
5	<i>EGFR</i>	p.A871E	0	0,00	5844	4,2
	<i>ALK</i>	p.R1209Q	14	0,15	9426	21,0
6	<i>ETV6</i>	p.P25S	0	0,00	3136	3,8
	<i>IDH2</i>	p.K205R	0	0,00	4758	24,5
6	<i>NOTCH2</i>	p.P1101T	-*	-*	-*	18,0
	<i>NF1</i>	p.Q2434H	2	0,04	5361	9,9
	<i>SMARCA4</i>	p.D694E	-*	-*	N/A	8,7
12	<i>BCOR</i>	p.P1613L	+	+	N/A	48,3
13	<i>TET2</i>	p.E1874K	356	2,03	17567	17,0
15	<i>TP53</i>	p.R283P	21327	88,48	24104	6,5

VAF, frecuencia de alelo variante; *no se obtuvo una muestra tumoral; * no secuenciado; N/A, no aplicable.

Análisis de secuenciación de leucocitos circulantes

La secuenciación de los leucocitos circulantes de estos pacientes se realizó a continuación. Se obtuvieron prospectivamente muestras de sangre periférica de 8 de los 10 pacientes en los que se habían identificado mutaciones somáticas en sus leucocitos infiltrantes de tumor de manera compatible con HIPAA y aprobado por IRB. Se detectaron dos mutaciones (Paciente 2: *DNMT3A* p. Y533C, Paciente 12: *BCOR* p.P1613L) en leucocitos circulantes (tanto células mononucleares como granulocitos). Las 19 mutaciones restantes no fueron detectables por secuenciación en leucocitos circulantes debido a los límites de la cobertura de secuenciación. Es de notar, la mutación en *DNMT3A* estuvo presente a una frecuencia de alelo variante reducida 25 veces en comparación con los leucocitos infiltrantes de tumor (Tabla 8). No puede excluirse que estas otras mutaciones estuvieran presentes en las células circulantes con baja carga alélica, o de manera alternativa o adicional, en las células madre/progenitoras de la médula ósea de estos pacientes. Sin embargo, estos datos demuestran que las mutaciones somáticas están altamente enriquecidas en los leucocitos infiltrantes de tumor en comparación con el compartimento hematopoyético general.

Tabla 8. Secuenciación profunda de células de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama

Muestra	Gen	Mutación	# de variantes de lecturas	VAF MNC [%]	Profundidad de cobertura	# de variantes de lecturas	VAF de Granulocitos [%]	Profundidad de cobertura	VAF de leucocitos infiltrantes de tumor
1	EP300	p.G1777C	3	0.01	44363	3	0,01	45130	6,0
	DNMT3A	p.Y533C	363	0.73	50062	669	1,34	50046	18,5
2	TP53	p.R248L	0	0.00	50013	3	0,01	50003	8,6
	EZH2	p.A483S	0	0.00	30057	0	0,00	23722	46,0
3	IDH2	p.W164L	0	0.00	33870	0	0,00	30853	13,0
	DNMT3A	p.T260N	0	0.00	38347	0	0,00	27035	10,1
	TP53	p.M169I	7	0.02	41638	4	0,01	38776	2,9
	BCOR	p.P1156L	19	0.04	50003	10	0,02	49992	49,0
4	EPHA7	p.G592S	10	0.02	50063	7	0,01	50045	14,0
	WT1	p.T278I	13	0.03	47802	14	0,03	41982	11,0
	TET2	p.Q1702*	20	0.04	49539	29	0,07	41051	6,0
	PNRC1	p.R97Q	20	0.04	50054	34	0,07	45952	4,8
5	EGFR	p.A871E	0	0.00	50069	1	0,00	50076	4,2
	ALK	p.R1209Q	18	0.04	49999	20	0,04	49991	21,0
	ETV6	p.P25S	18	0.06	29627	33	0,08	42677	3,8
	IDH2	p.K205R	50	0.10	50021	51	0,10	50050	24,5
6	NOTCH2*	p.P1101T	-	-	-	-	-	-	18,0
	NF1	p.Q2434H	0	0.00	50039	0	0,00	50040	9,9
12	SMARCA4	p.D694E	1	0.00	50057	0	0,00	50051	8,7
	BCOR	p.P1613L	21665	43.36	49967	20650	41,31	49983	48,3
13	TE72*	p.E1874K	-	-	N/A	-	-	N/A	17,0
15	TP53	p.R283P	160	0.36	44534	132	0,31	42507	6,5

PB, sangre periférica; MNC, células mononucleares, profundidad, número total de lecturas; N/A, no aplicable. * no secuenciado.

En este estudio, se usaron datos de secuenciación de próxima generación de alto rendimiento para demostrar que los leucocitos con mutaciones somáticas en genes de cáncer conocidos se infiltran en muchos cánceres primarios. Las mutaciones somáticas se identificaron y se validaron en diez de veinte pacientes, incluidos los genes de leucemia conocidos (*DNTM3A*, *TET2*, y *BCOR*). En dos casos, dos mutaciones observadas en los leucocitos infiltrantes de tumor se detectaron, además, en los leucocitos circulantes de los mismos pacientes, pero a una frecuencia significativamente menor.

Los datos demuestran que algunos cánceres no hematopoyéticos se caracterizan por leucocitos infiltrantes con mutaciones somáticas en genes de cáncer conocidos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CENTRO DE CÁNCER DE MEMORIAL SLOAN-KETTERING

<120> LEUCOCITOS PORTADORES DE MUTACIÓN INFILTRANTES DE TUMOR

<130> 13542-005-888

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 135142

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 807 597 T3

aaattagggc ttcgctttta aaaaaatta cagaccaaaa aaagtgtggt tacacaatat 60
 aactagtatt gacttaaggg tactgtgatc accatgcagt gatcccataa aagatgtgac 120
 5 caaaatacc cacttaaaatt tgaacgtcag tcatgtaaga acatgtaaaa gatgaagggga 180
 atatttcaaa aacgactatc tgacgtaata tgatacttac tatgactcat atgggctttg 240
 ttcttcatct catcttcaaa taaaagttg atgattagaa aaaggagcat tagaaggggg 300
 10 aagtaacact actcggcaat agagaaaaac tccggcctcaa ggaagagcat agttacagag 360
 ctccgaatgt cagggaaaat caagcatccg tcattcggaa ttagctctgt atcggctcgt 420
 ttcttcatta cttaattgta cggggggaaa ctacttcaaa gtaagggctc ttacgagagg 480
 15 caacttaagc atttgaaagt gcaggtttat ttcctcctag cgagaagtag ggggtcacta 540
 gtgagaaacc tatttcaatc tgtgagacgc ccccttctac tcagcccacg tggctaaagt 600
 20 aaacagaag tgggccgggg cggggagaaa cagaactcgg tcaatttccc agtttgcgg 660
 gtctttaaaa atacagccc ctaaagcact aagggcacgc cctcggtgaa acaggggagc 720
 gcttctgctg aatgagatta aagcgacaga aaaggaaag gagagcggg gcaacgggat 780
 25 ctaaaggag atagagacgc gggcctctga gggttaagggt ggcgcaagcg gaggtgtggt 840
 gcggggagag gtgccagtgg gtggaggcgg gggccagagc gagggcacgt gcgggtacac 900
 tccggaggag gtgggtgcgc gcggggcgt gtgcgcggga cctcgaagtg gtggtggagt 960
 30 gcagaccagc aaaaagtttc aaagggaaat cttagatgtc acgtctttgt ccaggcacc 1020
 gtgccatccc aacctcccac ctgcgccca accttcgcgc ttgctctgct tcttctcca 1080
 ggggtggaga cccgccgagg tcccgggggt tcccgagggc tgcaccctc cccgcgctcg 1140
 35 ccagccctgg ccctactcc gcgctggtcc gggcgcacca ctccccccgc gccactgcac 1200
 ggcgtgaggg cagcccaggt ctccactgcg cgcgccgctg tacggccca ggtgccgccg 1260
 40 gcctttgtgc tggacgcccg gtgcgggggg ctaattccct gggagccggg gctgagggcc 1320
 ccagggcggc ggcgcaggcc gggcgggagc gggaggaggc cggggcggag caggaggag 1380

45

50

55

60

65

ES 2 807 597 T3

	cccgggcgga ggagagagc cggcggtagc ggcagtggca gcggcgagag cttgggcggc	1440
	cgccgcccgc tcctcgcgag cgccgcgcgc ccgggtcccg ctcgcatgca agtcacgtcc	1500
5	gccccctcgg cgcggcccgc ccgagacgcc ggccccgctg agtgatgaga acagacgtca	1560
	aactgcctta tgaatattga tgcggaggct aggctgcttt cgtagagaag cagaaggaag	1620
	caagatggct gccctttagg atttgttaga aaggagaccc gactgcaact gctggattgc	1680
10	tgcaaggctg agggacgaga acgaggtcag agcgttctc ttatgccgcg aaactctccc	1740
	tttcttctcc ccttcgcttt ttctcgggct tccagggact ggggagcaaa ccctgtagtg	1800
	tcacccacaa ataccaagag ggaagaggga agcttcacaa attactggag cctcttcaac	1860
15	atggctgaca aatatagttt taattccctc taccctttt aaacctgtag ttctgtgttc	1920
	tcttctctcc tcctaagtct cgtcccctca tctcccagaa aacttacctt tgtgcctccg	1980
	acgagccggt ttcccggcct tttttaatcc tcagaaaagt gatTTTTaaa ttgctttcc	2040
20	tttctaaaat agttcagctt tgggggcaact acttttccct ttaatcctct tcccctgttt	2100
	ctttcgtgta agtgaaaagc gtctcccgtt taccctgaac aacctcagag agaactga	2160
25	taggggtgtt ttcgaccctt ttatcagctg tagggctctg gtctgggttt gtgtctgcct	2220
	cctcctacct tcttatcccc ctttaggggg ctgtacgaag tgaatgtcac agggagtgga	2280
	attggagtac actgagtggg tttttttttt ccttaagtcc gcgcgttttg ttagcggcgc	2340
30	tgagtgaaag aggaaagaat agtttctctg gttccccaaa caagaccaga actcactttt	2400
	ctcaaggtac ataagtcagc gctgggctga gccttccagc ctggggaatg tatgtaagag	2460
	aatttatgga caaatctgtg tcccggcttt gtgcttctcc cgaatcagct tcgtttggtt	2520
35	ccttggtgaa tgacaggcag acacaaagc aggcgcagcc ccggggaggg ggcgggaggg	2580
	ggtggggagc gcagcgttgg agttgcaaga ctgcaaggtc aggggcgcct aaagaaatga	2640
	aacccaatcc cagcaaagaa gtgaagagca gattataac agtcccatcc aaatttctct	2700
40	ttggcttctc tctttggtct ttcatctctc tgcctttctc tctgtgtctc ctctctactc	2760
	tttcttctct ctctctcata cacatacaca cacacacaca cacacacacc tactcgcgcat	2820
45	cttgctgaat cttttcactg ggactgcttg tctagtttta ttaagctaat agggtttgta	2880
	tggagagttt tctacctatg acataatgaa gtgtggcctg gatagactcc tggaaaggcc	2940
	gaaaatgaaa tataagtgtt atttgctggt tattcccctc atgatatact ttaattaca	3000
50	ttgagggagt tctcccttct tcatctaagc ttttaagaatt gagaaaaggc ttattttcca	3060
	gcggtaaaat ttagtgcata aaatttagtg aaatatttat atatttacgt gtctagggag	3120
	tggaatacat tcatgaattt aatatctcaa atcacacatt gtgctttttc cccttcagtc	3180
55	agggattata atgggaaacc caaattcaaa gatattcatc aacaaatgat ccatcatag	3240
60		
65		

ES 2 807 597 T3

aataagattg tatcttaagg gaagttggga ttcacagaga aaagacattg gtttggtttg 3300
 gtgtgatact gtgggtattg ttgcctggct aatgaaatca ttacatttgc attttaattg 3360
 5 aaagttgaaa tactaagggg agttatgttc ttttacatgt ttgtatgtgt gcttaataat 3420
 gtttggaata gaatataaat ttaaacacaa taaatattga tttttttaa tgtaataag 3480
 cagagaacgg ttaatgaagt gttggataat caaactgaag tttagaagac aatttatagg 3540
 10 attaaaaaat ggatagaagg aaaaacacaa taatagatat ttctccataa gtcgaatttc 3600
 caaaactatt tgcctcggat agttcacttt gtaactttct attttgatct ttgttaattt 3660
 aatgtagttt gctttaatca ttgatacgtg gggttctttc acatgattac aagggagaag 3720
 15 cattactcat ctctgtggaa tagaaacggc tcattgggta gttcttattt gccctaaaat 3780
 taaaacaaaa attaggattt taccattaat gctgttcacg gtaaacatc gagaaaacta 3840
 tggtaatta ttccagcaat tcagaattaa aaacaattcc ttttgctaac aactaataat 3900
 20 ttactttttg gggacaactt ttcaaatgtt gtggtatata ctgtcttcag gctactcaac 3960
 taataataga tacaacattt tccactcaat aaataagaat aactacattg gtaataaatt 4020
 ttgaatacaa ctatgaagc ttgttttttc ctgtcatcaa atttagattc ttgttatttt 4080
 25 gtgcatccta cttttatact gaaaatagct gctaattaat actgtataaa gtatttcagt 4140
 gattataagg aagagatgtg tatgttagtc actttatcct ttgttgaaa agagaaaatta 4200
 ttttaataag tatgggtag tttacaataa aagacataac ctcagttctt tctttaccat 4260
 30 atatgtgatc atactaccta ggtgctccaa aaattccata ggactgtctt gggttattga 4320
 attttaggaa catgataatg gacaataaca agatagatag cttttcttaa ctatgacatt 4380
 gttttgctta ttttcttatt gaactaatca tcaatgagaa attaagttgc agtgagagaa 4440
 35 atcccttgct ttgtttaaat tgcataattt gccaaactct tcttaaggct ttaattaggc 4500
 ctgatgtgcc agtttatgcc agaagccgga ggaattgata tgattttgag gcagtgccac 4560
 40 atggcctac tagacattgg caagtgaata tcacttccag aacaagtga gtgcacctgc 4620
 caaggagtgt ttatgaaaga attccaaagt ccttattggg cactggctct gtattaggta 4680
 acaacaactg gagttaatgt tttagtttca cttgttgaag ttaaaagttc cctatcaatt 4740
 45 cttctaagac tccaccccca acaatggtg taagtcaaat gtcactattg aatgtattt 4800
 ccttaattac tgacctcatt aagaagccct tcttatgatt cataggcaca cctcacagaa 4860
 actctatttt ccacctgcc caaagtctga gtaggtaaat tcttatgaat tcttatgaaa 4920
 50 ttaccttgaa ataaaatc ttcaaaagt acggatgcta gacattgtat aatgtcaata 4980
 ttttagaata tctaataatt agaaaatcct agatctactt tttatgctt aattgcttct 5040
 aatgcaagtt aaattgtttt tgttgttatt gtttaatag aatttcatag tcttatctag 5100
 55 caatttcaa tcgctggaaa gagtcatctt tgttatataa ataaccatgt agactgtttt 5160
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aatgttattg tttcctacct tgggaacagc ctaaaacttt ggaccagctg tcagtatttg 5220
 ttcacacagaa taacactttg tcaatgatta ttctaccatt gcacagtagt tcttaaggat 5280
 5 agtaatggta ccaaagccag cagcaataga atatctocca agccaacttt acaattggag 5340
 ccttcactgt gggaaagacc agttgccaaag tagagctggg ggttatctgg gaaactgtgc 5400
 tgaagaacac aaccacaaat gatthttgcca aatatacagt atttacttgg tctagatctc 5460
 10 caatttctat ttctactcac tgccaaaact gagtgaatac tgtgacatta ttgaaggagg 5520
 ttatgcagta catctgttgg tttggtatat agtaggagag aagggttcca ggagggaaag 5580
 gggaaagtca gagcatgtga atcactgtga ctacaatcca aaaagaatta tgtatgtctg 5640
 15 ctatttccag cattatthttt gtccatattt gtacattgca gagacttget gacttaaaat 5700
 agatatataa tctthtttctc aaaagaatag atatttgggt gtccattcca aataacaaat 5760
 tttggatggg cgtggtgact catgcctgta atcctagcac tttgggaggc caaggtgaga 5820
 20 gatcacttga ggccaggagt ttgaaaccac cctgggcaac acagtcaggc cccagtctct 5880
 acaaaaaatt taaaaagtta gtggggcatg gtggtacatt cctgtagtcc cagctactca 5940
 25 ggagactgag ataggaggat ggattgagct caagtgttct aacttatagt gagctctgat 6000
 cacaccactg cgctccagcc caggcaagag ggagagacc tatctcaaac agcgacaaca 6060
 acaaaaccaa acaaacaaaa aagcacattc tatcagcttt gatttatgth ttcttcattt 6120
 30 gtaatgacat gtagttaaath gtgtcatact tcaaaaagaa gaaacagata gtaggtggat 6180
 tttcaatata atatatatta gatatagata atatatattt tcaatatata atatatgtaa 6240
 aaataaattc agtgataata tcatcctacc tgcagtthta agaattcaga actcaggcca 6300
 35 ggtgtggtgg ctcatctctg gaggggaagg caggaggatc acttgaggcc agaagttcta 6360
 gaccagcctg ggcaacatag tgagatacct gtctctattc aataaaaaa aaaataaaaa 6420
 taattcagaa ctcaatgctt tatactcact gaaagttgth cctctaaact gacttgaaat 6480
 40 catgttcaa ataaactgag aattaaagta agagacgagg ccggttgtgg tggctcatgc 6540
 ctgtaatccc agcactthgg gacgacaagg cagggtggatg acctgaggtc aggagthtga 6600
 45 gaccagcctg gccaacatgg tgaaccctg tctctactaa aaatacaaaa attagccggg 6660
 catggtggca cacaccagta atcccagcta ctcaaggagg tgaggcccga gaatcacttg 6720
 agcctgggca tgggtggctca tacctataath cccagcactt tgggaggccg aggcaagtg 6780
 50 atcacctgac gtcaggaath cgagaccagt ctggccaaca tggtgaaacc ccatctccac 6840
 taaacataca aaattagctg ggtgtggtgg cacatgcctg tagtctcagc tathctggag 6900
 gctgatacag gagaattgct tgaaccctcc cgggaggcag aggctgcggt gagccgagat 6960
 55 ggctctgctg cactccagcc tgggagaggc agagagactc tgctcaaaa aaagaaaaat 7020
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aataataata aataggagat gaataaattg ggataaagtg tttttgaagg acagtctagg 7080
 atataaaatg aactggttgt ttgactaaaa atactacaaa tgtttctttc aaattacatt 7140
 5 tcttttttgt ctattggaag gtaggcactg atttctatgt ctttctattc cctaatagaa 7200
 cctactgttg acctctcagt caatatttaa tggatgatat agaactagtg aaaaaccatg 7260
 caatttaact agaaaaaaaa agtataatct attttctttt cctttttctt tctttctttc 7320
 10 tttctttttt tttttttttt tgagacggta tcttgctctg tcacctaggc tggagtgcag 7380
 tgggtgtgatc tcggctcact gcaacctctg ccttccaggc tcaagtgatt ctctttctca 7440
 gccccagag tagctgggac taggagcgtg ccccaccaca cctggctaata ttttctattt 7500
 15 ttattagaga cagggtttca ccatggtggc caggctgatc tcgtactcct ggtctcaggt 7560
 gatctgcctg cccgggtctc ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca ctgcacctgg 7620
 tctaactctat tttcaatgta taagagaaaa atagtgttaa gtgtcttggg gatggtgatg 7680
 20 atggtaggag taatgggtgtg ttttcttac atttaatttc tacaggotat ggcaattgcc 7740
 ctataaaagc cacccatttt aagcacaaaa gtgaatgggt tttagtaaac ttatatggga 7800
 tcatatattt ttaattgaaa tattttttga gttaattata gattcatatg ccattgtatg 7860
 25 aaataataca gagagattcc acgtataact gctcaatttc cccagtggc aacactttgc 7920
 aaaactataa tatcatatca catcacatgc aaaactataa tatcatatca caaccatgat 7980
 actgacattg atgtggccta ctaatcttat tcagatgtcc tcagtttaac ttgtactcat 8040
 30 ttgtgtgtgt tttgttttat accatttagt cacatgatca catattttta aacctttttt 8100
 tctcaaaaca gagaagtta gcacaaaagt ttagcaattt atcaatcttg tgattgtgct 8160
 35 gttatgccat attaaaatgt gtgtcagaat gtaagttttt gttttcttaa aagtcctttt 8220
 tttgatagaa tggcctttat gttaaaaata ttttaagttg ttttgtgaca gtgtaagtcg 8280
 atgtcattta attctcatca caacctaga gataggtatt attcttatcc ctatttatga 8340
 40 gtgaggaaac tgaagcccag tgaggttaa taacttcctt aagttcatac agcctataca 8400
 tggcttaggc ttagccagca tttgagttaa gcagctctgc tctagtcca aatcttttaa 8460
 tcactatatt atacttcac attatcattg atagctgtaa aagtgtataa tgtggactat 8520
 45 gtagagaaag tcataaaag agatttaaaa tgcatacagt tgttcacatg aaaacttgta 8580
 gccaaatggt cattacagca ttattaataa tggtaaaaaa tggaaacaac ccagatgtct 8640
 atcatgtcat gagtgaataa acaaattgtg gtatatccat acagtgaaat attattaagt 8700
 50 agtataaagg aatggattat tgataaatgc tgtcacatag gtgaatctga gaggcacaag 8760
 aaaggccaca tatgatatgc tttcaatttt aagtaacgct cagaataggc aatctaagg 8820
 agacagaaag ttggctagtt attactaggg gctagggatg ggaggagggt gactcctaata 8880
 55 aagtatgaga tttcttttgg tgatgatgaa aatgttctat aattagatag taatgattgc 8940

60

65

ES 2 807 597 T3

ccaactcttt gaatatgctg aaaccactg aattatatgc tttaaaagga tgaatttatt 9000
 gtatgtgaat tatatttcaa aaagctgttg ttataaaaat gaatgtagtt gagttatttg 9060
 5 gtttatttta tgtcagaaaa tgtccttcat ctcatgcaaa agaaatgcag gaactatttg 9120
 gattgaatga ggctaagcat atctttctag gaagatggca tcaaggagtt ttattatgcc 9180
 tgtaatcctg gcactttggg aggccaaggc gggagaccag aagtttgaga ttagtctggg 9240
 10 caacatcctc ttatagatga gaaggatact taatcactca aaagttggca ttgtgttttg 9300
 tgataacaat agcctttaga gctcatatgg gaagattcaa tagatagtga taggttatat 9360
 gacttggtaa agagggctta atgtataggt gcaagaaact ttctcagatg tctttagtta 9420
 15 cctagccatt cagttcagga gatgtaacc aagtgttaaa aggaatgtga ctgggtgctg 9480
 tggctcacac ctgtaatccc agcactttgc gaggcggaag tgggtgggtc tcttgagctc 9540
 aggagttgga gacaagcctg ggcaacatgg caaaacccca tccctacaaa aaatgcacaa 9600
 20 attagctggg tgtggtggca catccctgta gttccaggta cttgtggggc tgaggcggga 9660
 ggatggctcg agcctgggaa gttgaggctg cagttagcca tgttgggtgc cccacacttc 9720
 25 agcctgggtg acaaaatgag accctctctc tcaaaaaaaaa actataaaaa ttgctgttct 9780
 tgtttaaatt actacaaagt gcagtttaat ctagaataa taacaaatta ctagatttg 9840
 ggggttatta atgtcttctc tatgtgaaaa cagaagggca atgcagggca gagaataaac 9900
 30 ttcaaaactt tgagtttggt aactgtttat atctccactt gtcattgttc agattttaaa 9960
 gtaaaatga caaagtatct catagggttt aaacaagtga ctcttttctt gtttaactgat 10020
 actgtggcat gttgaagatg taaaataagg ttgaaaagga aattgctttg cagcagctct 10080
 35 cataatgcc a gacaaagtg agaaacaggg tcagaatgat gatggctctc catctttgct 10140
 acacatggct gcaagtattt acaaatacca gcagaacttc tacaaccac ttacaggtaa 10200
 aatgagtga gatttttaac actagtcctc atggaactat gactttagt tttggacaca 10260
 40 cagggtgaat tacttggggt tgattgtatt tgaatttcta accttatgta attctagata 10320
 ccagacattc ttgttggtgca atgcttctct ccctttttat tctcatgaga atgctgggtt 10380
 45 gcagccggtt ggatcccata ccttgggacc atgactgata actggagtgg agaaaattca 10440
 ctgatctgga aaggttgagc tttagggttc agagacttat ttaaggta caatgtgattg 10500
 tacccaataa ggaagtatat tggctttata taattgttat gatcacttgt tcaatgagta 10560
 50 actatagaat tttacttttt aagagtatga tcatagcatc tactttagg tttgttgagt 10620
 atgtttgaca agccaagat agatgctcat gttagacca ttaagaagtt ggtgtagtga 10680
 tggttatgga aagcagtaag atagaattta ggttctgttc tcttactgg agaaatgact 10740
 55 agcttacttg tcttactct ctctgtttc tctcaaaact ttgtgaacca cctcagctga 10800
 60
 65

ES 2 807 597 T3

ctataaatTT ttgtactagt atctccataa ttttaaaaaa gttgttcaca agtttgagtg 10860
 tagtacttca tctttgcttt ttaatgcact tccaaaaaat gtaaactgtg tctcgcatat 10920
 5 taggaacatt ttgatttggt gtttattttt agctttgctt tttataagta atttatacag 10980
 aaggtacacc atattcaaaa gaagaaaaat gggctgtgaa tttttgctga tgtactactc 11040
 tcttcaaagg gaattgccta tgttcaggca tagaaatgca ggcagtctga catttaggta 11100
 10 tgccatacag agtattgata tttttaattt gctactttta acattttgag atttgcaca 11160
 gtttgttctg tgggtgggta aaagtaatgg taattttaat tacagttgtc gtgcctcatt 11220
 agccattgct aaaacctgcc ttaccaaact acttattttc ttgatgcagt gttaaacta 11280
 15 gcttctatgt ccaggttata cattaatgag aacattcacc catctctcaa atgggttatt 11340
 atagtatttt ctctgaaat agatgatgca taaaaaaaag taaaaaagct tcaatagggg 11400
 taatgaaagc cagataacat agcatgggat atgagttatt cctcccgttt ttcttacctg 11460
 20 tctgcactaa gaagggcacc cattaaatac cataattatt agttgtgctg cctctgaagt 11520
 agagcaccag aatgtgagag taatacaatg agaccacacc cagattctat ccataacata 11580
 ctgtcctggg cttattaatt ttttaacct gtttgttctt ttagcacttt tctgtctttt 11640
 25 gtttgaagtc tcttgctttg aagtataga atttttatat ttgccattgg ctgtaaagtt 11700
 atctcagctc ttttataact tttcattata tttgcattaa aaggatcact ttgagcacc 11760
 tgtaattaat tcagatgatt attagctttt ttgtttgttc tactgtgcac tctcctatat 11820
 30 acattataac agaagaaaa accatttcta caaatacagt gtctgatagt tcatcaaatc 11880
 agaatgagca tcttaaaaag tgaattatta aatattaat tcatttacet tctattttta 11940
 atgtaccaa tgtaactgat gaaaagaaga ataccataaa tgggtacctt tcaaaaatga 12000
 35 aggaaaaaaa aatctcacia ctaaagattc ttacatata aattatttat tttagtaaat 12060
 aattatttta gtacaaacag atacatttta gcaggaaaa acacacttta aacctgttt 12120
 40 tatagatttt atctttcttc caatctagcc actgaaatgg tttttctcc agtgaagtta 12180
 tattatctac ataagttgaa tttaaaaca ggttgatatt taattttgca gttgtctgcc 12240
 acattacgct tgtggaaaa cactggcaga aagcaaagct aatagacatt ttgctgttg 12300
 45 ctcaccttat taatggctaa gatttaatta tgtatttcta ctgaaaagca aacttgaaaa 12360
 agacgtttgg ttactaactg tgggaactaa aaatttttat ttatttttat tttttatttt 12420
 ttggtagagt ctcaactctc tgcccaggct ggagtgcagt ggcagatctc tggctcactg 12480
 50 cagcctcctc cttctgggtt caagcattc tctgtctca gcctcccgag tagctgggat 12540
 tataggcacc agccaccatg cctggctaatt ttttgcaatt ttagtagaaa cagcgtttcg 12600
 ccatgtaggc taggtgtgc tcgaactcct gacctctagt gatccacccc cttctgcttc 12660
 55 ctaaagtgtc gggattacag gcatgagcca tcggcctggc caacttattt actgttacia 12720
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5 cttacttact ttgaaacaac ttatttactg ttaaaaaatg tggttcttat ttcaaataag 12780
 attttatgga catcaactaa ttttttaaac atatattgta atttttaaac atttttacca 12840
 acatttttca agagcatggg aaatctaggg tatggcattt taaagtgact ttaaagacac 12900
 ttcttggggt ttgttgaagt cagaatattt ttaaaaaatac aatgagtta atttactact 12960
 gacagatttt ctttaatttt ttttgcattg ttataattag tcatgcctta atcctcgggg 13020
 10 tttttgggaa actataattta ggggttaaaa acttagttat tgacattgta atttttctca 13080
 gtattggtaa gaattcaggt gtttaaggaa tggagtttac ttgttttctg ttcacaaacc 13140
 cattgtaaaa gatataatga atgtagatga aggtgaaatc cgagatagga agagaggtaa 13200
 15 aatgctactt tttttcctt caccaagga aagccattga atactgaatg ggtcatggtg 13260
 taatttaatt ggggtgaaat tataactttg taaatcattt gcctacttag tgtatatctc 13320
 tggtttttat gtaattcatt tcccataata tctcagttta cactgaagta aataagcaag 13380
 20 caggaataag tcctgcaaat agaggaagta gaaagtgcac tcagaatgca ttgctgaaat 13440
 tgtaaaactg atcctaaatt gaattaggta gagcagttaa tttagattac aagaaatgca 13500
 25 acaggaaaaa aatattacag ttcttcctct tttttggaaa aaaaaaaga aagaaaagac 13560
 aaataaatca cccttagtta gtgataattc cttgacatct gtatgctcat ttttagggcc 13620
 aaaaaatagt aggcttctct ttggaaattg tagacgcttt ctctccttcc agttacacgc 13680
 30 ggtcacatca acatttgaca cgtgggtacc gtgcacgtgg cagcagtatt tacaacacc 13740
 atcctaggat tccagagact cttatgtaac agtggagaga gtaagctttg agtgtctgtg 13800
 ggcggaggaa tcaacacagt ttaattcatt gtccgggagc ccttgtctgg ctctgatagg 13860
 35 gtcacgaacc aaagatcaag gtgtttaggt caggatattc cctaacgcat ggttttccta 13920
 ccaaagcctc aaaagctgtg cctaaataca agattaatct ttttcttctt ttctttcttt 13980
 tttttttttt tttttgagac ggagtttcgc tcttctgtcc aaggttggag tgcagtggcg 14040
 40 ccgcatctc ggctcactgc aacctccgcc tcaccggttc aagcgattct ccagcctcag 14100
 acaccaagt agctgggatt atagcatgc gccaccacgc ccggctaatt ttgtattttt 14160
 45 agtacagacg gggtttctcc atgttgggtca gcctgggtgt gaactcccga cttaagggtga 14220
 tccgcttctc tcggccccc aaagtgtctg gattacaggc ttgagccacc gcgccagct 14280
 aagattaatc tttttatgcc ctgcagcaaa caactagtca tgccaaacca tttttgtgat 14340
 50 ttggggaaac atgagcagat gatgctttgg atctgattat aattcacagt gctcttgtaa 14400
 ttacgtgag atttgcatac ctgcctcca gcctcaciaa atgccttaa aaaattacat 14460
 cttggccagc atggctcacg cctgtaatcc cggcattttg ggaggccaag gcgggtggca 14520
 55 agagatcgag atcatcctgg ccaacacggt gaaaaccctg ctctgctaaa aatacaaaaa 14580

60

65

ES 2 807 597 T3

ttagctgggc gtggtggcgg ggcctgtaa tcccagctac ttgggagact gtggcaggag 14640
 aatcgcttga ccccgaggag cggaggttgc agtgagccga gatcgcgcca ctgactcca 14700
 5 gcctggcgac agaacgagac tccgtctcag aaaaaaaaa aatcttgata tttgtatgca 14760
 tcttaaaaag caagagaatt catgattgac ttcccaaact aaacggtctg accagaaaac 14820
 actcaagaaa actcttggtt aatcatgctc cttagtatac cattatacct gcctctcccc 14880
 10 tttccccatc ctctgtaaat tctctcaacc ttctctcatt ttttaatttca taccaagacc 14940
 tagagctaaa acaacaacaa caaagcttta agtctctata tttagggaat gtgcctccta 15000
 tcccaaattg attttttagag cttttcattt atttttatca atacaaagca agttgaaata 15060
 15 aaaaaaaagg catcaaaaat ttaaatgtct aaccacgtat atttggata tgtatactgg 15120
 tgctatgtat tagctgtaag cagactgggt tgaatattta aaatatgaac agaatttgag 15180
 ttctttttgt attgcatcta aggatcattt gagatggatg tcatcattta tcatccaaaa 15240
 20 tagaagcctt cttgcctaac aaagaattgt aattagatca tcaaagatga aatttatagt 15300
 aattgaaaag ttagctcatt tgactgcttc tttcatagac tgtgtttttg taattacact 15360
 acctttctaa agatagggaa aatcagagtc tctgaaatgt aatactataa gtgaaatatg 15420
 25 tattttttaa aataaaggat cttttcccaa gagctaaacc aagcaccaaa tctgtttttt 15480
 gggggttttt tggtttgtg gtttgtttgt ttgtttgtt ttgacagagt ctcctctgt 15540
 cgcccaggct ggagtgaagc ggagcgatct gggctcaccg caacctccgc ctcctgggtt 15600
 30 ccagcaattc tctgcctcag gcttcggagt agctgggatt acaggcactc gccaccacgc 15660
 ccggctaatt tttgtatttt tagtagaggc ggggttttac catcttggtc aggctggttt 15720
 tgaactcctg acctgggtgat cactcgcct cagcctccca aagtgetggg attacaggtg 15780
 35 tttttcttta agtaatactt ggtataagag aactttatat ctggaataat ttaaataatta 15840
 tctgaccgaa tctattatc acatatagaa actcaggttt tagccattta acatctaag 15900
 40 ctgttctcat ttagaggaaa ttacaaaag agtgacttat ttaactaaca ataaaatcta 15960
 aggatagata ttttttcatt ctgttcgaga gcaaaagcag ccttctggat atgaaaagat 16020
 attacttctt tagtgtttat tacttataat ttattgtaca tttctgatac actgaattaa 16080
 45 gatgcatgga gagtaggtg tagattttta aaagtctta tttgcgtgat ttatctactt 16140
 gcttttttag tgcggacta taaatgatgt atttctctca attatcctcg gcctaaatag 16200
 taaaagcttg ggtgaaatta cttatgagta tacttttctc gcacagagca gagccattac 16260
 50 tgaacactct cgagctttaa caaaaatcat cctatcttat attagaatat taatattttc 16320
 cctctttctc ggacctttgt ttcacagtaa atcatatatg gatataagct gcaagtgctc 16380
 agaatttgat taaggctata agttaatttc tactaaaaaa gggattcaaa tagaactttc 16440
 55 atttggctgt actgtagttt cacttgaagg ggcaagcatg caataaacat tgacttattc 16500
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aatgcatagc ctgtcttcat aaagatgaga ctgagtgaca gttgtctgtg tattataaaa 16560
 tatcagaatg gtagattgaa tctgatgcat accaaggagc aatgtggaaa ttttaggctg 16620
 5 ttcgtctttt ttcagttact actaagtgtg tgtatgtggt gtgtatgtgt tttgaacttt 16680
 tcatatntaa gctgaatcct ctttggtaga aatggttaa tagactatag taaaagtttc 16740
 tgtctataaa tataaaatga aaaaactctg atatcttgca tttccctaa tatgttgaaa 16800
 10 gtgcacagaa tccttggggt cttttgtata aactgttttt atatggttcc tgtagaagac 16860
 agctgaggca ccaaacacac acacaaaaca aacagcttgc ttggtgatga taacattcgt 16920
 gcaagggagt tctctcttgc ataggagtcc caggttacc taatgccttc ccacatggtc 16980
 15 aaacacatgg agctttcata tttacacaca gctccagaat tctgaagcct gcagttgttt 17040
 atcagtggga tacagggaga aagagtgtg tctatcttac taactgttta atgacctgga 17100
 tcatgaatac tgatacagaa taagaaagca ctggcctgac tgcaggggaa acatggtaga 17160
 20 tgcctaaagg aggcttttcc ctgccccaca ctgtttatnt taaactatca ttatcacctg 17220
 aaaggagctt ttcactttga acttaaaata gtactttta accctgacaa gcaagtaggc 17280
 25 actttagtat tcaagaactg aaggtgacaa gccctgagga gtgttactct ctttcataac 17340
 caagctgact caaactcttt tagaagctag tgtagtaact taacctctc taataatgnt 17400
 gctgcatgcc ttcatagaaa cagttggagc aagagctgca ttttctttt tntaagtnt 17460
 30 tattatntac atnttatntt tgaaaacatg ccattcctat tacatataga aactctccc 17520
 aaaatcactg tntgtataga actatnttgc ttaacattag gattctattg aagagcctat 17580
 atctgcaata atacggggag aaaatcccct tntgtgtgat agattaatga taaagagaaa 17640
 35 gaaaagntga gaagtaatnt tgggaaatat gcaatgataa actagntgta tntattgaac 17700
 taaacaccag cagctgtgct tagcatggat aatgctcaa aagntgaga aaaaaagta 17760
 aaaatcagga gactataaat tnttcagtga agaataaant tctgtcaca aattatgaac 17820
 40 atnttaaata tntatntnta actntntcct actntgaaca aattatcaga cttntaatc 17880
 tacctntntt gagctntntca tctntntccc tgaattatag atntaantct gtgtatgat 17940
 45 gtgtgtgntt gaatatatnt ttatntnta gatctagatt tntaaactag agctgntntc 18000
 aactgcttat aagacattgc cacctggatt gccaccctt tcaactcagt atntcaataa 18060
 acacttcatc aaaaacatag tntatntntca aacatagaat catggattgc tacaagctga 18120
 50 aaggactnta gagactcagt aacccattc cttgcattta cagatgagaa aatggaggca 18180
 tgggaaagta aagtcagntg cctcaaantag chtaacaagc tatntatant tctaataata 18240
 gctactatnt atntaagntct tatnttggnt taagtacct gctaagcact tntcaaagat 18300
 55 tatctaantc tntatntcatc tatatntntg ttgntgctat tactctcctc actntactaa 18360
 60
 65

ES 2 807 597 T3

ggaagaaacc aagacatggg gttaaataac ttcctataa attttgaatt atctttggca 18420
 tcatctccct atttgcaaat ctccattgtc tctttgttcg taatcaatgt aatcaactc 18480
 5 ttaaacagtt ggatgccaac aagcagtctg gtgtttggag ctcgaaagtt tcgagagaga 18540
 gagagagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 18600
 gtgtgtgtgt gtgttccagc tttgttgagg tataattgac aagtaaacag tccacaaaac 18660
 10 tgtacacatt taagagatac agtgtgatgt tttaatatac attgtgaagt gattattact 18720
 atcaggctaa ttcacatgtc catcacctct cagtcatttt ttgtgtttac ggtgagaaca 18780
 cttagagct actcaaatgt agtcaaggat accatacagt actaactgta gtcaccatgc 18840
 15 tgtacattag atctccagaa tgtattaaat attcatctgg cataactgaa actgtgtatc 18900
 ctttgacaaa cctatttccc ctactacca gccatggca accaccatgt tactctctgc 18960
 gtttatgagt tcgacttctt tagattccac atataagtga gatcatgcaa taggaagatc 19020
 20 taatttagca tctcgacttt cctttttatt agctgtgtat gtcatttca ggttgcctta 19080
 gcatttgtga atctgcttct ctacctgtaa aatgagaaca actaataatt cttatctcat 19140
 ggattactga gaggatcaga tgaagtaaca taaataaac atccagcatg ttacttggca 19200
 25 aaattgtagt gattgaataa atatttgttt attcttcaag catgtgttga gcatctatgt 19260
 atcaggcaag aagagagcca tcatctttac ccttctggaa tatacaggct cataggaaat 19320
 aatcaatgct ttgatctttt tttaaagcat aatgagatga aaattatagg actcatagac 19380
 30 tggtcagttg aggaatttcc caggatgctt ccagcctctg ctcaaagggt gtgaattccc 19440
 agttgcctga ataggcgcca gagtggcat agctttctca gtattgggac ctgacagggga 19500
 gattgcacaa gtgtaacagc acagcctctg aagattggct caagggggaa gagatgaagg 19560
 35 attacttcca tcccttttat tgtttcaatc aagatatata ttatgagctc atagtaccat 19620
 cctttcatga tcatccttta ttgtctttat tagatacaat gaaaagatac aaatttgtcc 19680
 40 atagaaatat taaatgatag caggcatgat ttaaaaagta ctaaggacta tagatattac 19740
 tgtttttcct ctattttcta tcatattttc aggaagaaga gacaacattt tggcatacct 19800
 tgcttaaaga tagatgatag ccgggtgtgg tggctcagac ctgtaattcc agcactttgg 19860
 45 gaggccgagg cgggcagatc acctgaggtc aggagtttga aaccaacctg gccaacgtag 19920
 agaaaccccg tctgtaccaa aaaatacaaa aattagccag gcgtggtggt ggggcctgt 19980
 aattccagcc actcaggaga ctgaggcacg agaatcactt gaaccagga ggcagaggtt 20040
 50 gcagtgagct gagatcgtgc cattgcactc cagcctgggt gacagagggga gacttctgtc 20100
 cccaaaaaat aaaataaaa aataattgtc ttggtgtgct aatcaggagc ttcctgtgag 20160
 agtgaaatt ccttacatgg cagtgtcatg aaattttagg cccatgtgaa agatgttttt 20220
 55 gagtgtctca aaatagttaa cggtttaaaa atacattatt tatgtgtcag aaactgcttt 20280

60

65

ES 2 807 597 T3

cattgaaatt gaagtttctt tgagaactag gatcatatca tgtatatcta ttgaatttcc 20340
 cacaacaatt atcacgcaag caaatgaata gcagaccctc aataacactt actgatgatt 20400
 5 attgccatgt ataagttggg atactcttga gtacctttct aagtctgcat ttagggaaat 20460
 acagaacaca aaatgaaatg tttgattggt tgcttagttt ccacagtgc ttttcaaat 20520
 gtataggagc atggtaacaa aactatttta aatactacaa tcttaagtat gcctttatta 20580
 10 ttcttaccba caataatgca ttgctttaa aaattgttta tcagtgtcag accatacctt 20640
 tctgagtctc tactatgtaa gatgtgaaag ttaatatctc tcaattccag ctacttttct 20700
 tttcctgcct tctgtcaact cctgtattcc atatcattac ttcttattgc taaatttata 20760
 15 atatttata tctggtttgc atctatagtt aattctcttg tgcttcattt ctcagtgccta 20820
 attgaaaaag aaaacacatc acttacaatg ccatgattgt aataaataaa attcactgta 20880
 acacctagca gtatggttga acatgtagaa aaggaaaaag tgatcctgtg aactaaaat 20940
 20 ttagcttgtt ctaaggatgc tactttaagc attagggtaa aatggattcc cttttgctaa 21000
 attctttcag ttctcaaaa ttatgccaca tttttgttcc tttcacattt ggacttagat 21060
 25 tttcctgtaa gcattcaatt tttcttgaaa attttaattg cattttttta ttcttggtga 21120
 cagaagaaac attttcatca tatcacaatt tttttcaga tttcttaatt atacatttg 21180
 atgaatgaaa tacactttct tcttgaagtc tgatttttct gttctaattt agagtttctt 21240
 30 ctcatTTTTtC tcctggctat gtctattatt gctttagtct catgtctttg tatttgatta 21300
 ttatttttct ttttactact gtttttcttc ttacagaaaa aaaaagaaaa aaaaacaggg 21360
 gtttttacia atattgtgct gagtctttac atgtccaaaa tgcttataat ttttcttat 21420
 35 agtacattca taaattattg tgattagaac cataaattca aagtaatttt ctctcagagc 21480
 ttgggaaaca ttggtacggt gttacccttc atctaggatt gcttatgaga tagatatctg 21540
 atgccagtct gattctgtct tttttagata acttttttcc ctattcatat gtttattagg 21600
 40 atctttatct tttcacttct gaaattcctc cagatatggc tctgttaaaa tgtattcttc 21660
 tcagcacttg atgattctgt acaatctgga aacaactgcc tttatttagc ttaagggtact 21720
 45 tttcttccat tgtacctttg attatttctt ccttcttttt ttcaccctat ctttatgaaa 21780
 ctcatgttaa tgggtcatta gaactgtgta actgattttt cttatttatt aaattccatc 21840
 acatattttt catctgttta tctctgtata ttttattttc tcaacttttg atatttttgt 21900
 50 taattgaaat ttaatttcca agaagtccat tttctattct ctgattgatt ctttttaatg 21960
 gtagcctatt tcgtggctca aatcatataa aatgtattaa attttgtggg aaaattaggc 22020
 aaacaaagaa aattaaattt tacctaacta tatctaaaaa caatacaact aacttaaga 22080
 55 aaagtgcgta tatgtgtaca catatacata tgcgtgtata tgtgtacaca tatgctacat 22140

60

65

ES 2 807 597 T3

5 atacatgtat atgtagtata tgtacatgta gtatatgtgt gtatgtatgt atatacacat 22200
 gtagtatatc tatatacatg tatatgtaca aagaaaaaat atgtatataa tagtttcact 22260
 gtactttatt tgctcccctt ttaaaaataa cagtgtctaga gttcatgact gactaatttt 22320
 cagaacttgg tgtgtatggt tgtttattaa gccctcaata ataatgcttt agtattacag 22380
 tgcccaggca tagtcagtga ctgtgcta atgtcctagca gtagcagttc atcctgtaca 22440
 10 gatctaaggt gtaactatct tcatttctgg gcccttgag attccttggg tgtcttcata 22500
 tcttttacct atcttgctgt tcaataacag gtaatagaaa aggagataaa acttaaatgt 22560
 catcatttcc cactgcttaa cagtctttaa aaataaatgt gaaaccogta aggacgtaat 22620
 15 cttgcctagc ttaaggaat gaaggaaaca ctagaacaa cagagagaaa aggaataact 22680
 gatcctcaa catgttctgt tgactctacc tgtaaagtat attcaggatc tgactacttc 22740
 acaccatttc accaatttcc atctccattc aaaccacctt catgtgttac tttgaaaagt 22800
 20 gcagtttccc tgcatgggt ttccctggtt ctagctttgc tcccccttct tacctcaccg 22860
 tgggttttta ccaaacaaa aattcaagt atcatttaaa aattaagtca ggtcatgctt 22920
 ctctctgct taaaaccatt aatgggtctc tgtttcactc agaataaag ccaaagccct 22980
 25 tttcatgacc caccagtcct caagtgaatt ggctgctatt tgtgtttctg attccatttc 23040
 ttgccactat tctccctcat tctattctaa tttccttggg tttcttctg tctggcaac 23100
 aagaagagca tcctttttcc tccaggcctt tgcacttgcg gttccctctt cctggagcac 23160
 30 ccttccttca gagagccaca ggtattggtt ctatctttcc ttctaactc tccttgagtg 23220
 ttactttttc agagataaat tccctaacca ttctatctaa cagaactctg actattgacc 23280
 ttgctttatt ttctctcttt ttttttaaaa ttttattttt ttattcccat aggttattgg 23340
 35 ggaacagggtg gtatttggtt acatgggtaa gttctttagt ggtgatttgt gagatcttgg 23400
 tgcacctatc acccgagcag tatacacttc accctattcg tagtctttta ttcctcacc 23460
 40 ccttcccacc cttttcccct gagtccctag agtccattgt gtcattctta tgcctttgca 23520
 tcctcatagc gtagctccca ctatgagtg agaacatag atgtttgggt ttccatccct 23580
 gagttacttc acttagaata atagtctcca gtcttatcca ggtcactgca aatgccatta 23640
 45 attcattcct ttttatggct gagtagtatt ccacttata aatataccac agtttcttta 23700
 actactcacc gattgacgag catttgggtt ggtccacat ttttgcaatt gcaaattgtg 23760
 ctgctataaa tgtgtgtgca agtatctttt tcatataatg acttttttcc tctgggtaga 23820
 50 taccagtag tgggattgct ggatcaaatg gtagttgtac ttttagttat ttaaggaatc 23880
 tccacactgt tttccatagt ggctgtacta gtttacattc ccaccagcag tgtagaagtg 23940
 ttctctgttc accatatcca tgccaacgtc tactattttt tgatttttta ttgccgttct 24000
 55 tgcaggagta aagtattgca ttgtgggttt gatttgcatt tccctgatca ttagtgatat 24060
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	tgaacatttt	ctcatatggt	tgttggtcat	ttgtatatct	tctttttaa	attgtctatt	24120
	catgtcctta	gcccaactttt	tgataggatt	gtttgttttt	ttccttgcta	atltgttgga	24180
5	gttccttgta	gattctagat	attagtcctt	tgccggatgc	atagatttg	aagattttct	24240
	cccactctgt	gggttgctg	tttacgctgc	tgactgttcc	tattgctgtg	cagaggctct	24300
	tttgtttaat	taagtctcac	ctatttatct	ttgtttttgt	tgcaattgct	tttgggttct	24360
10	tggtcatgaa	gtccttacct	aagccaatgt	ctagaaggg	ttttctgatg	ttatcttcta	24420
	gaatttttat	agtttcagca	cgtagattta	agtttttgat	ccatcttgag	ttgattttta	24480
	tataagggtga	gagatgagga	tctagtttca	ttcttctata	tgtggcttac	cagctatccc	24540
15	agcaccattt	gttgaatagg	gtgtccttta	cctactaatt	tatgtttttg	tttgctttgt	24600
	caaaggctag	ttggctgtaa	gtatgtgggt	ttctttcttg	gttctctatc	ccccattgg	24660
	tctctgtacc	tatttttata	ccagtaccat	gctgttttgg	tgtctatggc	cttctagtat	24720
20	aaagtcaggt	aatgtgattc	tgcccaattt	gttctttgtg	cttagttttg	ctttggctct	24780
	gtgggttctt	ttttgttttc	atatgaattt	taaaattggt	tttcctaatt	ctgtgaagaa	24840
25	tgatgggtgt	atlttgatgg	gaattgcata	gtttatcaac	ccttggcaaa	gtgtttctgc	24900
	ttttcttaaa	caatttttat	tgtctgcttt	ctccagtaga	tgtgagttct	atgagatgag	24960
	gaacattggt	tgggtcactg	acatgtattg	tcagcatacc	aaacagtggc	tagcacatgg	25020
30	tgagcactca	ataaatatlt	ggtgaaagtt	gcagtgaatg	aaaatggttt	ctaaaatggc	25080
	aatgactata	gtcccagcta	ctctgaaggc	tgaggcagga	agattgcctg	agtctcaaaa	25140
	gtttgggggt	gtagtgcact	atgattgtgc	ctgtgaatag	ctgctgcatt	gtagcctgg	25200
35	caacacagtg	agaaccctac	tcttttaaaa	aatggcaatg	aaataatctt	atltttactg	25260
	cttttctctt	taaggctgcc	agtgttgtct	tttctctgct	gatttatcct	cattggaaat	25320
	tgaagataga	taaaatatcc	attgattatt	tataggtgaa	attaggcttt	tggatccatg	25380
40	aggaatagct	gagacaatct	tccaggagct	tctggagccg	aggaaacatt	ggtcactaaa	25440
	ataccattta	tattggcaac	tgtactcttt	tccgatgcta	gtgtttcaat	tacattgtgc	25500
45	atlttaaagg	ctgttgccgg	tacctcaaaa	tataaacatg	atgtgcgaca	ctacttggtta	25560
	gttttgaaca	actgatttat	aaatagactt	agggtgctca	agcctcctgc	aagatgagca	25620
	ctgcctgtgt	tcttccttct	gcttccttta	tttcagctgt	gtgtctacca	acttcctcct	25680
50	ccttctacac	taggagaaat	tgcaactggt	ccaatatctt	taacatctgc	tatcatgatg	25740
	agaaaatatc	ttttctggat	ttgaaatacc	ttcttcaatt	ttttttttta	aatggcggaa	25800
	ataaattcat	agtgttttga	gtgcagtttt	cttctctgct	ttattgctgg	ctcaaatcc	25860
55	aggagcattt	cagtgttatt	tctgagctcc	atgatgggag	ttccatttct	gttttattca	25920
60							
65							

ES 2 807 597 T3

aagtgttatc tccagtgtct agcacagtgc ctggcacatt ataagcctat aatgtttatc 25980
 tagtggatgt agaccaatac tattaagaa ttatcattgc aaagatttag tggcatgaaa 26040
 5 aaatgataat gattaatgct ctactccatg ctaaggaaat gaagtgcaaa togttcttta 26100
 tttttcttcc aagtatagag aactttctga aattaaagaa gcattgatta ataagtttta 26160
 atatatgtta ttgatcataa taatatgtaa tcatataacc aaataagata acacaggcca 26220
 10 tcttttgttc tttaaaaaat gacaggaaga ttagaataag agaaaaaatt agaggtcaaa 26280
 acagttttct tcaaaccagt agtghtaactt actgagatat cttctgtaat cottaattc 26340
 tgtattgatg ctaccaagat gcaactcttg agctacaact gcctcttgat aaaggatgct 26400
 15 ggtccctgct gccagtgtaa tgtttgctca tttacagtgg aatgtacaat atagtacctg 26460
 ggatggtgaa gaaggtgaag caacaaattt aaaatagctg tgggtaaacc tacagaaaca 26520
 gactattctc tttcttccag attgcattat tcattttcat atgcctgcct ttatctgctt 26580
 20 tggagccta tttcctaate ttccaagatt tatcatcacc ttcatatgct catagcatgc 26640
 atttctcaga caggtaatgat agaattggta tatatttggc atagcaaaaa gtcaaggttg 26700
 tcttttagatt atatccttgg tttttcatgt ggtactgggg agaaagccta ctgtttcttc 26760
 25 atctataaaa tgaaggacct gggcaagata acattctgtg aaatttcaact gaactttgag 26820
 ctacagcaag tagggatgct tgtgtgtgtg tctatttgca atgcatcaca gaccttaaat 26880
 aaatacagtt gaccttgaa taacatggag gttaagagca ccaaccccct gcaactgtcaa 26940
 30 aaatccacat gtaatttttg actcccaaaa aacttaacta ctaatagcct gctgtgtctc 27000
 ggaggccctg ctgataaac acacagttga ctaacacata ttttctatga tatgtattgt 27060
 gtactatatt cttacaataa actaagctag agaaaagaaa ctgttattaa gaaaatcgta 27120
 35 aggtaaagaa aatatattta ctatttatta aatggaagta gatcatcata aagatcttca 27180
 tcctttgttg tcttcacctt gagtatgctg aagaagagga ggaaaaggat gggttgtctc 27240
 40 tgctgttcca ggggtggcag aagtggaaga aaatccacat ataagcagtc catgcagttc 27300
 aaacctgtat ttaaggtca acggtatttg ttacattgca ttttghtaagt gaccttgta 27360
 attttttca atgaaaaaaaa tagtgttcca ttcaaatgcc tgtatgttta tgagaaacat 27420
 45 ttcagaacta tgaaggtga attcaaggtt tcttgcagat tgttgtata ctttctgtaa 27480
 tgtttgcatt ataatgagaa tactaatggt cttacaactt gaaactgatt aactgattaa 27540
 ctctttaagc aacttaaaaa gaaaatcttt cagtgaggaa agagtattca tcagaagtat 27600
 50 tctagtagat gacatatttt tggtaatgaa attgatatgg gcaattaaca gctttttcca 27660
 agttggctat gctgctactc tcttattata caatgatact atttttcaga gcagaaagca 27720
 aattagtttt atttttataa accaaatttt aaatatccct ttagagaata gaaaatatga 27780
 55 aaaagtattt gcttctcaga cctctcaaca atataaattt tcttcttaag aggaaattta 27840
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	ttcttgcatg ccaacacaaa ggataaaaag tttacctatc cttagtttct aagaggaaaa	27900
	tgtgcataaa atttccatct gctgtgtgcc agttacacaa acgataagtt ccaactcaat	27960
5	cttggttggg tgtggtggct cacgcctgtg atccccggcac tttgggaggc cgaggtgggc	28020
	agatcacgag ctcaggagtt tgagaccagc ctggccaata tggtgaaaac ccgctctctac	28080
	taaaaataca aaaaaaaaaa aaaacaaaac tagcccggca tgggtggtgtg ctcccgtagt	28140
10	cccagctact tgggaggctg aggcaggaga atcgattgaa cccaggaggt ggaggttgca	28200
	gtgagccaag attgcaccac tgcactccag cctgggcaaa agagggagac tctctctcaa	28260
	acaaacaaaa aagactcaat cttactaaaa aactgcagag aagaatgagt catttttagtc	28320
15	aataaaggaa ataaagaaat tctagttttg aaaatgacat aatttgctac aagaatgcaa	28380
	agtgatgac atgaggaaaa aaggggtttg ctgatttgtt ttctctacta ctcagcaaat	28440
	gcaggccag aaccattta ttcaaatatt tattacatgg taaattaa catttataaa	28500
20	attaggctca tattcttaga attcctgtta acaaagtac atataaaca gattataatc	28560
	taatggagat taatattggt tgagaaaaat cttgagactt ctttaagact tcagtttaat	28620
	aaaatattga cttaggtaga tatatgtgag gaaatatata ttttaccat gcatgcaaaa	28680
25	atgatgatg tatttcttaa aagagtaggt agcaatgact tcaaaggacc atagctgtcc	28740
	ctatcaacat atatattaac aaaacaatta gaaacatgag cttagtatgc taattatatt	28800
30	tctaccacaa gcctcaatth gttctatagc tatactgttc atatataagt aaaatthtag	28860
	gggtatcaga gagagttaga aaagagcaaa tacatgatg aatttgataa gcctatccct	28920
	taatttgata gatcttaaaa gatattttat cactgcattc ttctaaagaa atgtatttgt	28980
35	acattgcaaa acaacccttt ttgagaagta gactatgatc acagattttc ttgccactag	29040
	tatttcttaa gatttatttg gaatagaaga tcgatatttt tctgggatga catatggtta	29100
	aaaagtaaaa acaaaaacaa acaaaaaaac tctttaaaaa cacaacaagt aaaaagctga	29160
40	atgaattgga aaattaacga atcttcttag atctgtcaga aaaatgagat tatagggcaa	29220
	accactgcat caaatattag agaagcagac aggtagatag aaagaatcac aacttagtgg	29280
45	ggcaaaaacc tacaaggaaa atttttgtgg gaaccgggtc caggtaggaa aacatgaact	29340
	gtaattgaaa aattgttcag tgtggcggt tgttcagtgt ggcaagtctg aggttaaaa	29400
	actccaggag gactcactta cggaagggcc tgtacttttg tgagttaaac ctccaggagt	29460
50	gttcacagt actactggag aaaattccct aaggggagaa gaaaaggaac catcttgaaa	29520
	tatgtcagag cattttgttg gactcaagcc tgctctcaag tgaaactatt ttaccagagc	29580
	ctaaactttt gggattttat aagagtgtaa cctcccaaag ggaaggaaa tacctaagtt	29640
55	cagcccctt ttagctttcc acataggaa aggaaaatat ataactctgg acaactcaaa	29700
60		
65		

ES 2 807 597 T3

ccatcctgtc cacgtaggg ggcctagggg aactgagaaa actggtgaag ttcatagtcc 29760
 atgggtacag tttcaccaaa gaggagacc aaattataag gctacagaat gttcccttt 29820
 5 cccacacctt ttactatcat attactaaaa gcctatttgc agcagtttct tttactgagt 29880
 atatcatgtc tgtcattcaa ccaaaaaatt ataaggcatg ctaaaaggca ggaaatgcag 29940
 tttgaagaca ctgaataagc atcagaagca gagtcaaata tggcagtgc attggaatta 30000
 10 tcagaccaga aactttataa aaaactatgg ttaatatggt gagggattaa aaaaatgaca 30060
 tacaagaaca gatggataat gtaatatag agacggaaat tttaggaaag aaccaaagag 30120
 aaatgccaag tatcaagcat agtgtacaga aatgattaa atgtcttga taggctcata 30180
 15 agtagattga acatagccga ggaaaaatc tttgaagtta aggatatgat aataggaact 30240
 tcaaaactaa aatgcaaaga gaaaaaagac tgtgaaaaaa acagaagaga ttattcaaga 30300
 actgcaggag aactacaaaa ggtataatgt acgtgcaatg ggcatactag aaaaagaaag 30360
 20 aaaggattag atgcaatatt tgaagaaata gtgtgtgaaa atctccocca attaattgca 30420
 gacaccaaac tacttctcca gagagctcaa agaacaccaa gcagataaa tgtcccaaaa 30480
 ctactcatgg gcatattata ttcaacttc agaaaatcaa agattaaaaa aatctgaaa 30540
 25 gaatccagaa ggaaaaaaca cctatagagg agcaaaaata ataaatttta tctgacatat 30600
 cctcataaac catacaaata agagagtaga gtgagacatt taagatgttg aaagaaaaat 30660
 ccggcagtgt acgattctgg accttgcaa attgtccttc agaagttaag aaataaagtc 30720
 30 tgtcttaaag aaacaaaaat ttcaggaatt tgttgccagt ggaccacct tgcaaaaaat 30780
 gtttaaagtt ctttagagag aggtaaaatg atacaggta gaaactcaga tccacataag 30840
 gaaaataaaa ttagggatat agtagtattc cccaacttga taaagaaat acacaaaaaa 30900
 35 cctacagttt acatcact taatttttag aaactcaaag ctttcctgct aagatcaaga 30960
 acaagacaaa ggtgtctcct cttaccactt tgttctctac tggaagtgc acctaagca 31020
 40 ataagacaaa gaaagaaaa tgaagagcat acagattccg gaggaagaaa tcaaactgtc 31080
 tttgttcaag gatgacagtt gtttatatgg aatatocaaa ggatcagaaa aaagaaaact 31140
 ggaactaata aatgattatt gtaaggttac agaatacaaa cttaatataa agaaagccaa 31200
 45 tcactttcct gtataccagc aataaacaag tgtaatttga attaaaaaca cattaccatt 31260
 tacattagca cccaagaaa tgaataactt ttgtataaat ctaacagaat atgtacatga 31320
 tctatatgaa gaaaactaca aaagtgtaat gaaaaatacc agtgaactaa ataatgaaga 31380
 50 gatgttacat gttcattgtc aagatgtcag ttcttcccaa cttgatctat agattcagtg 31440
 caatgccatt aaaaaacaca gcacgatatt ttatggatat caacaaaagg attctaaagt 31500
 ttatatggag aggcaaaaga gcagaatagc caactcagta tttgaggaga acaacaaagt 31560
 55 cagaggactg acactacctg gctttaaagc ttactataaa gctcagataa tcaatgtagt 31620
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	gggtactggt gaaagaatat tcaaatagac caatggaata gaataaagag cccaacaaa	31680
	cccattgtaa tataatcaaa tgatctttga caaggaggca aaggcaatac aatggagcaa	31740
5	agatggtcct ttcaacaaat aatgctggaa aaactacaca ttaacataca acaacaaaaa	31800
	ttttttaaat ccaaatgag tgtaaacaca gatcttatac cctttgcaa aattaacttg	31860
	aatcatagac ctaaatgtaa aatgcagaac tataaaactc ccagaagata acacaggaaa	31920
10	aatcctagat gactttggta tggcagtggc attttttaga tacagctcca aaggcacgat	31980
	acatgaagga aatgattgac aagctggact taactaaaat ttaaaacttc tgctctgtga	32040
	aagacaatat taagagaatg agaagacaag ccacagatgg aaaaattatt tgcaaaagat	32100
15	acttctcata aaggactatt gttcacaatg tgcaaacac tcttacaact caacagtttg	32160
	aaaatgaaca actcaactta aaaaatgagc aaaaaacctg aacagacaac tcaccaaaga	32220
	agatacacia gtgtcaagaa agcataggaa aagatgtaa acatcatagt cattagggta	32280
20	ttgaaaatta aaacaacaat gagataccgc tacatacctg ttagaatggc tgaagtcaga	32340
	acactgatga aaccaagtgc tggtgagaat gtggagcaac aggaaccttc attcattgct	32400
25	ggtagaatt caaaatggca tagtcacttt ggaagacagt ttggcagttt cttacaaaat	32460
	aaacatactc ttcccatatg attcagcaat agcgtcctt ggtatggact tgaaaactta	32520
	tgtcctggcc gggcacagta gctcacgcct gtaattgcag cactttggga ggcccaggca	32580
30	ggtggatcat ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggt gaaatcccat ggtgaaacct	32640
	cagctctact aaagatacaa aaaagtagct ggggtgaggca gtgtgagcct gtaatctcag	32700
	ctactagga ggctgaggca ggagaatcac ttgagcccag gagggaggag ttgcagtgag	32760
35	ctgagatcat gccattgcac tccagcctga gtgacagagc aaaactccat ctcaaaaaa	32820
	aaagcaaaaa caaaaacaaa caaacaaaac ttatctccac ataaaaacct gcacacattg	32880
	tttaacagct ttacataatt gccaaaactt gggtgcaatc aagatatcct ttaatatttg	32940
40	agtgagataa ctgtggtaca tccagatgta agaataattat tcagcactaa gaaatgagct	33000
	atcacatcat aaaacgacat ggatgaaact taaatgcata ttataaagtg aaagaagcta	33060
45	atccgaaaag gctaaatact gtatgattcc aactatatga cattccgaa aagccaaaat	33120
	tatggagaca gtaaaaagag cagtgttttc cagagggagg aatgtatagg caaattttta	33180
	gtgcagtgaa atgaatctat gtaatactat agtggaggat ccatgtcatt atacatttgt	33240
50	ccaaacacgt aggatgtaac caccaatagt gaaccctaata gtaaacatg gggtttgggt	33300
	atcaaaatgc atcaatgtag gtttatcagt tgtaacaaa ataccactct ggtatgggat	33360
	gttgataatg ggaaggttg tgggtctgtg gggacagggg tatatggaa ctttctactg	33420
55	tttactgtg aatcaatttt actgtaaagt ttattaatgt taaaaattt aatgcacatg	33480
60		
65		

ES 2 807 597 T3

taccctaaaa cttaaagtat aataataata aaataaattt aggcaatctg aaaaaatggt 33540
 aataaaaaag aaaataaact agttgaatgt atcagttcat tttcatactg ctataaagta 33600
 5 ctgcctgaga ctgagtaatt tataaaggaa agagatttaa ttgactcaca gtttagcatg 33660
 gctggggagg tctcaggaaa cttaacagtc atggcaggtg acttcacaaa gtggcaggaa 33720
 ggagaaatga acgcagaagc aactaccaa cacttataaa accatcagat ctcagagaa 33780
 10 ctcactccct atgatgagaa cagcatgggg gcaactgccc ccatgatcca attacttcca 33840
 cctggctctc gccttgacac atgggtatta tggagattat ggggattata attcaagatg 33900
 agatttgggt ggggacacaa agcctaacca tatcagtgat aaaactatgt cttttctttt 33960
 15 atggggtgct atagtgtttc atttcaagtt gtctttttga cctccatttt ccaatttctg 34020
 gttaggaaaa ataactttgt ctctcctta attgaccac aaccttgttt gcaatgaaga 34080
 atcaacacaa atctttcatt aaaagaaata ggggaggtga tgggggatat ccatgagtgt 34140
 20 ccatgggcat aattcagttg ccttcattca atgccaatga tactgcaaag cctacaaggc 34200
 aaattcatgt acctacagac agactccatc ctttttctca aactattcaa gataaaaaat 34260
 cttgtttcat tttatgtgag gatttttttc accatctatc ctcaaaaaat gaaaaatc 34320
 25 ctcttcattt gggaaatgag tgcttataat agaaagtaat ttgtagtcag ctgttacact 34380
 tagatgattt gtgtcacctc tgacctgctt tctgataatg catgacttca ttcagggctc 34440
 tctaggtgac ctgtgtaccc tgacctggca taaaccacta gagtattaag tcatttcagt 34500
 30 ggcacatggt tgaggggaaga ttgacatccc actggaagac tatctacagt gagatcctct 34560
 aaagcagctg cattcctagt gaggcagat taagtttatc cactattag gttctggagt 34620
 attacttctc atgccaaga gaaagtttt tctagcatgc agagtatctg gtttttaatg 34680
 35 gctactgagc tgaataaaaa tgtgcctact aagggttggt catttgctg tctcccttct 34740
 ttcactgttt tttttcttgg aggttacagt agttatgcct ttctggtcag ctggctggtg 34800
 40 acctatcata gaaatgacac tttcacatct tcaagtgtaa ggaattagat gttccagcct 34860
 tcactttggt tctcatccaa aatcaatgac aaaactttca gtattgattt ctcagggcct 34920
 atgaacctga gtcaacttgg cataaaggac ttttcagaca agcttctcta aatgcagagt 34980
 45 cagtggtctc tttttgcaa actccacttt gctcagtgat aacattaaaa tggtgatttg 35040
 attcattcct agtctaaaa tacttctca tattccaaa tctcagtcac taatacatgg 35100
 aggaaaatac aaattattac atgcctgtgc ttctcggctg ttgtagatag ataaaatata 35160
 50 tacaattgtg ttctataatt attgagttct ttttaagttt atcttttttt gttttaccag 35220
 gaagcaaat tatgtttatt tcagagctta tttactgcat ttagaatctc atgacactta 35280
 aaaaaccttt ctaaaacgta aatattctcc atgatctcca tggtcacaaa cagtatttca 35340
 55 cgttctaatt gatattgcca ttttatcatt tttttttttt tcttgagac agtctcactc 35400

60

65

ES 2 807 597 T3

5 tgttgcccag gctgggatgc agaagcacga tcttgccctca ctgcaacctc cacctcctga 35460
 gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctgcc gggtagctag aattacaggc atgtgccacc 35520
 acacctggct aattctgtat ttttagtaga gacagggttt cacgatgttg gccagactgg 35580
 tcttgaactc ctgacctcag gtgatccacc caccgcagcc tcccaaagtg ctggaattac 35640
 aggcgtgagg cactgcatct ggccctttta tctttctttt aactcaaate ctcaaatata 35700
 10 tccctccatg tgaagttgcc ttccctaatt atgtactgtc ctagtttaat cttcattcct 35760
 tgtttgcctc tataaaacca agtttaaaaa tagtctctga ttctgtaaat catcactcct 35820
 atgctcattt atatttctat ctagaatatt ttaaatcctt tgtaacaaag tttctactat 35880
 15 gcagtctacc tttctcagct acgatctata tactccttgg ccatgtcttt tghtattgtg 35940
 tgtgtttgtc tttgtgtgtg tctgtatagt agtggtttgt aaattctcca tttagtcaca 36000
 atatgctttt tgaggatttt ccttttcctg ggaatttctt gatgattttt attttgtcat 36060
 20 gtgatgaaga atgtatgtca aagcaccact gcagaaatag tgcttttcta tttacttgca 36120
 ctcttccatc ttagaagagc tggatgata caaccgactc ttcttttata ttggtttcta 36180
 caacacagag gttgctaagc gactttaate ccttttaaca caggacaate aacaacaaat 36240
 25 tccttctttc tttagattca gatatttcaac ttagaaaate tagcaataa aaaatggttt 36300
 aaaacttctt taaaatgtgt aattctgtac aatctctac atctgtaacc cctgccccaa 36360
 30 atatttttta cttatgctat ttcttgagca ttatgatatg cttattcata ggcaatcaac 36420
 ttgtaagtag caatagtgtg gcccttcta ggaatcgaa gatgtgaaa tccagtttaa 36480
 tgtgataatg agttactttg atgaaaaata ctatgtcaca atttgttata aaaatactca 36540
 35 tttggatttc tgattcactt atattaccct ccaaccttaa gtatgattga atttatagct 36600
 ttttatacta ctttctttat ttagggagga gtgtatttaa attctgttat ctcggttatt 36660
 acttgaaagt tcaacctcat actttcattt ttatataatt ttaatattat gaaaatattt 36720
 40 tatgtaattt tatgtataat tcgaaaacat ttttaaatat tgcatcttta aatttttatt 36780
 tcttttatca aattttccct atcatttgtt ctctggctac aaccaaagt taaagtaca 36840
 45 tttttttcca gtgacaaatg gtaatttgca aagacttgta acagttgctt aatactttt 36900
 tatcccttat ttaagaatca tgcaaacac cagagctgat aggcagcagg tgcacatgag 36960
 tgtggctgtg ctgatggtta ctgaaagatt tccaaggtag ctagtaattc tgctacccta 37020
 50 agccactata gtccttccc cactactccc tgggtctacc caccatcctg cagctagaat 37080
 aataaatggc atgtaggttc ctctaggatc ctctccagc actatgtctc atgcctggac 37140
 atatgagctg ttaaatattt tgattatcac tcctgtgtgg taaggagac gtctacttgt 37200
 55 cgtaacttga tgtttactaa actactttta agattacctt atgataaaag tagacacttg 37260
 60
 65

ES 2 807 597 T3

caatlttgca gaatgcatag tttgttttta acaaaccagg taaacataac tgcagagttt 37320
 tcctatacgt tttgaaatct ttaaaaaagt atlttttatt tgcctttcta ttagaaaatag 37380
 5 attagataaa aatttccttg tttcaatltt tagaatgaac attagagaat attgttactg 37440
 aaggaatltt tttaaaaata gtgactgatc aaatgtcagc agctttatac tatagtgtaa 37500
 aatltttatt tgtagtlttg catcccatta agcattagaa tltttataat tgatcctltg 37560
 10 atgtttatat tcatgatatt aatgtaatgt ctttaaacct tagctcatat aggtcatatg 37620
 acttaaagca tccttagatg aagatatttg ggctataaat aatlttatgac ataagtatt 37680
 taaaaattca tltcttccat ccattlttgaa gaaattgtaa ggtagggttc atgtatacct 37740
 15 aatacttatc cccccaaat acgaaaaata aatcattltt taaaatatct gggttaatgc 37800
 tatagattgg aagcaglttt taaaagcac ttaaagtcta ccaglttatt gatcctcaat 37860
 ctgtggctgt tttaaatgga tgcaattagc agttcagtct aagagaacca tggtagtaga 37920
 20 ctccattact cccagaaacc attacatcat tttgtaatat taaattacta aatataagga 37980
 atagaatata tattgtaaaa attgctlttg aatcaataat aagtatttg gctatcaatt 38040
 atagttatat attacaatgt aagggatatc cttttataaa cttaatatca cacaagtaga 38100
 25 cttagaataa tltccattaat ataatlttg ttgtgtlttt atacctattc atltcaataa 38160
 ctctltttcc tatatatatt tttatctca aattcgatag tatctaaatc atggaatcat 38220
 aaaaccttaa agctgggttg gaacagaaat aatacaatlt aacatcttat aggtctctca 38280
 30 gtccctcagtt tccctaagt atcggctcaa gatcatgaat ttatggagga ttagagtcag 38340
 aattagaacc caagattaat ttatactltg ttatctctc tacagcctac ccccttagtt 38400
 tgctgtggg tttatggaag ttacaggaga gacattctga gattcagcta aaaacctagc 38460
 35 tcccaataga attattgcc tgtagtcagc cgcgcaaata caatcacaaa tacctgaagt 38520
 tccttgtgtg aagaaaaaga aatgactat taaagcatca aatcaatgc aagttacct 38580
 40 tctttgcccc tltcttcccc tttcactcct tctctctcct atactacttg aaatltctag 38640
 cgggatctc taaaatgcct ggatgttagg aatggtaagt ctattgtaga gaattatatt 38700
 tltatlttta gtggatgaaa aataaacat acccttaaga ggctlttcaa agttaagatt 38760
 45 ttgagcacat ccttcattgg ccagctctc gaccagttag gtcaagtatt agccagtgtc 38820
 agaatgtcgt gaaaaglttg tgtttcagat gcagaatltt tltttgcatt tltctgtgtga 38880
 tgtttatagg gtatlttctt ctgaaatgt tltccatctg gttlttaaaa atatctatta 38940
 50 tlttaaaaaa tattccctca taacttctt tlatlttcgg aaactatata aattgatctg 39000
 ataacttata cacaatgcct tgtgaattta tacctgtacc tctcatgtc cagtgtlttg 39060
 tltttaaata atcactlttg ataatgaaa tactatgtta aattgtltat aactgtgtg 39120
 55 tgatatttca gcctgtlttg gctatcgtag ttatataaag actgttaatt agaaacaacc 39180

60

65

ES 2 807 597 T3

tcatatgggt tatgcttggt tttatcttca tggaatttgt tctgcaaaca ctgagttctt 39240
 tactgggagt caccactttg tctatgtag gaggagcagg aagtgaatac atttaaggtc 39300
 5 ttttaatttc ttcttaaac tttgactact gtagtggttt tttaaagcat taacaggaga 39360
 atagccatca ctgccaagta gctgacattc tgaatatgca cttcccttta ggcaactgtac 39420
 agttggaatc atttacttgc agagaggtgt gtgtgtgtgt gtgtgtatth atgtgtgtac 39480
 10 tcatgtgtat aagaatagga gaaacacttt gtgggcatat cctgctgagg tgagtaacgt 39540
 gctgattagt gaactccagt ctcatcccat ttaaacctgg aggagaacca catcaagcac 39600
 agaagcagcc aaagcagcat ttcaacagga aggaaacatc tattactggg gctttgaaga 39660
 15 aacatgccat gaaggtgtac taatatcaca aaggaaggg aaggactaaa ttcagcatga 39720
 taaacaaagt cccttttttg taacggaagt gttgatgat gttgatcaa tggatgatct 39780
 atctcttgaa aggaaaatgc atttaaacc caaatggagg attcttatat aaggtgccta 39840
 20 gcttgtaatg atatatcat gtttataggt agagtgactg gtttttagag aagaggtttt 39900
 tttttttcct tcatttttga acgaaaactt gtctgtctct aggccttgaa atgtagaatt 39960
 25 atttaccttt ccccaaatg aaatgtttca ctgaatctcc tacaagcttg tggaggccat 40020
 gaagcatggt gaataagagc acaggctctg gaggccctgc caccacaaa ggggtgtgcta 40080
 aggtaacaa ctgatagtat ttgaaaatt agatgactta gaatccattc aataaatttt 40140
 30 agctatthttt attgtctthtt ttttctaat ctatthtgaa aatattgcag ataaagtaga 40200
 taataccttt ctaaaacaca gtgagaccag gcgcagtggc tcatgcctgt aatcccagca 40260
 ctttcggagg ccgaggtatg cggatcacga ggtcaggaga tcgagacat cctggctaac 40320
 35 acggtgaaat ccgctctcta ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtggg ggcatgcgcc 40380
 tgtaatccca gctactcagg aggctgagge aggagaatgg cgtgaaccgg ggaggcggag 40440
 cttgcagtga gccaaatcg caccactgca ctccagcctg ggctacagag caagactctg 40500
 40 tctctaaaaa ataaaaata aaaatagaac agtgaatagt ttataaagat aaaatagaat 40560
 aggcctcaat ttagggaaca aaggaaaata tgtttaggaa tgatattatg ctcaaatga 40620
 45 ttgcaacttt gatggtgaag tgtatthttat tcaattaaaa atgtagatat ggctgggcgt 40680
 ggtggctcac acctgtaatc ccagcacttt ggaaggttga cgcaggtgga tcaactgagg 40740
 ttaggagttt gagacctgcc tgggcaacat agtgagacct catctctaca aaaaataaac 40800
 50 aaaaaatgtg ctgggtgtgg tggatcatgc ctgtagctct agccacttgg gagactgaga 40860
 tggaggata gcttgagtct gggaggtcag tgctgcagtg agccgagatc gtgccactgc 40920
 acttgagcct gggtgacaga gcaagaccct gtctcaagaa aacaacaaa aaaacaaaaa 40980
 55 caacagtaga tatgtgtgtg ggaatgagaa catttaaatg tgctcatcgg cttagatthtt 41040
 60
 65

ES 2 807 597 T3

tctttaaccc ccttcatggc ccttatctta acctctgtct tcagcactac ccttcatatg 41100
 tttgttccgt tttatcttct aagtgatttt tttataactc tcaatgtatc atggcagaag 41160
 5 gaaaactcag tgtataagct gactgtattt tgcattttct tttttttttt tttttttttg 41220
 agatggagtc tcaactctgc acccaggctg gagtgcagtg gtgcgatctc agcttattgc 41280
 aacctccgcc tcctggaggc gattctcccg cctcagcctc occagtagct gggactacag 41340
 10 gcttgcacca ccatgcctgg ataattttta tttttttagt agagacgggg tttcatcatg 41400
 ttgtctaggc aggtctcaaa ctctgacct caagtgatcc acccacottg gctcccaaa 41460
 gtgctgggat tgcaggcatg agccaccgag gcctggcttc atgatccaaa atagcatcat 41520
 15 taagcttctc tttcaaaaca tgtatataag cctgtgagtc atcactgtat ttatcagaat 41580
 attatcatat tggagacttt gcaaagctga acaaagccag aattattggc tactgaggaa 41640
 ctatattcta gcaagagact attctatttg ttggggatca cctcttttta ctaaagggga 41700
 20 ctgttttggg catataaaac tagaattcat ggtttctcct tgatagtttg ccagcttgat 41760
 tcccagtcaa ccagataact gctggtagtg aactcatgt cctccaggac toccaatctt 41820
 gtgccagctc agagagggaa atccccctag aactgctcac accattccaa gaaccacaag 41880
 25 caccacottg gtatagttaa aatgtgata ccaactcaaa ttctgataaa aacaagttct 41940
 ataaagctta ataaagttat attttttact ttttaagttt tgttttacta ttttaaacag 42000
 aaaacagaag gtaaaaactc ctctgccttc ctcagtattt ggtttgtcag ttgctgaact 42060
 30 cagatttaag agtctaataca tatacaggca ataaccctct tctaacttta ataagtttc 42120
 tttgatcatt tctttaaaaa gaaaaatgaa atagcctatt gactccaacc ctgacctcct 42180
 gtacttcacc tgctgatga atatttattt ggaatacata agttttttca aatgcatcat 42240
 35 gtcaagaatt tgtcatttca gattcctttc tagaattatc tatttatctc attagtagca 42300
 tcattctttc agacaaccaa actcaaaagc tttatcacta taattgaatt tcttttttct 42360
 tcttacattt aaaatgttac taaatgccat tcatttcttt atcagtaata tttctgtttg 42420
 40 atcattttat ttcatttatt ctgccaccct ctcatcctca ctattgotta tacttgagta 42480
 ctgcaataag ccaatatctt gcatatgatt atttataaca cctaaatctt ctaccacttc 42540
 45 acaactcactg ggatggatat aattttttaa acatacaata acaggtgta gtgcggatat 42600
 ggaaaaattg gaaccctgac acattgctag tggaatgtaa aaaggtgcag ccactttgca 42660
 aaacagtttg gcagttcatc aaaagattaa gcatggaact accataagac ccagtagttt 42720
 50 cgctcttagg gattccactc tcaagagaat tgaaaacata tgccataca aaaacttata 42780
 aacattgtat atccatgttt gttgcagcat tattcacaat agcctaaagg tagaagcaac 42840
 ccaaatgcct acagatggat gaatggataa acagaatgtg gtatagacat acaatggact 42900
 55 attattcaac cttaaagagg aagaaaattc tgacacatgc tagaaaataa atggatcttg 42960
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5 tatacattct actaagtgga ataagccaat cacacaaaga aaaatattat gattccactt 43020
 acatgaggta cttagaatag tcaaattaat agaggcatac agtagaataa tgattgccag 43080
 10 gggctgggag gaggagcaaa tgggaagtta ttgtttaatg agtatagaat ttctgtttag 43140
 gaagatgaaa aagttctgga gatgggtggc agtgatggtt gcacagcaat gtgaatgtac 43200
 ttaatgccac agaatagtat acttaaatat ggtttgaatg gcaaactttg ttacatacat 43260
 15 tttatcacaa ttaaaaagtt tgaaatgaat atccaagaa gcattattta tgaggctaaa 43320
 agtggaaagta acccaaaagt tcatcattga tagctaaagg aaacatggca tatcaaaaaca 43380
 gtagaatatt agtcatacaa aggaataaag tacagacaca tgctgcaata cagatgcacc 43440
 20 ttaaaaacat tactactaagt gaaagaaacc agacgtaaaa ggccaaatth tgtagggtht 43500
 tatatatata aagtcgttca aatagggaaa acccataaag actgaaagtt gattagtggth 43560
 caccaaggcc cgggggagga atgaatgaaa actggctcct aatgggtact gggthththt 43620
 25 gggcgagggg gacagagtga tgaaaatatt gtagaathth atagtaatga taggtgagag 43680
 tggcataath thththtaata tactaaaacc cactgactca tatactthac aaggatgtat 43740
 30 tttatggtht gtgaattata tctcaaaaaca cccctthaat ththaacgtat ggctththt 43800
 atgccatgth tctaaagaag caacgtgtcc cagthctcagc ththactthtc taggcatgtg 43860
 actthtgagaa aaaathtaaga gacctccctt cththctctgth aaaatgggaa ththataaat 43920
 gatgataatg ataataataa tgatctthacc agathththth gagthththaa tgaggthhaca 43980
 35 tatgthtagthc atctagcata gththctggca ththaccaaga accccgggaa cctgagctthc 44040
 aactgctthc gatactathc cagatactat ththcaggatath ththcaactg ththccatata 44100
 40 ththcaggacaa thggaccaact cthththagcca ththththcaaa actctththaga ththctgththca 44160
 aatcggtctth ththcaagthct thththgthctc cthththtagac actctthcagth cagagagagc 44220
 thththththct cththcaathth gththcagctg ththctgthgccc ththaaacaac gctththctccc 44280
 45 catthctctth ththctctctgc cththggaaact cthththgactth ctctcatgth ththaacctac 44340
 ththctththth cagthgcatgth catctccact ththththtagc acccaatath ththactacath 44400
 cthththgaccaa ththagthctth cththggthth gththththaaag ththgththctth aththagthgth 44460
 50 cththththaaag ththaththctca gthctctccag ththaaaththaa accctthgagc acagagacca 44520
 catgththataa ththththacct ththccatagc actthagcatg ththacctthgac aththgcatata 44580
 ctgaththgath gctthgctath ththgaththth gththagthgcca catctcatgath agthacagggath 44640
 cththathgath ctcaactctg actthcatctth acagthcacct ggagaththaa gththctctth 44700
 55 agthcaacaa gthcagathct ctgagcaaaa thctcaactth cththacctagth thgathactctth 44760
 gthaaagccacath ctgthgaccaa ctggaththca cagaththgath aaththaaagcc actggtctth 44820
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aagcctcatt gattattgcg gtgaagatgt gaagactaaa gatgctttgg gcatggcaaa 44880
 gtgttctaca gatattagaa ttgttattat ggtacatttg agagtgtcat tgctttgaga 44940
 5 aagattctct aagtttttta acagccacac tgtaatggaa atatccaatt ataggtatcc 45000
 aaaacctttt aaactcttta tatcaggtgt atataocctg ttcctttttg ctaacttaaa 45060
 aatggtcaaa ctctgtcttc tctaggctgg caaacattca gcagcacacc ctctcaagat 45120
 10 tgtttacttg cctttgctcc tgttgagtta caacgcttgg aagcaggaga tgggctcagc 45180
 agcagccaat aggacatgat ccaggaagag cagtaaggga ctgagctgct ggtaagacag 45240
 tggagacagt tgacacttgt ttgtcaagta tgaatttatt octaatgtaa tggtaatctc 45300
 15 tctcccaaac ttcaacttca agttaccctg caccctctca aatacttttc tttattgtct 45360
 atgcttagga cacatggatt agattgttaa gatttgtgaa tttactaaag ttgtgtactg 45420
 acttatgtat agctgtatth ttctggagaa agatagattt ttatcaattc tcaatgtcta 45480
 20 tggagttttt aaaagaggt aaggattatt caaatgtaac tataaacata agaaaatgtg 45540
 atatctataa ccagttgtta gagtatttat cgcctccatt ttgcttcaact tgtagccact 45600
 tcgtctcaat ctgtttaag accaaataaa tggatattgt gggtacttgc tgatctgaaa 45660
 25 agtgagtacc tcctgcacct ggctagtcag tcttgtgaca atttggtgcc atagaactag 45720
 cagagaacta aattatgtaa tggcagatct caggagcagc tatgtgattt tacatacggg 45780
 ttgtttttaa tggatagaga cagagtctgg ctatgttgcc caggctgctc tgaaactcct 45840
 30 gggttcaagc catcatcctg ccttagcctc ttaaggagct gggattacag gtgcatgccc 45900
 ccaggcccag ttcatatgat tttctgaaaa taaaaagaa agagggagat acaaaact 45960
 35 tttttaatca tgttcttata attatcttaa taaaaatcaa tttgctctga atgccatgac 46020
 ctgctgagtg tcccaaccta agggttgtca gaccattttc tcatatatgc atgtatagaa 46080
 gtagggaact aatatattht tgtctaaaat gtttaagatg aagatgagaa tgaattctac 46140
 40 aatatataat tttgcctgaa ctatataaga cagttaaaat tatagagaca ttgcaggaga 46200
 gactctggat tagatagaaa aaaggaagaa ttaggctttt tttttgtcta taatcctttt 46260
 agtaggtaat tcagcttcag tttcactaaa tcttgtttat gcattcagca taacaaatct 46320
 45 tctaataagc ctgtatagct ctaatctctg ccttactgca gacacctgag gatataagta 46380
 tccactctgc cacttgatac ttctcagaga ctgttctggg gctgagaaat cctttccagt 46440
 gtgtcctcag ttgaactccc atgattcctg gatgttgcca ttttcaagac acagggcaag 46500
 50 cgcactctgtc tagattacct ctctacctg ggaatthtaa gtcactctgt gagggaaaga 46560
 gaactcagta tagtagtaac tctcagaatg aaaatthtcc ccttgcatgt taatathttt 46620
 agagtaatca ttgtcactga aaatagactt cctctttccc ctctcatgct ggaaaatctt 46680
 55 aggtaattat gaataaagca ttctttactt ttcccctcct cccttgatga ttgctttacc 46740
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	tcactctgtg	agaactgtga	ctactcattc	tgctcttgtc	ttttacatga	gaactgagag	46800
	cgcattttta	agatggaatt	ttcctcctta	atgaagtcac	aacattagtc	agaagatfff	46860
5	ctcttcttga	acgttaagcc	tgggtaagga	ataaagtgca	gaagtttatg	gaaaattata	46920
	agataactta	aaaaaaaaac	gaagacaaca	aattaaata	ttagccattg	agggaaaag	46980
	ttttacaggt	agctctctga	ggagttcttc	cctcatatct	cctcaaaaat	cttgttttgc	47040
10	atttaatfff	ttacagttgg	ataagctcag	cccttgacac	atfffcaata	gcaaataagc	47100
	ctagagttta	tttttagtac	atftattagg	aatgtgttct	tgggaaaatt	atttaacctc	47160
	tgtaagccct	gctttaaatg	gcaaagaaga	aagtaggtaa	taatagataa	taacaggatt	47220
15	atfffatgca	ttacctgtac	attgcccaac	atatagtaag	ttctcaatff	tattattggta	47280
	tttgttttat	tattaaccac	ttttattaat	gttgctttta	gtttttgaaa	tatgaattca	47340
	ttcaaaaata	tttcttgagc	acctgccaaa	taccaggcac	tcttctagga	actagagtgg	47400
20	cattaatgag	taagaggcaa	aaatctcttc	ccttgttgag	cttagaatcc	attagagtaa	47460
	gagacagaca	catacaaaaat	aaaatgtata	atatagtaaa	taccaagaag	tgctaagttt	47520
25	taaaaatgta	aagcagaaaa	aggaaattga	gtggcagggg	taggtagtaa	ttgaagatat	47580
	agtagtcaag	taaggcagct	tcaagagaag	attatgtctt	aaataaaaat	ctgataaaga	47640
	tataaaaaca	agccatgaag	ttatctgaag	gaattgcagg	tagtgagaaa	cagccaaaag	47700
30	acctggagta	gtaaaaaggt	ttatgcagag	tgatttaaaa	agaatcacag	tatcttatac	47760
	atcagtaaat	atftacacac	acacttaagt	aagtgatatg	gacaagaact	ttggaagttg	47820
	aatagcaagg	tccatctgga	ctataacaga	ggaggcttca	caaaggaagg	tgacagggca	47880
35	tggcctggat	cctgaaggac	aggaagaatt	gggatcgata	acaagaatg	acatcccagt	47940
	ggagagaagt	ggaggggaaa	cagcatgaaa	tggagtgaaa	taagaatggt	ggcctttag	48000
	gcaggaatgg	gccaggcaga	gggcaagtgg	gaagcaggaa	aaaggcgacc	ttgtataaag	48060
40	ttcatgttgg	caaatagaga	gaagatggga	aagcagggta	aggccaaatt	tagtaaaatc	48120
	ctaaagtcaa	gctaaagatt	attgcatgct	atcctgaaaa	tattggggaa	taattagagc	48180
45	agatgagtag	aaaggtgaat	tcttgtatff	agctatatca	ttatfffac	aaatftaac	48240
	aaataaggaa	atggaggcag	tagttggagt	aatftaggag	ataaattgaa	aatggatfff	48300
	gttaagagag	aagggaagat	agatfffata	tatfttaagg	aaaaatcatg	aggatftatt	48360
50	tgctgactgc	acgtaagaga	taaaagagag	gagtcaaaga	tttctctaaa	atfffcaaaa	48420
	tgattaatta	cgtgttggt	ttaaaagaaa	tagggaagtt	gggacatatg	agtttgaatt	48480
	cagcatgagt	cagftaagac	aatcagatgc	agatattctt	aaggcaacta	aagttcattt	48540
55	gatatftgtc	atataggctg	aatftaagttt	ctaagagctg	ttfttactat	gcattaaatc	48600
60							
65							

ES 2 807 597 T3

cgtgtaatac taacatagta caaaagttgt ttgctatcca aatthttgtat ttttataata 48660
 agttggagag acagagaatc aaaaaattat tgatttggaa ccattagaca tcagctagtc 48720
 5 caattagttc atthttgtgga aggaaaaagg ataccagag atgttacatg actthtatagc 48780
 catgcctcta gctagtatct aacttggctc agcccaggtc tccatactga gactctcctc 48840
 ctgctaataa aaaaataata aaaaagtatt agtggthttgt atthttgctgg cttgcttgtg 48900
 10 gagaatagga ttagaaggtt tgacttgcct gttagcactc tctttagacc atthtttctaa 48960
 ttaacataca cattthtacc tttctcatga aacagatcta acttgtthtag aagcttcagt 49020
 cttcttgatt taattaatca cttctccca cthtttagtca ttgttgaagt ttcctgattt 49080
 15 acaatgttat cthtttatct tttcagtagt ataaggagga atgatattc tactgttgta 49140
 ctatthttct gthttatctt cagaagaaa atagctthtc ttattggccc aaaaaccat 49200
 caccctacag gaataaatc aactcttht cttgattthc ctgatctggc tactgatttc 49260
 20 tcttcaaatt taagccaata cttagacttt aagacttcat tgthtacttc ttacaggtca 49320
 ttcttatgaa ctaaaatcca tagtcattgt tctagcaagc ctgagcagtt tattctthga 49380
 gtcacaggat tataaaagaa aaaaatagacc ttagagatca taatacagtg ctcttcaaac 49440
 25 tgtactcttc aatthttctc ctacttatca gthgtthttt attctaataa aatataatta 49500
 cctagcaagt gacgagacat gtatthtacc tagctthtaca atctthtata cactctthta 49560
 ctctctccat tacacatgcc acatggtagt atacaagtca taactcaact atgtgaaagc 49620
 30 aaaaccctc ttatacatgg tgccttgc atataatag gccagagtg gtatcagtag 49680
 tctctgtgtc ccaagagact gaattaaaca agactgttga cctcttgtg gcatttatct 49740
 gacaacctg gcaatcccta aatccaaaa tagctgtata gcattthttg catttaatgc 49800
 35 atatccacat atgatgtgtc cthttgattt agaacaagta aagcatgcta aatagactg 49860
 caccttatga aagtcattt cactattctt gtgthttcagt ttcctcatca aaagtgaaa 49920
 tatcagctgc ctctgttgat ctccagatct thtaagtaga aatggaagag tcttagtgaa 49980
 40 aacagthttgt atctgaaag aaaattgcaa tgtaaataca ggcactaaa acgthttatc 50040
 atctthtacc atgttaatct gaccagacat thttctcaa atgtgaaat agtatggatt 50100
 45 thcttagctc atthtaatt gaaagactg aaaaacaagt aatgatgtc tagaagaatc 50160
 tatgatcata taattacagt tgccttcag tatctgtggg agattggthc caggacccc 50220
 catggatata aaaatctgtg gatcctcaag tctcttatat aaaatagtgc agtatttgca 50280
 50 catgatttac atataccctc ccatatactt cgaatcatct ctcgattatt tataatacta 50340
 caatgtccat gctatgtaag tagthttac actgtattgt ttagggaata gtgacaagaa 50400
 aattaatctg tacatgttca ttacaaacac agcaatccat thttthttctg agtattthga 50460
 55 tctgtgattg attgaatcca cagatgctgg aatccatgaa taccatggg gggctgacta 50520

60

65

ES 2 807 597 T3

taatgttgtc tatgtgcgta gcaatthttgt aattctcaac caaggacacg tatagtcctt 50580
 gaatcttggt aggagtcttg gggactthttc ttaaaatatt ttgaccatct tctcaagatc 50640
 5 ttgactccta cccccacttg tacacgtgca catacttgtg cacactcaca cacaataccc 50700
 ttccttaagt cctgctcacc agcttgcttc ctattgcatt gagagcattc aacctgtaga 50760
 ccaagaactt ctaccatatt tttccacctc taccceaaaa cacagthttag acatatccat 50820
 10 tctthttcatt cttcagagtc atctcaccac ttccataaat tathttcctaa ttgttccctc 50880
 tgcctctgtt cthttthttt tttctgatga tcagttcaaa gtacctctgt atgcccattc 50940
 ttaagtgcaa atctgaccat ctatacccct tcttaatatc cthttctthta tggataccca 51000
 15 tttcagactt tattaagga gtggaagctt cccctcccc acctcaccac ttgaagthtt 51060
 tgcaattaga atggagthta tttggttaat gcaaaaatag atgtgatgta gaattcttg 51120
 ggacacctac ttatcccctt ttcagagtgg ccctgaatag ctctgtgaac ccaggaatct 51180
 20 gaagaactca gtacagaaaa ccatcagcct acagaaagta gatcaaacctc tatgcttgat 51240
 attcctgatc tggctcctgg ttactcttca aathctcctc tactatattg tcccttcaga 51300
 25 tttgtaaadc tttaccgtga catogtatht tacacactga acctthgtac cgctgttctc 51360
 ctctgatga acttcccctt tctcttaact acacagctca gathttctcat aagggaagct 51420
 tcatathttgt tgtggcactg ttgttccctc aacatcctac ttactgtagt cathttgtth 51480
 30 tgcctgtctc cthttgcagat tctgaaatc ctagggcaaa ggctgcatct tgtcttctta 51540
 ttactaatat tttacacagt atctggthac atagtaggca ttcaatcata caathtaaaa 51600
 gaagaggttg actthgtgat cthtttcata tgtthtatht cctctcccc ctactggcaa 51660
 35 ctcttccta cttcttaaaa tagatacagc acttgccac taagtggagg gaagaggtgt 51720
 gggagtcgag tagttggaac ttcaagtgtc aaaacatgat aatctcatht gcaaagthac 51780
 attatadcg agcttgaacc tcagagatac ttaattataa gcaacacttg tggaaatht 51840
 40 gatacctaca tthttthcac taaagtatcc tatcaaaath aatgtgttg cagttgagat 51900
 ttgtgaggtt ttagctatht agagactthta gggatathgt tagtgthtcta athtcaatag 51960
 45 tathgtgaa tataaatgtt tcactgtaga aagagaagth tgagagctgt tgtgaatgat 52020
 athttgatgtc tathaggtga taathttctga tgactaaaca tgctcaagac cthtagtgaga 52080
 aatacatgaa tacagaaaath atthttgaaaa ttatgagaag thtatcathg athatagath 52140
 50 thcttatcca gcagthtttg gthgtgttct gthtttctc gtcagagaag cagaaagtg 52200
 tcagtgact ttagaatgta ggctcttgta ggaggcata tgtthtgagag tgctgtccag 52260
 gtgctthgtg atgtggctga gaatggatgc aggttgag ggaaaaacta atactgtaga 52320
 55 tctctagaga gcathtttagg aaagacttct aagctthtag thcctgacc aaagagtaaa 52380
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aagtgattct taatatccat agctatagag gaaagtaaat acacttocca catcaaatgt 52440
 agaattaaat atttaggcat ttcaagtga tttcatttag aacaaaataa aatcatatat 52500
 5 tcaactaatga aatataaaac cagatggctct ctgaaagggt tttcccttta ctcaactttca 52560
 gagtaaggca aggaagagta gttttgtttt ttaatttata ttttaattgt cctttctgt 52620
 ttttcacaaa gttttatttt ttgaaagtga gtcacctttt agacatttga aaaattagaa 52680
 10 ttactatgat gttttatttt ttagtaagtc ttcctagagt agcaacgtag aaaagcatct 52740
 ctgaatgcct acatagtaag tattaataa atgttttttg ggccagggtga ggtagctcac 52800
 tcctgtaatc ccagcaattht gggaggccga ggcgggtgga tcacctgagg tcaagagttt 52860
 15 gagaccagcc tgaccagtat ggtgaaacc cactctact aaaaatgcaa aattagctgg 52920
 ggggtggtgt gcatgcctat aataccagct actcgggagg ctgaggcagg ggaatcgctt 52980
 gaactcagga ggtggaggtt gcagtgagcc gagatcgtgc cgttgcactc cagcctgagc 53040
 20 aacaagagtg aaactctgtc tcaataaata aataaataaa taaaatacat aaataaatgc 53100
 tttttgattt aacgaaggtg tcattgtcct atgaaaagga aaactatcaa aatatatttt 53160
 ttaaaactta gcttttgata atgatatgga agatatttct cttaattaac ctaagtcaga 53220
 25 aactaaaata tgttataaaa tgctaacatc aaatatttga gaccagttaa aggagacaga 53280
 aggaagttat ggagaaagaa gcagttagcca gaaaataagg gcaagaaaat gttttctaaa 53340
 tttatgagaa tcagaatgtt taaaaattg ctattattat catctggaaa aaatatgcct 53400
 30 tgtaggctga aaaaatgaac attccctttc cataccatgc aggaaccttc tttactgcat 53460
 tcctaagagg actagtctag cacctaattg gatacttgtg gtaatatttg ggaactcact 53520
 gatctggtac atcagtgtgg gactogagta gtcagaactt caagtgtcaa aacatgatag 53580
 35 tctcatttgc gaagttacac tatattagag cttgaacctc agagatactt aattataatt 53640
 aacacttgca gaacatttga tacttacatt tttttttcac taaagtgtcc taccaaaatt 53700
 40 aaatgtgttg cagttgagag ttgtgagggt ttagctattt ggaaacttta gggatatggt 53760
 tagtgttcta attccaatag tattgatgaa cataaatggt ttactgtaga aagagaagtt 53820
 tgagagcaag ttgagcaaga atctgtcact ctaggcttct tactctttat taaagaatgt 53880
 45 tggattcatt tataacttac tggccctta aatattaaag tttggtgttt ggtatcttaa 53940
 acatgattac atccttatag ggctctcttc taatgcctg gatactgcac atctattaat 54000
 acagtctcaa agcacacttg cttttttgat agtaagagcg tacgatttaa tcacattgaa 54060
 50 gttagtccgc aaaggttttt gtcttttttt caggcaagca gctgatgaat gaatctctac 54120
 tacccttcac tttgtgactg tgattttcta aataaatggt ggagatttta acttacaatt 54180
 tattaatttc catcttgttt ctccaagtcc ctcttttaag gaaatttatg gaaatctttt 54240
 55 tccaatccat caagtggctt atttcttttt aacttttttc cttaagttca ggagtacacg 54300
 60
 65

ES 2 807 597 T3

tgcaggtttg ttgcataggc aacctggggt catgggagtt tgttgtacag gttatttcat 54360
 caccaggtta ttaagcctag taccattag ttatttttcc tgatcctctc cctcctccca 54420
 5 ccctccaccc tctgataggc cccggtgtgt gttgttcccc tctgtgtcca tatgtcctca 54480
 tcatttagct ccacttata agtgagaaca tgcagtattt ggttttctgt tcctatgtta 54540
 gtttgctatg gataatggcc tccagctcca tccatgtcca tgcaaaaaac atgatcttat 54600
 10 tctcttatat ggctgcatgt tattccatgg tgtatatata acacagtttt tttttatcca 54660
 gtctattatt ggtgggcatt taggttgatt ccatgtcttt gctattgtga ataggactgc 54720
 agtgaaaata tgtgtgcatg tgtctttata atagaataat ttttttttcc tttggtatat 54780
 15 acccagtagt ggggtgtctg ggttgaatag tatttctgtc ttgaggcttt tgaggaatcg 54840
 ctacactgtc ttccacaatg gttgaactaa tttacattcc caccaatagc atataagtgt 54900
 tcctttttct cgcacaacct actaacgtgt tattttttga ctttttaata atagccgtcc 54960
 20 tgactgggtg gagatgggat ctcatgtgg ttttgatttg catttctcta atgatcagtg 55020
 atgttgagct ttatttcata tgtttgttgg ccgcatgtat gtcttctttt gtaaagtgtc 55080
 25 tgttcatgtc ctttgcaccac tttttcaatg gggatgttt tttgtttgtt tgtttttcct 55140
 gtaaatthaa gatccttata gatgctggat actattgtca gatacataaa ttgcaaaatt 55200
 tttctcccat tctgtaggtt gtctgttttc tctgttgata gtttattttg ctatgaagaa 55260
 30 tgtcttttagt ttaattagat cccatttgtg aatttttctg atgaactgga tctgatataa 55320
 gcatatgttt aattttaact cccaggtcac actgtttttt tttgtttgtt ttgtttttgt 55380
 ttttgttttt gtttttgttt ttttgagat ggagtctcac gctgtcacca gtctggagtg 55440
 35 tggtgataca atcttggtc attgcaacct ccacattccg ggttcaagca attcttctgc 55500
 ctcagcctcc tgagtagctg ggactacagg cacacaccac catgcccagc taatttttgt 55560
 attttttagta aagatggggt ttcaccatgt tggccaggat ggtctctatc tcttgacttc 55620
 40 atgatctgcc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcttgagc caccacacct 55680
 ggccccaggt catactttta atcaaatga gaaaaaagat tgacttcaact ggagtgtcta 55740
 45 tgtcttgttt tatattcaag ttttaaatth atgttcttga gattattaca tcttgagtta 55800
 cttgataata ccacggttga aatccatgtt gttgaatcct tcaaccctt gaggactgag 55860
 aattcccttt aattatctgt ctgaatcatt aaatacttgt aaatcaagag ttcaatttag 55920
 50 aaatgttata cttgatacat tttttaaagc tggataaatt aacctattaa acaaaattat 55980
 ctcttcttca aaaaaaggc atcacttccc ccacaaatgt gtaatttagg aattgttttc 56040
 tattggagtg gttcacgctt atatatttta gttgctctaa tgcaaggtgt ttcttaaaaa 56100
 55 gtttaaggaa agtataactt tattttcatg tatgatagta aataatacaa tagggggtgc 56160
 60
 65

ES 2 807 597 T3

atttgtgcta tgcttgTTTT tGttccatt tcagtgtca attactgtag cttctaataa 56220
 ataaaattat cagttgctaa catttaaattc aaacagttcc acaagtggaa gtattgctta 56280
 5 tttgtgagag ttgtgTTTT ttaaacttaa ccttactgag gggttttaag gactgctaatt 56340
 tatagattgt actaagcaaa gtataaagta atagaagggt accaagttga ggctagaatt 56400
 caattagtgc caatacagtt aaaatggat cattaacaga acatcttcat ccaggacctt 56460
 10 tttttttttt tttttttttt ttttcagaca gggtttccact cctgttgccc agactgcggt 56520
 gcagtggcct gattgaggct cactgcagcc tcaacttccc aggetcaggt gatcctccca 56580
 cctcagcttc cagagtagct gagaccacag gggcatgccca ccaccctgg ctaatttttt 56640
 15 gtattttttg tagagacaggt gttttgccat gttgccaggt ctgttcgcaa actcctggcc 56700
 tcaagcaatc cacctgcctc ggcttcccaa agtctggaa ttatgggaat gagctgccac 56760
 acccagcccc tccggaatct ttagattacc aacttctgtc ttccaggttt ttatgtcctt 56820
 20 ggaaatttat gcatattttt agaggtaga cccatctca tcttcttctt aatccttgac 56880
 atatttgtaa cacagatata tatacaatta agtagttccc tgagttacaa atatacttaa 56940
 atatacttta acttattata gaagccttac aaaaactgtg gataaataac atataattat 57000
 25 cttagttaat gaataactga tgctgaaaat aatgtgaatg tcaaattagt tctctttttt 57060
 tctagccctc accttgaaa agcctgagcc tctgagatgt gagatgactg ctgtaaagtg 57120
 aagcagcgaa tttctagagg ctgggtcac gcttcaggtc ctctaaatcc taggtcgctt 57180
 30 cccactacta catactacc taaaaaatct gtaattcgca aatttatttt ttgatctttt 57240
 tcataactta ttaaattttt attgaacaaa tacaggaaac agttttaaat tactcattgc 57300
 tcttgaatac attggtgatt atttttcttc tctgaaattc tgttttctt aaaggcagtc 57360
 35 attttttggc ctcttctaaa tgacacttag tatttttagt aacatcataa cttcagtggc 57420
 cacagtgagc cctcattttg caacatagc ctacttttca tatctggctt gccttttatt 57480
 atttataatt taatgaaaag aaagtaccac tctttocata gttttgtaat agaattgctg 57540
 40 tcaacaaagt agtggatgca ctatgttata aagatttcat tgtgaaaaca tgaaatggct 57600
 gttactata catcaggcaa aataaaaaca ggaaatataa acatttctctg gaacagggca 57660
 45 gagtatgagt aataaggat caaatataat tggatacctg accaaatatt tttaaatgct 57720
 ttaagaaatg tcaactgaaa gactggagta cttggatttg tctcttattc ttattttgat 57780
 tcctaacact gtgcttgcca catggttagt aattaataaa tgtgtgatgg atgaataatg 57840
 50 attgtcattc aattagtgac taagagagtt ggaaagggtc atcaatttca aattggttcc 57900
 ttaagacat ttttacgtaa gatttgggag aaaagtaaaa gagcaccata tgattatgct 57960
 ttactaagag ctgcttccat tcctacattg accatgtgga ctcatatttg gcctatataa 58020
 55 ttacattaga ataacaaaag caccaaaagt tggaaaagga agtagtagta ggagagggtt 58080

60

65

ES 2 807 597 T3

ttaagctatg tatttactgg gaaaaaaagt catgttttct tttttaaaaa tgttctaaac 58140
 agtactgtaa tcacttgga attgaatgtg ctttgtgtca gacaaaggtc tttgtataca 58200
 5 atacattaca ttttgtatac caatacatta cattacacag aagggagtgc ctggctttgt 58260
 atacaataca ttacattttg tataccaata cattacatta cacagaaggg agtgctggc 58320
 tttgtataca atacattacg ttttgtatac caatacatta cattacacag aagggagtgc 58380
 10 ctggcttttg gaaacacatc tacctaaact cttaacatag cacaatgctg ccatacggta 58440
 ggtaatacca agacaaatca gggccgttat taacaacctt gaggaaatgt cttgggaaat 58500
 atttaataa tttttgttta attataataa ggaatctaca gcctctgtga agtcatccca 58560
 15 aactcttcga ggcaaattha gtctcctccc acccctgttt tttaatgttt ctaaaggatg 58620
 ttatgtataa tctattagaa aactggccaa gtgcagtggc tcatgcctgt aatcgcagca 58680
 ctttgggagg ccaaggcggg tagattacct gaggtcagga gtttgagacc agcctagcca 58740
 20 atatggcgaa accctctcta ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtagt ggcaagtgcc 58800
 tgtaatccca gctactcagg aggctgaggc aggagaatct cttgaacccg ggaggcgagg 58860
 25 ttgcagtgag ttgagttgc gtcactgcat tccagcctgg gcgacggagt gagactcctg 58920
 ctcaaaaaac aaaaacaaac caaaaaaaaa aaaaatatac acacacacac acacacacac 58980
 acacacacac acacatacat acatacatta gaaaactaat tacattgttt tcttaaaatg 59040
 30 ttttaagcat ctctcttct caaggacaag aatcttgaat ccttagtgca tatgaggtag 59100
 ttaatagata tttaaatgaa tagtgagcta ctattgccta aaaatattag acatcatgta 59160
 atatcaggcc tacagttgat agaaaaagta ttctcaacta agaataatth accaatggag 59220
 35 aaaactgtta gttttccctt ctttttcttt gctttataaa atttaaatga cattaagagt 59280
 tacgtttctt ggaaaattga aaagaatata tgtggcacia tgggctctgg gtataattgc 59340
 aggataatth gaaaagttha aagaatattt tcaataggta taagtttatt taggctctgt 59400
 40 gtctcctctt gagatgactt tagcagtata ttttccctg gaacaccatg cactctaggt 59460
 tttctaattt attggtttaa aatacatggc attttactac gtaaatattc tctgtatctg 59520
 taggtacagc acctctgtgt aactaagtt agtgtatgta tttttttaa attgccttag 59580
 45 ttttgctatt cactagatta ttttccaagg aacctactct tagatttatt aagcctacta 59640
 tatatatttt gttattaact aattctctta tttttaaaaa ttacttttcc tttctttgct 59700
 50 taaatttgct ttgttttctt aaattagtga tttggaatac ttaattgttt ttattttgct 59760
 ttgttttctt aataaaagag ttttaagact ctagtatac tatagctata gccaatgcat 59820
 tttgagaggt gcttacatat tacaattatt ttcagaaatt ccttatttca aagctttgct 59880
 55 ttctttgaac aaagagttat ttaggaaaag aaaggaataa aaatctcaac ttattctcca 59940

60

65

ES 2 807 597 T3

cttgactagc tttattattht gcagtattct gttttttact tghttctaata cttctttata 60000
 ttttgttgtg gaattatgtc acctaacaat attttcctta acttcttaat tttagcctgt 60060
 5 tttccaagtt aatcatttat ctgttgttc aatgaatacc taagaaaatt ttctttgtca 60120
 ggataaggca catgaggctc aagatttatt tctagaacag taagcaaate atttctgaaa 60180
 gtgtgttctt ctactattaa gtaacatgtt tatttttgtc ttttagttga agtccccccc 60240
 10 aaccaatag gtactattct gatttgttct cctattcaca cattcttgaa ggagagctga 60300
 tttatctgta cccacaaaat tataatataa ttttctcaga gtattcaaaa cattgtcttt 60360
 tttatttttc ttttttttga gtttttctact cttgttgcct aggctggagt gcaatggcag 60420
 15 gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc ggttcaaga gattctcctg cctcagcctc 60480
 ccgagtagct gggattatag gcatgcacca cctactctgg ctaatttttt tctattttta 60540
 gtagagacgg agtttctcca tghtggtcag gccggtctca aactcccaac ctcaggtgat 60600
 20 ccactgctt cagcctccta aagtctagg attacaggcg tgagccacca caccagccg 60660
 aaaacattat cttaatggag catttagaac gttatcactg acaaactttt ttctattgaa 60720
 aatactgctt aaaagatcag gtcatgcca cccacaacc cacacccttt gtatttctct 60780
 25 tttacttgtc ttggcctcta gttcagattt atagtttggg aatgtctgat tttctttgtt 60840
 agtgcttcag cccatctggt tggggaacag ctctatccca ctgggaacctc tccctttcct 60900
 catgagtgac gccagggtcc tgctgcccat aagcattctg tttgctgagt ttgtatatat 60960
 30 ttctttccc cagcttccgt gcctttggct gctttgtgat taagtaagac ataccatgt 61020
 ttctaaagc ctcttccgc tttagtcctt gatgctgggg accttttggg tgggaagaca 61080
 35 gcttcttat gtcagggtga gcctgtaca caggtatgta actcagacag tgacctactg 61140
 ttgagtttct gtttagtgtt tctttgtctc cctcaaatgg taaaaactg gagggcttca 61200
 actgcagctc acctttgtcc tghtagtttt gtctatcaca gcccatgcc tccaaataag 61260
 40 agatgatgga gcagtctgct tattttctgt agcactccac aactgacttt aaaagagggg 61320
 ctgggattgg gctcttagtg atgacttta atgtggattc atctgcattt tctctagaaa 61380
 ttctttaaac tctctgcctc tcagctggca ctattccatg gtattttagt gctaattggg 61440
 45 gatcttttct aatttttgtt tttctttgac tghttaaate atttactgga aagagggctt 61500
 agatatctgc tcatatgctc ctgctagtct acaagtcctc cagcctgatt ttgttcatga 61560
 acatgatgga aataagcttc ttaaagcct ttaatattgg atactgcttt caaggaatt 61620
 50 taaaatagca agcaggcttt caagaagaga gaataaatta tcagccagtc tcgcaagaac 61680
 aaaataagc caagtcatat aaaacaagtt tggagtaaac ttgtttttac atttcaaatt 61740
 cgagttgaac tcttcaagtg aagcttcaga gatataaaaa actttaactg ataaagattc 61800
 55 caaacattaa tatatggaaa tghtatgagct cactgaaaat tttacataaa ttttactaga 61860
 60
 65

ES 2 807 597 T3

agaggtgact gaccagttgc ttttataaga ttctcaaaaa gatctcaaat cttagggact 61920
 aatattgtaa gtatacgggg aaattaagac aaagatttac tatcttgtga gtttttagtt 61980
 5 tggataatga acttaatttc acaagaaatt gctttagcac aaacatgaaa accttaagca 62040
 tgagaactct ccttttgaag tacaaaggga gactaaagtg aataactcaa actggaaatg 62100
 tagaaaattg aatttgctat gatttgaagt cctttcagaa tagccaacag attttaaaca 62160
 10 agagttttat tgcatagttt ctttgggata tacattgaag gagaaaggag gagggagttt 62220
 taaaagacaa gtggaagcc ctttctgctt gttttggcta tggcttccat ttcagtgtct 62280
 gtatttaagg gatcataaaa ggaactggaa agactgggtca caatggcagc tctgtacctg 62340
 15 tatgatttcg gatgtgaaaa gagtttagcg atttccttgt taacctatac tgctgtggaa 62400
 gtcattcatt atgcagttag gcattagcag aacaataaaa gttcacagct ctaggaacca 62460
 aatttaactt tatcactctt ctgatttaga atattttcat atgctttcat atgcctaca 62520
 20 gacgataaga agatagaatc aatacttggg gattgatagg ttatttttta aaaggaaga 62580
 aagaattaaa catccatggt ttcttcttaa gtaactgggg ggatgatagt atccctcaca 62640
 25 ccaatgggga gtatagatga caggtttggg gtgaaagaca gtgaattcca ttttggataa 62700
 gttgaatttg aagtgcctat gggacataca ggtacagatg actaggagac aattgaaat 62760
 ccaaattgtg aactctgctg aagattagaa gtacagatct gagattaaat tgctacttga 62820
 30 gttcatggga ataaaaatagg tcattctgca aatggttatc tcaatatctt cctggccatc 62880
 tcttgggtca ccttgccaac ttttcattct ctttacaatc tctaaattct catgttttta 62940
 aggctctcat cttaggccaa cttatcttgg gtcaccttgc taacttttca ttctctttac 63000
 35 agtctctaaa tttgtgcttt taaggcccca ttctcaagct ggcttctctg ttttgggtggg 63060
 aactggtagc aaacattcat ttgtaacaa cccaatggc tagcattgag caggactccc 63120
 caacatactc ctctgaatta cattttgagt tatctgaagg atcaatatct caaactagga 63180
 40 aactgtagct ttctcattta ttttcatcat ctaattatct ttcttgccct taagtataag 63240
 ggatagagac ttgattgatt tttatgtaca acaagttaa aaatttaatt aggcgtcttt 63300
 gccatttaat cagtttatac ttcttgaatc ttttccagtc atcaaaaagt tgctgagcat 63360
 45 gcgcagcttt acttactagc ttatagcatg aagaagagta aaataggagt ggataaaggc 63420
 acagtgggga gtagtcagtg tttccaatta atctcaaagt ttaggattaa ttagcgtga 63480
 50 attctgttct tttgtgtctt cctgcttttt gacgtggtaa cctgccataa caaaaggaaa 63540
 cagcaggaaa cttggtacca attaaaacag tcttcttccc ccaaagaacg aactgtcagc 63600
 aaacaatctc aaattcaaag tgataagtgt tttagagtga aacaaggata aagagacaag 63660
 55 gctattaaat tttaacatct gctggaacac aaagcgcagc ccagtagaat taagtttggc 63720
 60
 65

ES 2 807 597 T3

atttaataag atacaatttg cacatcagaa atgaaataga tgcctcaagg catggtatat 63780
 atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat atatgtttga gcgaggggca 63840
 5 cttctagcaa aactgaatac actggtataa atgtctgctg gaaaattttt ttatccattc 63900
 acttttggtg tgtattccag ctgtgagtta ttcaaccagg ctactaagt ttgagctgga 63960
 ttaataacgt ttaaggtcac atctgattaa cagtatttga agtttgaatt tgttctaaga 64020
 10 tgactcaagc gcaataacat tttctatatc aaaatgaatt tccatccaaa tagggaggaa 64080
 atctgaaatt tcagttccag tgttgactga gatgctctgg atgagcctgg actcagagct 64140
 caccaacttt ggatctttat gttaagtagt cagtggggtt gacttctaga ctagagatca 64200
 15 aaatgttcta cacctcttga tataggtcag tggctgatgt aatgtgcttc caacaacttt 64260
 cttttaacta aaacagtaca tataccaagt tggtttgc caatgggaac aaaacagaaa 64320
 tctgacaaca gatttctcta attttttggtg tgtatgttct tgaatgggct aaaatacata 64380
 20 attttactct tccttggtga agatgctttt ataagaggac gtgtttaaga aaattaagaa 64440
 atgttgtagg tagccatgaa agaattattt taaacagaat tagtatagag gtgtgaagat 64500
 ctactgaagg gtgataagta agtgtggaag agatggtggt cagcattggg cttcagtatg 64560
 25 aataggtaga agatgagcaa ggcttagaga caagaagttc attcaatagg ctggtgcggt 64620
 tatccagcaa tgagatggtg acagcatgag ccatggtagt aaaagtaagg acatggataa 64680
 tttgtgggtt ctacagacaa taagaacata gaaccgatag gttatttttt aaacgggaag 64740
 30 aaagaattaa acatccatgg tttcttctta agtaactgcg tggatgatag taccctcac 64800
 actgatgggg aatgtagatg acaggtttgg agtgaaagaa tgaattccat tttgataag 64860
 tagagtttga agtgcctatg ggacatacag gtacagatga ctaggagacg attgaaaatc 64920
 35 caaattgtga actctgctga aggttagaag tatagatctg agattgaatt gctacttgag 64980
 ttcattggaa taaaataggt cattcagtaa attgttatct caatatcttc ctggccatct 65040
 40 cttgggtcac cttggtgact tttcattctc tttacaatgt caaaattctg gtgtttttaa 65100
 ggcccaatc tcaggctggc tttctcaact gtactcttac ttgggatgat cttatctagt 65160
 catggggcat taaataccat tggtaggta acacagttca caattttctc cagcttagac 65220
 45 cccttgctga tttctgact tgtacactca actgcctgcc taatatacc actttaatga 65280
 taatgtacat ctcaaactga gcttattcga aatagaagcc ttaatttttc tgtcagtcac 65340
 attgttccca tttaccatc ctaacaaata gcaccatcat caacctttta gctcaagaca 65400
 50 aaactctagg cattatcttg ctttcattcc tttcatgtac tttctcacat ctaatccatt 65460
 accaagttgt tctgtttctg ctttcaaat gtgtcctaaa tttatccatt tctctgccac 65520
 tgctattctc tagttcagga cattctatcc tttctctgtt attactgctg tctctaaact 65580
 55 tcatgtatct atgttttata cttttaattc attgtctata cagctaccag agtgatcttt 65640

60

65

ES 2 807 597 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

taaaggtcta aatcagttca tgtcactgct ttatatataa tgcacctatg gcttcccact 65700
 ggattttaat aataatctta acaactttact cctccatggc ctttacatac ttctagccgc 65760
 acctcaaaac actcctcttg ttcactgaga actaactaga ccagtttctc ttctcctcag 65820
 ctatatcatg ctaatttatg cttcagtgcc ttttgtactt ttgttccctc tagctgaatc 65880
 attcttccag gtcattctat cattggcttt ttcattcagt tcagatagat atcagcaaat 65940
 caagagagtc tttccttacc tgctctatct aaatagtcct gttttagtcc tctttatctc 66000
 atcactcaga tttatttccc tcatagcact catcagtctg aaattgtttg tttatttggc 66060
 tacttgtttg tctagataaa cttcactggt gaaggaatcc agactatctt gttcatccct 66120
 acatccctag aacctagaac aatatgttaa agataataa ataaatagat gaaagaatgt 66180
 tgaagagaag aggggccagt ccagcccct gaggtgacca gcatttaggg aataagccga 66240
 ggacagaggag ggccattaag aaggagcaat gagagataga ggaaaactaa gaacaaggtg 66300
 tccctaaagt gagagtgtcc taacacaggt ctaaagtaa ggatagttca gaagagggca 66360
 ctgcagctgg ctgaaagaga acaagaaagg ctgtaaggtg gaggtgaatt tttaatgag 66420
 ccgtgaaaga tagggaaatt ctgtatgaag gagtaaagtg aggcataagag gcatagaggc 66480
 agaagatgca tgcctgtttg gggaatagtc atcccatttg tctttcacat atctcattta 66540
 atacttctca tttaatcctt ttagtgtaa tgttgtcact agattaataa acaaaggctc 66600
 catcaggatc acacagtaaa cagaagaata tggatttaaa tggagatcta tctgactgca 66660
 aagactactt actgtaactt aagtcattga gattccttat ggccaccta tattcacct 66720
 gcatataaca gtatgccaat gtaggaatga ggcgtgaata agcagggtaa caatagaaac 66780
 atattctcac cttgattatt cttttgtag cttcaagga aattgagttt gaggataaag 66840
 taactcttcc catgtcagca ctttatctgt cctgaaacat gagaaattcc aatgttcaa 66900
 gccatgcagt ttttatctag tcagatggtt gagaagtcca ggttaccat agttgtaatg 66960
 aatacctcct ctttatcttc ttaatgttct gctttgcaa atgatctata aagattactc 67020
 agtgtacctt tcagattgag gtccagcaga ctttcagaac actacattta attacagaaa 67080
 cccaactaat aaaataataa gctcatgta gtttcaggtg ttgatttgtt tttaatgtag 67140
 tcaataatat ttacatataa tgactggcaa cttaacagag ttataataga ttattcacct 67200
 gtatttgctt ttatttggg gtatacacac atatatacat gccttaaac agagtaaaat 67260
 catttatgca tactaaatca aatttgagag tcccaaaatt ttcaaattgt gtatggctgg 67320
 tctatatttt ctaggactgt ctttctggt ttaaatgaaa ttaaaaattg aattaatgat 67380
 attagtctct tttaatttc tattttttc atgattaaaa aatattaatt tccagccagg 67440
 tgcggtagct cacgcctgta atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggt ggatcacctg 67500

ES 2 807 597 T3

aagtcaggag ttcaaaacca gcctggccaa catggtgaaa ccctgtctct actaaaaata 67560
 caaaaactag ccaggcatgg tggcacgtgc ctgtagtccc agatacttgg atggctgagg 67620
 5 caggagaatc acttgaaccc aggaggcgga ggttgcagtg agctgagatt gtgccactgc 67680
 actctagcct ggtcgacaga gtgagaatct gtctcagagg aaaaaaaaaa attaattttc 67740
 cccattcccc caccaccca ccaaagact ccattggagt tttattttac aaatgcatct 67800
 10 gctcatctac ttctttttaa gtgcataaac tagttttaca agcttgagtt taaatcttaa 67860
 ctctcaatt ctttttctga catagaaata tacaggtgca ttatgaaata gctaatagtg 67920
 actattttct agggctgtaa ctcaatattt ataagcataa tgatataacc tgctgaagtt 67980
 15 tgacacgtca gtatagttct tttgttattc taagtcataa aggcagaatt tggaaaaatt 68040
 cacagctttt caaatatgca gaagaggaaa aattgagagg aagcacta aaatttcttt 68100
 agccaatttt aatcaaattg agtttgaaac ttacaggatt atgcttcaaa gcttgtaatg 68160
 20 atcgtcaaaa gtagccttat tcaaatgac aactaattt ctaccaatc tgtattcttc 68220
 tcattgtaag atgttacata tacctatgct tgaccaaag gacttcctgc tattttaaga 68280
 tatttttctg tgttttaagt cttctacaa atttctcaa gcatttcctt ttacctagga 68340
 25 tgttcttctt tcaactgcaag tgaagacatt ctaaaaattc ctaaagcaca ctaccaaag 68400
 cccttcattt gtagccttat tcaaatgac aactaattt ctaccaatc tgtattcttc 68460
 tattttaact ctatgatctg cttctaaatt agataaaagc tctcagagag aactatgacc 68520
 30 aattgtcatt ctgtttccca tggcacctag tacagtactc tgctcacagg ctcaataagt 68580
 aatgagttga gctacgtttt ttaaggcag agtctcctc tgcgccccag ggtggagtac 68640
 agtggtgcaa tctctgctca ctgcaacctc tgctgctggg ttcaagtgat tctcctgtct 68700
 35 cagactcccg agtagctggg actataccac catgccacca tgcctggcta acttttagta 68760
 gaaacaaggt ttcacatgt tggccaggct ggtctccaac tccctggctc aagtgatcca 68820
 cctgccttgg cctcataaag tgctaggaca aaagttgcc attgtcatgt tacgatatat 68880
 40 attggttttt gtccatggtt tctggttcat agctccaata tcccttttta cagtcttttg 68940
 ttagaatgtg ggtgtgttg gacctgggg caggccttag aaaacagaat ctctcctgcc 69000
 45 ttcctttcac ttgtccccg agggagattt tttttttttt tttttttttt gagacaagac 69060
 ttcctgtgt caccaggct ggagtgcagt ggtgtgatca tagctcaccg cagcctcagc 69120
 ctctaggtt caagcaatcc tcccactca gcctccaag tacctgggac tacaggcaca 69180
 50 tgccaccaca cctggcattt tttttttttt tttttttttt gtagagaggt ttcgccatgt 69240
 tgcccagtct ggcctccagc tccctgggctc aagtgatcca cccaccttgg ctcaaaccac 69300
 cacaccaac cctgaggag attctaactc tccccacct tctgattttg agtcttaaaa 69360
 55 cccagagaa ggtcccacc tttgcaactg ggaaaggaat gctgatgatc atgaagcctc 69420

60

65

ES 2 807 597 T3

cataaaaact caggaggatt gagtctgggg agcttctgga tagctgaacc agtggagggt 69480
 cctggaaggt ggctcatcca gggaggactt agaagctccg tgcactttcc ttataacttca 69540
 5 ccctaagcat ctcttcatct gtatcctttg ataaaccagc aaatataagt aagtgtttct 69600
 tgagttatgt gagctgcttg accaaacgta ttgaacccaa agaggggtgtt gtgggaaccc 69660
 caactcgaag ctggttggtc agaagttctg gaggcctgga tttgtgactt gtgtctgtgg 69720
 10 caggagcatc ttgggaactg agcgtttaat ctacggggtc tgacactgtc tccgggaatt 69780
 aaattggag agacccagct agtgtctgct gcttgttatt ggggagaaac cctcacacat 69840
 ttggtcacia gagagaagtt ttctgttttg aatattgttg tgatgtgaga gcagaggaaa 69900
 15 aatgcatttt ggagaggttt tttcctacac agccataggg agtgataaga atatgatgct 69960
 tttttccaga aaatgctaca tgagaccttt ttataaaatc taattttctt caactgagta 70020
 gcatttaaac taaaaagaat aggttatttc agtgtctctc tgtaataaca tcttacaatc 70080
 20 acttgtcaga ccatgaaata atgttctaga aatcagtgga aagagctttt taaactttgt 70140
 gacatttgac ttatatattat taccaaaaag cctgaattat tattcagcac attataattt 70200
 25 tatttaaaat ttaaattaga gatgaaatac ttgtaaagt ttataagatt ggtagctgtg 70260
 tgggcttcca gagttagaaa tgcctctgag aaaagattta gagttttgaa agtattttga 70320
 aaaaagaaac agaaaggaat acaacatttt tcccagcact gcttcaataa tgcagtcttc 70380
 30 agcatcatct caaagcaata actgcagtac agatgagatc agccagtttt tttttcccc 70440
 ttatctgcag tgattttacc atctcttcat gctacatctt accacaaaga gaacattgaa 70500
 acatgggaaa gagtttgctt tgatttcaac cagaatgcca actcatttct ggggttctaa 70560
 35 accataacct ttttagcag agcagtgtag aatttttata cgataccata aatggtcggc 70620
 ctgagtaaca ttttaactgt aagtcaatac ctttgaagag acatgtctga caactcagag 70680
 ttctattttc tccatgtgtg actaaagtac ctttctatt aagagatcaa ccaccatttc 70740
 40 cttctactct ttgttctccc cttaaataaa gtttaattcag cttcaaaata ttttatgatc 70800
 ttgattacta actgtgggtc tttagaagac aatgtaaac atttccatgc tgtgaatatt 70860
 agagctagta tacttggagt ttggctagta tttctggggg aggtagaaga ggagacatag 70920
 45 agtaciaaat agtattttta aagccacgct gactaaaaca aaaggaatgt tttatacatg 70980
 tttatttcat agtacttctt tgaacaggt cggggggagg agagttaaaa tattgctttg 71040
 50 aattttaatc aaagttcttt catggaattg ttggtgcttc tggtataaac agttctataa 71100
 tctttgtgag ttaatctgaa atgctctttt tcttcatcgt aattcagtgc ttgtctaac 71160
 tggtgactt atttatggt attatgttta taagatggca actaaatca gattttttat 71220
 55 actcctaaaa gatggatagc atagagggga aagggggtaa gctacaactt ttaggttgtt 71280
 60
 65

ES 2 807 597 T3

ggtgatattt gaagtgttta ttgcttctga tttacattta tatattatat tcaaataaa 71340
 actttaaaag taatgatttg ccacaggta aagcagaaca tttatatgat atttcctaga 71400
 5 tgttttcctc tacaatcctg tttttgttct atgaaaaatg ccataaactt ggatcattca 71460
 ctaattaatt tgaagctgtt ttcaacaaa aagctaattc atcttttagc ggatttagtt 71520
 ataatcgtga taacagatgt atagctaagt ctgttggaca aactgttggc cacatcaatc 71580
 10 ttaaatgcat catacagcgt gatgtgaatt tatgatattt cctaggtaat gttaaggtta 71640
 tatggaaatt tctttgcagg tagttaagtc ttattttgaa ttcaaatggt attttcaata 71700
 catacgtgga agtgtatttt ttgtttgtcc taaatgttta gattttttga gtttacaatt 71760
 15 tttttgtgtg ttctttcttt gttcttgccc ctccctgcat tctctatgaa gatacatgtc 71820
 agcactatgc aacactaaaa taacaatcaa ccaaattata tcctatgaac agacctttct 71880
 cttcatttca aaggcataac ttggatggtc tgtttagctc atggtgaaaa aaaaaagtta 71940
 20 tgattttgta tttgggcaa gtacaggga agagcgtgaa tcattagaac agcaataaa 72000
 ctggaagaag atagtttagt ttttacaagt taaatttgaa gctaaagcaa aacttgcata 72060
 ggtatgtgtc ctttgctctt gaaaatgaac tcagaactct acatctgagt ggttttatga 72120
 25 atttatactc tcctagtcca caggttctca tcagtgcctc aagatctatg cacagattaa 72180
 aattacataa gatatcatat actacatctg aattagggtt ttccaaagta tgctattcca 72240
 tggaaatact gtttattcag ggtgctccat aaacaatgat cctgtgtttc attatgtcca 72300
 30 ggaaatgcca cacagcacct ttccagacat cctatcatca tattaagac tttgaggcca 72360
 tgcattaaag aaagttttaa attagaaaaa aaataagttt tcttgcttga gcacagaact 72420
 ttattttttc tcaggctggt tctccttttt taaaattaca cgttaatatc ccaaagaacc 72480
 35 agtcccatag atagatatca catatgataa gaatctgttt caatgggtgtt ggtgtacatg 72540
 tgtgttcagg tacctacaca ttaggacaca tctctagttt attaatactg cacttataaa 72600
 40 gagacatggt agagacatca agaagacatc attttaggtt ggacaccatt gcctaggacc 72660
 tgcttcttaa tgtcaaaaat tcagaaacc ctttttatct ctcccgcaga gttgactoga 72720
 gtgaaggaaa ttgagttggt ttaattaaac tcacatgaga ttgatgttta acaaaaattg 72780
 45 taagtttatc aattaataat caagaattct gatttttaat tttcaaaata ttatttatgt 72840
 ccaactgtcca ggttacttgc ttaagggca cccagtgatt cttgaagatg aagagtctta 72900
 ggaatattta ttttctagac ctcaatgaag aaagcttttt aatcatcctg ccccatagaa 72960
 50 gaatttatgt tcctagtgat gtgatcatat tggccaatcc agtgtttctt ttccaaggac 73020
 agtactgata aggagcacca aatctacctc tttgtcctga acagatcatc tccatctatt 73080
 catagtttgg ctcaagaagt ggacaaggct gcattttata tctacttctt cctcatgtcg 73140
 55 gctatgccat gccgtttcgt tcttttagct tgtttactta tgtgtaaaat gaggtaaaaa 73200
 60
 65

ES 2 807 597 T3

ttacaccctt caaaccgaaa gtggtcttcg tgatgagtta ttttaattgaa gccccagtag 73260
 atatttatca ttgccagttt tagagaatca tagcatttta gaacacaaga tgaccttaga 73320
 5 tgtaatcatg ttcattcccc tcgtattata aatttttaaa aattgagatg tgggggtggtt 73380
 gtgacttgct cacaaaccca catttagaac caaaactcag cattcttggt ctgactgtgt 73440
 ctatgtcctg taggtatatg tcttgtcttc tcagttaaat aattaaagat tcttaaagat 73500
 10 agagaccata ttttatgcaa cttctggatc ccataaatta tgtttccaga agaacctttt 73560
 gtaatgaaaa aatatatata atgtctatat tataatatata gtctattact attttgataa 73620
 tctaaaacat gctatataat tttaggcgat cttaacctat ttatcagagc ttttcagatc 73680
 15 aaagaaaatt agagtaatct tcatcatgta tgggaacatt gatgtatttt tctgatgaac 73740
 acatggttat atgatactct tttaaagcat ctgtattact ctttcttctg atagactggt 73800
 tattttgttt atgttatgaa ataatggttg cagcttttca ttagaactga tacatattga 73860
 20 aatttcttaa attgatagct catggatgtg cagttggttt aatggcatct ccattattaa 73920
 tctttaagaa gatcttcac tcactctcaa aaataaccgt aatatacctac aaattaacta 73980
 25 aaacatgatc attgctagtt gttccaaaat aggaagaata aaaatgacca gattggtatg 74040
 gtaaccagtt gattaagact agatcaatag gaaaaagaa ttattcaagt ctgtacaaaa 74100
 cttctccaaa acatagatgg catgcctttt gaggcaatgg tagggaacaa aatatttttg 74160
 30 agaaggagca gattttaggg atacagtaca gtacataatt gccaaaatgc ttgtgttaca 74220
 aggattcctg gtacagagtt tttaaataaa atgctaggta tgcctatggtt gtttcacatt 74280
 aatattgtag agtcccctgg ggatgtgaca atttagttga ccaactctaa tatagttaat 74340
 35 ttctaccttt tgatagcttt gtggggtttt gtttgtttgt tttttgtttt gccattcttg 74400
 attttagggc tgaagatatg agacaatgta tcaaacagta aagaattatg cattgattaa 74460
 gatcatcttg gtgaattaga tgtttattat ataactogac ttttaagactt tgttcagatc 74520
 40 tcactatctt aatgagattt accctcatta tatagtattt aatagggcaa ccaactccccg 74580
 atactcttga ttcctcgta gctgccctat tatttctttg tttttccctt agcaactcaac 74640
 attttcttac cacaccacat aatttacttt cttattgtgt ttattgtttt tctcctcatt 74700
 45 agaatatcag gtccaagaag acaggagtat ttatctcttt tgttcagtgg tgtgttactg 74760
 gtgactacta gagtgcctga cacatagaat atgttcaata aatattcgtt gcatgaaaga 74820
 50 atgaatacct tgacagatta tttttataac tctaccagtg tcattatata actacactga 74880
 atgattatga gccctcctag aaattacata aagttcttat atattattag aaccctttg 74940
 ttggccttat gtaatggttc tattggaaaa atcatacctc cgtatataaa aatgaaagta 75000
 55 ttttttttct acaattgccc ctcatatata ctattatagt ctcttccacc ccattcagcc 75060
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5 attaatgtct tcttgaccag gtaacataat ttttacagca ctttttggtt attagaacaa 75120
 ttttatttgt ctttcaaact cagtctatt cattttaaaa ctccaactc aagcctgagt 75180
 cagtgttctt ctcccagcac aaacttaaac actggtcca acccttggag ttgaaagtag 75240
 gggagcctca ctctgatac ctcccctccc cctctaccgt gagcaccagt gcctaggaga 75300
 ttgggcagga ctgaggaagg atgaaaagga gctcagggct ccttaagcac ctgaacaaga 75360
 10 ctggaggact ttggatgttg ctatcttctt gcctggcatt gactggctat tggacgcct 75420
 ctgtgaggca ggcatccgaa tactggcttt cttgacatat atggagcgtt ctttagagag 75480
 gcctacaagg gctctcactg cacagtacc tgataggaga gatctgtcct tatttcttct 75540
 15 atcacatag ctacttcagc tttgctgct gagtccacc cacagtctct ttctgctggg 75600
 gcaccttgc cctggacaga ttcttagagc atgaccaagc ctaaacaact tctgcaattt 75660
 ttctaagtac acttttattt aattgaaagt ttcaagcatt ggataatata aatgtatcct 75720
 20 agacagtgtt ccagtaagga caaccagctc acaattatcc attctaataa tgggagtcaa 75780
 ctgaaataga aaaatataga tttttaaaat aatttatgag aaacaaatat ttgtgacaca 75840
 gtacatttct aattatgttt atctttatta ttattattat cgtttccttc agtacacact 75900
 25 agtttggaga gacttggaga aaggccagga ataagccaa attcaaaaaa caattccagg 75960
 attaacagat aagtggataa tagagaattg acaaagatc atgctcattt taccaataag 76020
 aaactggttg gtaacttgg gttgcaact gaaagcagat ttatactaaa ctggcaggtg 76080
 30 tctccagatc ttaaagcag atctctatct ctgagttaat ctgcctctca tcttcaatgg 76140
 cattcctctg aatttttctc cctcaaataa tctatatatt attaaatttt gtttatactg 76200
 ccattttaag aaacagattt taaaacttta aacatgggaa ttaaataaggc cctactgagg 76260
 35 attatgaaaa acctgacaaa acctcctatg cacatgattt agattaggag cagtgcacac 76320
 gctgtatgtg tatgtgcagc tacttgtcca ataacacct tttcagaaat ggaggaactt 76380
 40 tctctgagga ctttgacata tttgtgtgtt cagcagtcct ttttctttt ttttattttt 76440
 tattttttta ttattatact ttaagtttta gggtaocatg gcacaatgtg caggttagtt 76500
 acatatgtat acatgtgcca tgctggtgcg ctgcaccac taactcgtca tctagcatta 76560
 45 ggtgtatctc ccaatgctat ccctccccg tccccacc ccacaacagt cccagagtg 76620
 tgatgttccc ctctctgtgt ccatgtgttc tcatgttca attcccacct atgagtgaga 76680
 atatgcggtg tttggttttt tgttctgtg atagtttact gagaatgatg attccaatt 76740
 50 tcatccatgt cctacaaaag gacatgaact catcattttt tatggctgca tagtattcca 76800
 tgggtatata gtgccacatt ttcttaatcc agtctatcat tgttggacat tagggttgg 76860
 tccaagtctt tgctattgtg aatagtccg caataaacat acgtgtgcat gtgtctttat 76920
 55 agcagcatga tttatagtcc tttgggtata aaccagtaa tgggatggct cagtcaaatg 76980

 60

 65

ES 2 807 597 T3

gtatttctag ttctagatcc ctgaggaatc gccacactga cttccacaat ggttgaacta 77040
 gtttacagtc ccaccaacag cgtaaaagtg ttcctatttc tccacatcct ctccagcact 77100
 5 tgttgtgtcc tcacttttta atgatcgcca ttctaactgg tgtgagatga tatctcattg 77160
 tggttttgat tttcatttct ctgatggcca gtgatggatga gcattttttc atgtgtcttt 77220
 tggctgcata aatgtcttct tttgagaagt gtctgttcat gtgcttcgcc cactttttga 77280
 10 tgggattggt tgtttttttc ttgtaaattt gtttgagttc tttgtagatt ctggatatta 77340
 gccctttgtc agatgagtag gttgcgaaaa tttctcgcca ttttgtgggt tgcctgttca 77400
 ctctgatggt agttcctttt gctgtgcaga agctctttag ttttaattaga tcccatttgt 77460
 15 caattttggc ttttgttggc attgcttttg gtgtttttaga catgaagtcc ttgcccgctg 77520
 ctatgtcgtg aatggtggtg cctaggtttt cttctagggg ttttatgggt ttaggtctaa 77580
 cgtttaagtc tttaatccat cttgaattga tttttgtata aggtgtaagg aagggatcca 77640
 20 gtttcagctt tccacatatg gctagccagt tttcccagca ccatttatta aatagggat 77700
 cctttcccca tttcttgttt ttctcaggtt tgtcaaagat cagatagttg tagatatgtg 77760
 25 gccttatttc tgagggctct gttctgttcc attgatctat atctctgttt tggtagcagc 77820
 accaggacca tgctcagcag tcctttttca agagatgtga agtacatctt cacagatfff 77880
 taaatattta gatagaaagt tcttacagaa tgagaaataa aaagttagct ttgccttaa 77940
 30 aatattaatt caccttata tctccatact taatccatat aggaaacatt atattccagg 78000
 tctaacatgt ggcttgctta cattaatttt gctgttgaaa aatatatggt ttggattatg 78060
 tttttaaaat tttagcttta atatttaa ataaataat gttaacttta aattaacgaa 78120
 35 gaatagtttt taattttata agaaatgcc tataaaaaac actttcttta cctcaagagt 78180
 gagacttggc aaccatacca atattacata gtaattttaa agtcaaacga aatggagaga 78240
 acttaataga tacagaagat aagaatttaa actaacatct tgctcgggat ttagaacac 78300
 40 tatacagagg gaaatttagt agacaataat gaagtccata gcattgcaca catcttgaaa 78360
 taagtgtata attgacacaa gctatgtccc atgttgatag gaagaatcca aaatagtttt 78420
 ggagaataat gccatctatg caggaggtgt ggccatatac atcatcttta ctcagtgttt 78480
 45 ttcatgtcaa taaatattta attcctaaca ctctgaatta ctaatagagg tgaagcctgt 78540
 cagtggaagt gacagagaga tacacagtga ttcccgttaag tttgatcctg aaacacagtg 78600
 50 ccttttagcag atatagttcc cataagcaag cagtctgaag tatttaccct cagtaatctg 78660
 aatgtataaa taacacaggat tcatgatggt agagtaattt atatatactt gtagtattag 78720
 gacatgcaaa acttatttta tggaaaaaa taatttacta ccttatagta tggcaactat 78780
 55 acaaatctat aaattgactc ttttgtcccc ttgaaaaaaa gctgacataa aatttaaagt 78840
 60
 65

ES 2 807 597 T3

atgtgtatTTt tttcttagag caataaaaga tataccccca cctagaaaag caataaacca 78900
 aaaaataaaa caaaaacaaa atcaagccct cttcacaaat ttgagcatat ctacagcttt 78960
 5 atgtggtgag agatacagct accattcttg agtaatccga agagtcaaat ggtatggagc 79020
 aaaattacag tcctaaatgc atattggtga aatgagatgc tgatccattt gcacactaat 79080
 gtgctatTTt taagtcatgc atcatagcat cttcaaagag gcctgtcata attatgatgg 79140
 10 attagactgc agagtcagtc ctagatgcag taattgTTt acagatgctg ccaatgCGac 79200
 tagaatttat aataaattat tttcagagag gCGggagaag gaacaaaatc aaaggaaaac 79260
 tgctgtggct aaaacctgTT ttggtcttag gaaacccaaa tgttagctag tagtcaaag 79320
 15 gccagtatTT tcaactgaga taaacatgct tcattaatac atgcctctga catagaagat 79380
 aaaggTTaac ataattgaca tatcagccag tctctctctc tctctctctc tctctctctc 79440
 tctctctctc tctgtctcgt agcttatgaa aatttattct ggggcattag ctgaaattat 79500
 20 tgagtggcca tataattgTT gcatgTTtct atttatgTTa aattgctggt ttataatttg 79560
 acctttagaa tttctgaaaa aaatggtggt atttatagta aatagaaata ttctttttgg 79620
 ttctttggaa gcccatgcat tacaagaac attagattat tggaataaaa ggatagacat 79680
 25 acataatatg actagtggga tctaaattat aacctTTta aattgtaatt taattagtct 79740
 gtcatttagg caaatgataa tttctaaaac tgcctTTtta gacttaaaaa aataccaaag 79800
 ttcttataac tttagcatta tgTTTTgttc attcttaaag tTTaattcac tttgttgct 79860
 30 ttttgTtaa cctatgaaga aatctcatgc tgcaccatat agtaaaaaat cgtgtgtgtg 79920
 tgtgtgtgtg tgtgtgatt gaataatgag ctatgtgTTa tattttgata agcaaagata 79980
 35 agtttatagt gaagcagata aacatgccat gtattttct aggttaaggg ttcaataatc 80040
 agaagagctt ctacaactca tttgccttct cactagtttt tttgaaattg cgctctatga 80100
 gttttttatg tgggtttctc tgtacttgct gactactgat gcacatttct ccttaggtca 80160
 40 ctggttctcc tccctcagca atgttgtagg tagctttgat gaacattcgt tgtcagcctt 80220
 ttacctttga cttagtgttt ttctctcata ctacggcaag aagaaatgaa gTTaaatTTt 80280
 acaagagtga cttgggtggc tgatatgcc acattgacag ggacaagagc tctagtcttc 80340
 45 ccctctcctg tattcccatg gcacttcagt agtctcattg cctcaacata accacagttc 80400
 agggcagtag aggatgTTt catctttgtg ttagctccat gccatggcaa ctgcactgag 80460
 tgaggattca actcagtgca gcaggactga aaaaataaat gaactaatgt gtcttgagct 80520
 50 ccaattctct gagtgcatt atcaggggag attcataaat catcctcaa tattctagag 80580
 aaaaatcatc agcagtccag cattgcaaag ataatctggg aaggtggcaa agaagggatc 80640
 agaataactc tgtggcagct tcaaattcca tgcctaaaa gTTtacgTTt tcttttttat 80700
 55 tctatcccaa accacataaa gaaatgattt gttggcaaaa gacatgcaaa atgcccttaa 80760
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	tcacottaat aattacagac ctacagatac gtagccaaaa tacttgtttt ttaatcctaa	80820
	acottaaaaa aaaagcttaa attggtggct aaatgtgaat ttaataacaa aacttactcc	80880
5	tttaattatg cacttgctct agtattgtgt ggtgggaaga gcttagaga gctgccagag	80940
	tgcttaggcc tagtccctgt gggagcctct gttttggtgc ttcacatgg gcagattcct	81000
	cagttttcac atctttaaaa tgagaaaatg gtactagatc cttgctgcta ctctgaaatg	81060
10	ttatacatt gttaggacca ttgttacata ttattactta tatttgagtg tcaccttaga	81120
	atctcttagc cgtgtgatat ggtttggttg ttggctcctc taaatctcct gttgaaatat	81180
	aatccccagt gttggaggtg ggggcctggt gggaaagtgt tggattattg gggcagatcc	81240
15	ctcatggcat ggtgctgtcc tcctgatagt gagttctcaa gagatctggt taaggggtg	81300
	tggcacgtcc ccctccctgt ctccctccct ccctctctcc ttccctccct ctgtccttcc	81360
	ctccctcttc ctccctcttc ctctctcttt ttctcccact ccagccatgt tagatgcctg	81420
20	ctcccctttt gctttctgcc atgattataa gttttgtaag gcctcaccca aagcagatgc	81480
	cagtgccttg cctcctatac agcctgcaga accatgagcc aattaaacct attttcttat	81540
25	aaattaccca gacagctatt tctttatagc aactcaaaaa cagcctaaca tacctttcaa	81600
	aaggttaaaa tgctatcttag tcattccaga agcaagatct ctttgtccag aattctggaa	81660
	ataaagatgc caaaataata tggcatgtat ttgatctcag ggaattttca ttttttcaaa	81720
30	aggaggaaaa aagagtaata taatTTTTta atatTTTggt agctctaaca gtgcttagaa	81780
	ccagttctca agagcacatt gtgaaacttt caggaattgc atgagctgta ggttgataac	81840
	atgatgccag ctataaccca taagagcacc tcctgaggaa tatgttaaaa actgtattca	81900
35	ttcttaaatt ttaactaaat gcaatgagtg aagtattgac atcatgaaa tcacccctgg	81960
	gtaaacaatt agtcactcca ggttttccca aaggttcttc tgtctctggt cttgtatata	82020
40	aacttcgtaa ccagtttaac aaccocaaaa aaggccttaa ttttgattgg ccagcatcct	82080
	cttaggaaag acattgccat cctcttgtaa agttgcttct cattctaaaa taagaattgt	82140
	ttccatctag ggaatgattt ttataggtag aatcttattt ggcattgact cttttgcata	82200
45	cagtgaatta caatgtgtag accttcaata gcaagggtgt tgaatattta gttgcacaat	82260
	agagcagtat cttaatatg tataccatat taatTTTgtg ttctctggtg taagaaaaaa	82320
	tagaaggatg tttaatttca actaaaaaat caatcatgat aattcaaaat atttctgatg	82380
50	agtcatttat aagagcagat atgaattaaa attatatttt tgttcttagt ctctgagaag	82440
	caaaaatcac acaataatc tccatagcaa aaatttatat ttatctgaaa aacagtttaa	82500
	ctttgaaaaa cttttctttg caatcattta aattcataaa aaaaattcat taactctact	82560
55	ttcactgaat agcaggtgaa tagcaggcca atatctacaa aaattcatct ttgaagattt	82620
60		
65		

ES 2 807 597 T3

ttttatctta cgcaaaaatt attgacttca tgtagacttt ttatgcaagc ttgaaaacac 82680
 tgtgtaaagc accccataaa aactacagca tgaaagcttt ttcagtattt ctacaatgag 82740
 5 caaatgcat aggtctcatt tccttctctt ttattaagca aaataaactt ttatcaacat 82800
 cagtatgcaa gcactaagag cttgaaagag tactgtgcaa gtgggttact ggatcataat 82860
 attccagggt atgtatataa aaagtgtgat ttagcacata ttaaagtaaa agaaaatatt 82920
 10 gcatttttct ccttctaaaa tggcagttta ttagtttaaa tttcctgaaa taagatttaa 82980
 agaccaataa caaattttcc tcattctaac atataacttt cctgcccttc ttgtgaaaaa 83040
 gttaacatt aaacttttca cacaaatggt tgtataaagg acttgcctgc acagacaaaa 83100
 15 tagttctgta taatgtttaa aaatggccat tgtgtttaa actccatatt gaaatacatt 83160
 tcttttttag tcaccttcat ttcttagtag ctattattat actcaaagga tttgcccttg 83220
 acactttaa gaatgtccaa aattatgtgg aatggattat aataaaagat aatatattaa 83280
 20 atgcttaaaa tattttatac cttagaaagt agaaaaacat gtattatgta cagatcctac 83340
 aaattttata taatttatca taaatgtaca catgtatata catgtaaata ctttttgatt 83400
 gctctgtata tgaattgtg ttttacagtt accaaaagaa aagtgccttt ttttgtagt 83460
 25 atctggacag gtaattgact ttcttctgc aggatttatt tagatttatg tctatgctcc 83520
 ttaatttttg aaaagtgata gtgtcctgat tttggagaag cctctcatat caaagactac 83580
 aaatcaattt tcatgatttt aaaacctaaa gtttctttat taggtgttat tgatgattaa 83640
 30 aagccattgt ctcacccaaa ttttctactt gttcaataga aacataatgt aagccacatg 83700
 gaattttaca ttttctagta ctcacattaa aacaagtga aaagaaacaa attgatgata 83760
 cgtttgattt aocccaatac atttaaaata gttcaacatg tattaatat tttttgagta 83820
 35 tttttgtgtt tttttaacac taaatctttg aaatccaaac taaatgtttt catagatacc 83880
 acatctcaat ttggactaga cacattttaa gggctcaata gctatatgtg actagtcact 83940
 40 gttggatgat gtatatctag accatctctt aatgtatgga aggaagtaaa tctagcagaa 84000
 ataaaaacat cactttgttt tctttgtcca atatgagtta taactttatt tttttgagac 84060
 agagtctcgc tctgttgcca ggctggagtg cagtggcgcg atctcggctc actgcaacct 84120
 45 ccgcctcctg ggttcaaatg attctcctgc ctcagcctcc caagtaactg ggactacagg 84180
 catgcgccac catgccagc tactttttgt attttagta gtggcgggtg ttgaccacgt 84240
 tggccaagat ggtctcgatc tcttgacctc gtgatctgcc tgcctcagcc tcccaaagtg 84300
 50 ctgggactac aggcgtgagc caccgtgcct ggccttttat tttatttatt aagtaataca 84360
 catgcttgga agttatttaa aaaaaaaaaa aaggaatagt taaaagtaat cccctccca 84420
 gtgcttttct ccagctgcc cattcctttt cctggaggca aattattatg gccagttcat 84480
 55 tatatattct ccagagatga ttttttttta ttttaaaaag gtataggttg tagcattctt 84540

60

65

ES 2 807 597 T3

atataaactg ttgtgtagct tcctttattc catttaatta ctgggagata cttccatctg 84600
 aaaatataga gatactaatt ttaatagcta catggtatta tattgtgtgg ctgtaccata 84660
 5 aattatthaa cataaccott attgatgtag gttgtttcta accttttatt actgcaaaag 84720
 attgtgccta catcattthaa tgtatatatg agcatatttg tcagatatat atatatatat 84780
 tttttgagac agtgtctcac tctgtcaccg aggctggagt gcagcatcac aatctcacct 84840
 10 cactgcagtg tccacctcct gggttcaggt gattcttctt cctcagcctc ccaagtaact 84900
 gggattacag gtgcctacca ccatgccctg ctaatthttg tatctthttta ggagagacgg 84960
 gatttcacca tgttggccag gttggtctag aactcctggc ctcaggtgat ccactggcct 85020
 15 tagctthcca aagtgtggg atttataggcg tgagctacca caccagcct gtcagataaa 85080
 ttctthaaag ggtcaaggaa agtgtthctg aaatthtata catattgcca aattgtcatc 85140
 ctacatgata thtgtggcag thttgactct caaaagccac atgagagagt atctgthttc 85200
 20 ccacatgctt gccaaacata gtatagtatc aagcttactg atctthcacta attggagaag 85260
 agaaaaaac tgtacctgtg tgcagthttta atthtgcattt cthttthtga gcaatagtag 85320
 25 atatcttctt aaatactthaa gagccattca catttcattt tctatgaact gtccatgtcc 85380
 ctgttccatt thtttagtag tggthattca thttatthtga ggcgtcctat atgttaagaa 85440
 aagthttata caactthtthaa ctctthtttac atgtthattt tggcacatat aaatthtagc 85500
 30 aaactthtccc atctthttatg acttctagat thtgtthtccac aaaaaagag cttagccagt 85560
 cattagattt thtttaagtht tctcagattg thtttaactt ttgggggggt thttattcct 85620
 gtattcaaat attaaattca tctagaattt atctthaaagt gtaagggaat gatcccactt 85680
 35 tatcatttht tccaggagatt acccagttgt tctaatatca agtatgtctt tgaaatccca 85740
 tccttatctt gtagcatatt tctgtggtht gggcttattt ttgaacattc tgtthttattc 85800
 cattgatcat attaatatta tatgtgcaaa cacaactat thttaagtata gtagctthtgt 85860
 40 tgcthttthaa tatctthtthaa thttggctact aggccccata caattcttht tccagaatatt 85920
 cctggctacc caatttgtht atthtttccaa atgaactthg gagtcaactt ccttaattcc 85980
 45 tcaaaatatt ctgcaagtac thtttagtaag agtatatthaa gtgaataatt tgacaactat 86040
 ctaagaacat attatagctt thcccttgtt thgtthttgt acttatatat tagtatagtt 86100
 thaaagttat attaaaatag gtctthccaca thttthaaac thattcctag tgtattaatt 86160
 50 tcttctatta taactacagt atthttattcc agthaaactt ctgactggth gatgctctta 86220
 thaatcaagg ctataaattt thctthcagct actthtctga atthctcaca actgthacca 86280
 thttthtactt gattctctag gthgaccagt atataatctt thtatctgta aacaataact 86340
 55 thagcgtthg thtthcaacatc tatattctta thctattthca thttthctthg thtatcaagaa 86400
 60
 65

ES 2 807 597 T3

atagctgttt taatagagtt gtttttcgcc caaaaagaaa atagcttttc tttttctact 86460
 tataatcttta aaataaatgt aatgagaaaag actgtgggaa aataaagcag acaccttata 86520
 5 caatggatta attttttttag tgccatttct tctggctttc tctattattg ggactctgaa 86580
 atcttcgtta gtactactct caaaaatggt cgaatgaatg caatcagatt caagggatca 86640
 agtgcaggtt ataataggtga attgcatgcc ttggggggtt ggtgtacaga ctattttgtc 86700
 10 acccaggtaa taagcgtagt acttaatagg tagttttttg atcctctccc ttctcccac 86760
 ctcaaagtat ccttgctgtc tgttgttccc cctctttgtg tccatgtgtt cttgctgttt 86820
 agctgccact taagagaaca tgtggtattt ttctgttccct ttgttagttt gtttaggata 86880
 15 atggcctcca gctccatcca tgttgctgca cagaacacga ttttgtgttt ctttatggct 86940
 gtgtagtatt ccattggtga tatgtaacac tttctttatc cagtctacta cttacggaca 87000
 tttaggttga ttccatgtct tccgtatcat taatagtgtc gtgatgaaca tacgtgtgca 87060
 20 atatgccttt atggtagaat gatttatatc cctttgggta atatgcogaa taatgggatt 87120
 gctcggtcag atggcaattc taagtcctct gaaattaccg cactgctttc cacaacagct 87180
 gaactagttt acattcccac aagcaataag gggataagtg ttcccttttc tctgcaggaa 87240
 25 tgattaattc ttttagagag tcaaagatgg aatcctaggg aagatgatat ctgaggcagg 87300
 ttttagagtca ttgggcaaat aaggggatta agaaggcatt ctaggcagac agaaaaccaa 87360
 aggcattgaag ctctgaaaca gcttactatg tttggatatt tataagctgt tgttattggt 87420
 30 ggagtataaa ctgtaagaga gaggtaggag acagaaaaaa cagcctgtat gcggggggaa 87480
 gaaaacattt aaacagaaat tctcaaaaaga tttgggcagc cagcccctct agagaaaaac 87540
 atagaatcac ctgaaaggg tttttcataa agtacacttt tcatcaccct tattctgtca 87600
 35 cctggaatat tgataacact gaagggagtg tgccttatct ctcaggtgta tttggatgaa 87660
 atagtttgag aaccatgcag gcaagtttaa gccagtgtgt taaagagaat atgacatcag 87720
 atttgcattt tacaatcttc cttttgataa caaagggaa cttaaagggc tggaggggaa 87780
 40 ggcagacgg ggctagggga ggagaaccct tttaaaaagc tactgcaggt ggggtgcggt 87840
 ggctcacacc tgtaatccca gcaactttggg aggccaaaggc aggcagatca cctgaggtca 87900
 45 ggagttcaag accagcctgg ccaacatagt aaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa 87960
 ttagctaggc atggtagcag gcacctgtaa tctcagctac ttgggaggct gaggcaggag 88020
 aattgcttga acctgggag cagagggttc agtgagccaa gattgtgccg ctgactcca 88080
 50 gcctgggcaa gagagtgaga ctccatctca aaaaaaaaa aaaaaaagct actgcagtag 88140
 atcaggagga ggcacagtga taaagagaag atctgagcta tgaagtggca gtcaagatga 88200
 ttaaaggaat ataataggaag tacagttgat agaacttagc aagtgattag gtaaatgaag 88260
 55 tgctagagaa aataaagggg atatttttca attgttttta gcattttggc aaaaaattat 88320

60

65

ES 2 807 597 T3

ttaggaatga aattgatgct agtaactaag agtatgaact tcccacatta gctggttaatt 88380
 ttgatcacc tttgtctcca tgaccataaa ttttttagag ttgctatgaa gacaagaatg 88440
 5 tttatttcct gagtagctgt cagttgtcac tatgaaacat gaaaataaat atcagtttgc 88500
 tatgtctag tttccgata tttatccaca attattcctt aagatatatt agtattttta 88560
 tagatagata gatagataga tagaaataaa cacattttta tttttgtttc catgctcttt 88620
 10 agaattcaac tagagggcag ccttgtggat ggccccgaag caagcctgat ggaacaggat 88680
 agaaccaacc atgttgaggg caacagacta agtccattcc tgataccatc acctccatt 88740
 tgccagacag aacctctggc tacaagctc cagaatggaa gccactgcc tgagagagct 88800
 15 catccagaag taaatggaga caccaagtgg cactctttca aaagttatta tggaaatccc 88860
 tgtatgaagg gaagccagaa tagtctgtg agtctgact ttacacaaga aagtagaggg 88920
 tattccaagt gtttgcaaaa tggaggaata aaacgcacag ttagtgaacc ttctctctct 88980
 20 gggctccttc agatcaagaa attgaaacaa gaccaaagg ctaatggaga aagacgtaac 89040
 ttcggggtaa gccaaagaa aatccaggt gaaagcagtc aaccaaagt ctccgatttg 89100
 25 agtgataaga aagaatctgt gagttctgta gcccaagaaa atgcagttaa agatttcacc 89160
 agtttttcaa cacataactg cagtgggcct gaaaaaccag agcttcagat tctgaatgag 89220
 caggagggga aaagtgctaa ttacatgac aagaacattg tattacttaa aaacaaggca 89280
 30 gtgctaatagc ctaatggtgc tacagtttct gcctcttccg tggaacacac acatggtgaa 89340
 ctcttgaaa aaacactgtc tcaatattat ccagattgtg tttccattgc ggtgcagaaa 89400
 accacatctc acataaatgc cattaacagt caggctacta atgagttgtc ctgtgagatc 89460
 35 actcaccat cgcatactc agggcagatc aattccgcac agacctctaa ctctgagctg 89520
 cctccaaagc cagctgcagt ggtgagtgag gcctgtgatg ctgatgatgc tgataatgcc 89580
 40 agtaaactag ctgcaatgct aaatacctgt tcctttcaga aaccagaaca actacaaca 89640
 caaaaatcag tttttgagat atgccatct cctgcagaaa ataacatcca ggaaccaca 89700
 aagctagcgt ctggtgaaga attctgttca ggttccagca gcaatttgca agctcctggt 89760
 45 ggcagctctg aacggtatth aaaacaaaat gaaatgaatg gtgcttactt caagcaaagc 89820
 tcagtgttca ctaaggattc cttttctgcc actaccacac caccaccacc atcacaattg 89880
 cttctttctc cccctcctcc tcttccacag gttcctcagc ttccttcaga aggaaaaagc 89940
 50 actctgaatg gtggagtttt agaagaacac caccactacc ccaaccaag taacacaaca 90000
 cttttaaggg aagtgaaaat agagggtaaa cctgaggcac caccttcca ggtcctaact 90060
 ccactacac atgtatgcag cccttctccg atgctttctg aaaggcctca gaataattgt 90120
 55 gtgaacagga atgacataca gactgcaggg acaatgactg ttccattgtg ttctgagaaa 90180
 60
 65

ES 2 807 597 T3

acaagaccaa tgtcagaaca cctcaagcat aaccaccaa tttttggtag cagtggagag 90240
 ctacaggaca actgccagca gttgatgaga aacaagagc aagagattct gaagggtoga 90300
 5 gacaaggagc aaacacgaga tcttgtgcc ccaacacagc actatctgaa accaggatgg 90360
 attgaattga aggccctcg ttttcaccaa gcggaatccc atctaaaacg taatgaggca 90420
 tcaactgcat caattcttca gtatcaacc aatctctcca atcaaatgac ctccaaacaa 90480
 10 tacactggaa attccaacat gcctggggg ctccaaggc aagcttacac ccagaaaaca 90540
 acacagctgg agcacaagtc acaaatgtac caagttgaaa tgaatcaagg gcagtcccaa 90600
 ggtacagtgg accaacatct ccagttcaa aaaccctcac accaggtgca cttctccaaa 90660
 15 acagaccatt taccaaaagc tcatgtgag tcaactgtgt gcactagatt tcattttcaa 90720
 caaagagcag attcccaaac tgaaaaactt atgtcccag tgttgaaaca gcacttgaat 90780
 caacaggctt cagagactga gccattttca aactcacacc ttttgcaaca taagcctcat 90840
 20 aaacaggcag cacaaacaca accatcccag agttcacatc tccctcaaaa ccagcaacag 90900
 cagcaaaaat tacaataaa gaataaagag gaaatactcc agacttttcc tcaccccaa 90960
 agcaacaatg atcagcaaag agaaggatca ttctttggcc agactaaagt ggaagaatgt 91020
 25 tttcatggtg aaaatcagta ttcaaatca agcgagttcg agactcataa tgtccaatg 91080
 ggactggagg aagtacagaa tataaatcgt agaaattccc cttatagtca gaccatgaaa 91140
 tcaagtgc at gaaaataca ggtttcttgt tcaacaata cacacctagt ttcagagaat 91200
 30 aaagaacaga ctacacatcc tgaacttttt gcaggaaaca agacccaaaa cttgcatcac 91260
 atgcaatatt ttccaaataa tgtgatcca aagcaagatc ttcttcacag gtgctttcaa 91320
 gaacaggagc agaagtcaca acaagcttca gttctacagg gatataaaaa tagaaaccaa 91380
 35 gatatgtctg gtcaacaagc tgcgcaactt gctcagcaa ggtacttgat acataacat 91440
 gcaaatgttt ttctgtgcc tgaccaggga ggaagtcaca ctgagcccc tcccagaag 91500
 40 gacactcaa agcatgctgc tctaaggtgg catctcttac agaagcaaga acagcagcaa 91560
 acacagcaac cccaaactga gtcttgccat agtcagatgc acaggccaat taaggtggaa 91620
 cctggatgca agccacatgc ctgtatgcac acagcaccac cagaaaacaa aacatggaaa 91680
 45 aaggtaacta agcaagagaa tccacctgca agctgtgata atgtgcagca aaagagcatc 91740
 attgagacca tggagcagca tctgaagcag tttcacgcca agtcgttatt tgaccataag 91800
 gctcttactc tcaaatcaca gaagcaagta aaagttgaaa tgtcagggcc agtcacagtt 91860
 50 ttgactagac aaaccactgc tgcagaactt gatagccaca cccagcttt agagcagcaa 91920
 acaacttctt cagaaaagac accaaccaaa agaacagctg cttctgttct caataatfff 91980
 atagagtcac cttccaaatt actagatact cctataaaaa atttattgga tacacctgtc 92040
 55 aagactcaat atgatttccc atcttgaga tgtgtaggta agtgccagaa atgtactgag 92100

60

65

ES 2 807 597 T3

acacatggcg tttatccaga attagcaaat ttatcttcag atatgggatt ttccttcttt 92160
 ttttaaactct tgagctctggc agcaatttgt aaaggctcat aaaaatctga agcttacatt 92220
 5 ttttgtcaag ttaccgatgc ttgtgtcttg tgaaagagaa cttcacttac atgcagtttt 92280
 tccaaaagaa ttaaataatc gtgcatgttt atttttccct ctcttcagat cctgtaaaat 92340
 ttgaatgtat ctgtttttaga tcaattcggc tatttagctc tttgtatatt atctcctgga 92400
 10 gagacagcta ggcagcaaaa aaacaatcta ttaaaatgag aaaataacga ccataggcag 92460
 tctaattgtac gaactttaaa tattttttaaa ttcaaggtaa aatatattag tttcacaaga 92520
 tttctggcta atagggaaat tattatcttc agtcttcctg agttggggga aatgataatg 92580
 15 ctgacactct tagtgctcct aaagtttcct tttctccatt tatacatttg gaatgttgtg 92640
 atttatattc attttgattc cttttctctc aaaatttcat ctttttgatt aaaaaatag 92700
 atacaggcat acctcagaga tattgtgggt ttggctccat accacaataa aatgaatatt 92760
 20 acaataaagc aagttgtaag gacttttttg tttctcactg tatgtaaaag ttatttatat 92820
 actatactgt aacataactaa gtgtgcaata gcattgtgtc taaaaaatat atactttaaa 92880
 25 aataatttat tgttaaaaaa atgccaacaa ttatctgggc ctttagtgag tgctaactct 92940
 tttgctggtg gaggtctgtg cttcagtatt gatcgctgtg gactgatcat ggtggtagtt 93000
 gctgaagggt gctgggatgg ctgtgtgtgt ggcaatttct taaaataaga caacagtga 93060
 30 gtgctgtatc aattgatttt tccattcaca aaagatttct ctgtagcatg caatgctgtt 93120
 tgatagcatt taaccacag cagaatttct ttgaaaattg gactcagtcc tctcaaactg 93180
 tgctgctgct ttatcaacta agtttttgta atttctgaa tcctttgttg tcatttcagc 93240
 35 agtttacagc atcttcattg gaagtatatt ccactcaca cattcttctg tcatccataa 93300
 gaagcaactt cttatcaagt tttttcatga cattgcagta actcagcccc atcttcaggc 93360
 tctacttcta attctggttc tcttgctaca tctccctcat ctgcagtgac ctctccacgg 93420
 40 aagtcttgaa ctctcaaag taatccatga gggttggaat caacttctaa actcctgtta 93480
 atgttgatat attgaccccc tcccatgaat tatgaatgtt ctttaataact tctaaatggt 93540
 45 gataccttc cagaaggctt tcaatgtact ttgccggat ccatcagaag actatcttgg 93600
 cagctgtaga ctaacaatat atttcttaa tgataagact tgaaagtcaa aagtactcct 93660
 taatccatag gctgcagaat caatgttga ttaacaggca cgaaaacagc attaatcttg 93720
 50 tgcatctcca tcggagctct tgggtgacta ggtgccttga gcagtaatat tttgaaagga 93780
 ggttttggt ttgttttttg tttttttttt ttgtttttta gcagtaagtc tcaacactgg 93840
 gcttaaaata ttcagtaaac tatgttgtaa aaagatgtgt tatcatccag actttgttgt 93900
 55 tccattactc tacacaagca ggttacactt agcataattc ttaagggcct tggaaatttc 93960

60

65

ES 2 807 597 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

agaatggtaa atgagtatgg gcttcaactt aaaatcatca actgcattag cctgtaacaa 94020
 gagagtcagc ctgtcctttg aagcaaggca ttgacttcta tctatgaaag tcttagatgg 94080
 caccttgttt caatagtagg ctgtttagta cagccacctt catcagtgat cttagctaga 94140
 tcttctgcat aacttgctgc agcttctaca tcagcacttg ctgcctcacc ttgtcctttt 94200
 atgttataga gacagctgcg cttcttaaac ttataaacc aacttctgct agcttccaac 94260
 ttctctctg cagcttcctc attctcttca tagaactgaa gggagtcaag gccttgctct 94320
 ggattaagct ttggcttaag gaatgttggt gctgaogtga tcttctatcc agaccactaa 94380
 agcgcctcctc atatcagcaa taaggccgtt ttgctttcct acctttcatg tgttcaactg 94440
 agtaatttcc ttcaagaatt tttcctttac attcacaact tggctaactg gcatgcaagg 94500
 cctagctttc agcctgtcct ggcttttgac atgccttcct cacttagctc gtcatactca 94560
 gcttttgatt taaagtggca ggcatacaac tcttcctttc acttgaacac ttagaggcca 94620
 ctgtaggggtt attaatggc ctaatttcaa tattgttggt ttttagggaa tagagaggcc 94680
 cagggagagg gagagagccc aaacggctgg ttgatagagc aggcagaatg cacacaacat 94740
 ttatcagatt atgtttgcac catttaccag attatgggta cggtttggtg cccccccaa 94800
 aaattagaat agtaacatca aagatcactg atcacagatc gccataacat aaataataat 94860
 aaactttaa atactgtgag aattaccaa atgtgataca gagacatgaa gtgagcacat 94920
 gctgttgaaa aaaatgacac tgatagacat acttaacacg tgggattgcc acaaacttc 94980
 agtttgtaa agtcacagta actgtgactc acaaaagaac aaagcacaat aaaacgaggt 95040
 atgcctgtat ttttaaaaa agctttttgt taaaattcag gatatgtaat aggtctgtag 95100
 gaatagttaa atatttttgc tgatggatgt agatatatac gtggatagag atgaagatct 95160
 taattatagc tatgcagcat agatttagtc aaagacattt gaaaagacaa atgttaaatt 95220
 agtgtggcta atgacctacc cgtgccatgt tttccctcct gcaatgagat accccacact 95280
 gtgtagaagg atggagggag gactcctact gtcctcctt gcgtgtggtt attaagttgc 95340
 ctcaactggc taaaacacca cacatctcat agataatatt tggtaagttg taatcgtctt 95400
 cactcttctc ttatcaccca ccctatctt cccacttttc catctttggt ggtttgcaac 95460
 agccccttct ttttgctga ctctccagga tttctctca tcataaattg ttctaagta 95520
 cataactaata tgggtctgga ttgactattc ttatttgcaa aacagcaatt aatgttata 95580
 ggaagttagg aagaaaaagg ggtatccttg acaataaacc aagcaatatt ctgggggtgg 95640
 gatagagcag gaaattttat ttttaactct ttaaaatcca agtaataggt aggcttccag 95700
 ttagctttaa atgttttttt tttccagctc aaaaaattgg attgtagttg atactacata 95760
 taatacattc taattccctc actgtattct ttgtttagtt tcatttattt ggtttaaatt 95820
 aattttttat cccatatctg aatgtaata tatttttatc caacaaccag catgtacata 95880

ES 2 807 597 T3

tacttaatta tgtggcacat tttctaatag atcagtcocat caatctactc attttaaaga 95940
 aaaaaaatt ttaaagtcac ttttagagcc cttaatgtgt agttgggggt taagctttgt 96000
 5 ggatgtagcc tttatattta gtataattga ggtctaaaat aataatcttc tattatctca 96060
 acagagcaaa ttattgaaaa agatgaaggt cctttttata cccatctagg agcaggtcct 96120
 aatgtggcag ctattagaga aatcatggaa gaaaggtaat taacgcaaag gcacagggca 96180
 10 gattaacgtt tatccttttg tatatgtcag aatttttcca gccttcacac acaaagcagt 96240
 aaacaattgt aaattgagta attattagta ggcttagcta ttctagggtt gccaacacta 96300
 cacactgtgc tattcaccag agagtcacaa tatttgacag gactaatagt ctgctagctg 96360
 15 gcacaggctg cccactttgc gatggatgcc agaaaaccca ggcatagaaca ggaatcggcc 96420
 agccaggctg ccagccacaa ggtactggca caggctccaa cgagaggtcc cactctggct 96480
 ttcccactg ataataaagt gtcaaagcag aaagactggt aaagtgtggt ataagaaaag 96540
 20 aaccactgaa ttaaattcac ctagtgttgc aatgagtagc ttatctctaa gttttctttt 96600
 accataaaaa gagagcaagt gtgatatgtt gaatagaag agaaacatac tatttacagc 96660
 25 tgcccttttt tttttttttc gctatcaatc acaggtatac aagtacttgc ctttactcct 96720
 gcatgtagaa gactcttatg agcgagataa tgcagagaag gcctttcata taaatttata 96780
 cagctctgag ctgttcttct tctagggtgc cttttcatta agaggtaggc agtattatta 96840
 30 ttaaagtact taggatacat tggggcagct aggacatatt cagtatcatt cttgctccat 96900
 ttccaaatta ttcatttcta aattagcatg tagaagtcca ctaaataatc atctagtggc 96960
 ctggcagaaa tagtgaattt ccctaagtgc cttttttttg ttgttttttt gttttgtttt 97020
 35 ttaaacaagc agtaggtggt gcttttgtca taagggaaga tatagtctat ttctaggact 97080
 attccatatt ttccatgtgg ctggatacta actatttgcc agcctccttt tctaaattgt 97140
 gagacattct tggaggaaca gttctaacta aaatctatta tgactcccca agttttaaaa 97200
 40 tagctaaatt tagtaaggga aaaaatagtt tatgttttag aagactgaac ttagcaaact 97260
 aacctgaatt ttgtgctttg tgaaatttta tatcgaaatg agctttccca ttttcacca 97320
 45 catgtaattt acaaaaatagt tcattacaat tatctgtaca ttttgatatt gaggaaaaac 97380
 aaggcttaaa aaccattatc cagtttgctt ggcgtagacc tgtttaaaaa ataataaacc 97440
 gttcatttct caggatgtgg tcatagaata aagttatgct caaatgttca aatattttga 97500
 50 ttgcctcttg aattcatttg ctaattgtat gtgtgtgtgt ttctgtgggt ttctttaag 97560
 tttggacaga agggtaaagc tattaggatt gaaagagtca tctatactgg taaagaaggc 97620
 aaaagttctc agggatgtcc tattgctaag tgggtaagtg tgacttgata aagcctttgg 97680
 55 tcttaaactc tgggcatttt gatttgtaa tctgaccctg agaattgggt taccagatc 97740
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aaagactcat gccagttaaa aagaacatta cctgtatfff ttatcatgtg ttatctctta 97800
 agaagaggca gattagttct aaaatcaaca aattgtatff aattgaaata atttagtgat 97860
 5 gaggaagagg tccattctag tgcctgctaa atgtataatc cttcttagaa tgtgaagttg 97920
 tccttaaaact tttaaataacc ttcagttaat ctttatattg tcatttatga aaaccttgaa 97980
 ctaagactta tgtatctttc atctagctct ggttttaatg caggtagcat ttaattgtcc 98040
 10 ccaactgtact ggttatagtc tgctaaacat taaggagtag ttttgcatct ctccttgttc 98100
 tgatactagg gtcaaagccc actttttata gatgggcagc aaaaggcaca ttggacatgc 98160
 tgataaatgt tgcocctaatt gtgatctaaa catgataaaa tatacataca taagtgcocct 98220
 15 tatctgctgc aagtgaccct tgttttgttt tgggtggggg ggggggtggt tgggatggaa 98280
 tgggtgatcca cgcaggtggt tgcgagaagc agcagtgaag agaagctact gtgtttggtg 98340
 cgggagcgag ctggccacac ctgtgaggct gcagtgattg tgattctcat cctggtgtgg 98400
 20 gaaggaatcc cgtgtctctt ggtgacaaa ctctaactcg agcttaocga gacgctgagg 98460
 aaatacggca cgctcaccaa tgcocgggtg gccttgaatg aagagtaagt gaagcccagg 98520
 gcctctcccc tctttgocgc cactgatagg aaagcccaat ctttggttga aaggaagaga 98580
 25 gttcagcgtg cacttttaca tttataaaat gggcatcaaa atgcctgttt ggcagtcatg 98640
 cgataagaag ttgtatttgc taatgtgaat aacttgagat gatttcatta tctgaattgt 98700
 acagtttagc cattaattag gagcagtcag agtgtctgta accacatggc ctcagttata 98760
 30 ccataaaactt gaaattgfff atgtgctcac atgctacaag tgacggctcc tgtgtgcctg 98820
 gccactatat tagtatgtat tgactccact tccatggtgc agtatctgaa acagaaagta 98880
 agtctaataga gaaactttgg gattocccagg tcaaatacct tccatatgta tgtagcaaaa 98940
 35 acaaaaataca aagcctagaa gttctgtaga aatagaactg atttttactt tcattcaaac 99000
 tattcattat ttccacaata gtaatcaaaa ctgcttctac ttttactgct gctaaatgat 99060
 40 cagcaaatta ctggatatgg atatatatta ttttccagga atataagaat ttagaataga 99120
 actgcaagag tatgcaacta aatatattta gtgcatccag ttgctaattg tttgttttaa 99180
 acaccatcca ctttgcatga agtctaaacc ttcagttgga aaaagcctca tttttaatat 99240
 45 tcctctactg tgctgataat cctgtataac actaaaagaa tagatgaatg ttcacgggtg 99300
 tacacagaaa tgtttttttt tttttttttt ttttttttga gatggagttt cgctctgtt 99360
 gccaggtg gagtgcaatg gcgcgatctt ggttcaccgc gacctccacc tcccaggttc 99420
 50 aagagattct cctgcctcag cctccctagt agctgggatt acaggcatgt gccaccacac 99480
 ccggctaatt ttgtatffff agtagagaca ggttttctcc atgttgggtca ggctggtctc 99540
 gaactcccga cctcaggtga ttgcccacct cggcctccca aagtgcotta caggcatgag 99600
 55 ccgccgcgcc tggccagaaa tcttacaagt tattttgccc acgattgggt ttaaaataat 99660

60

65

ES 2 807 597 T3

ttttaattttg cactatttcc tttagtgtct ttttctctgc atccaccaa ctatagaatc 99720
 atttgctgag cttataagaa atgctcatac tgctcattgc aacagctagc caaatttgtc 99780
 5 ctttgctggt taaaactcta actagcatgg ttttactaaa tttatgttaa cacagtttct 99840
 ctctctgggt tgtggggaga caaatcaatt ataaataatc tctttagaaa agttactctt 99900
 tctatatgaa agtgtgactt gactttctat gataattatg atccaaaaat tttatgggtg 99960
 10 gtacctgacc acttttacia atgattaatt ggaaggtaga aattgctgat tcataacatg 100020
 taacttataa acttatgatg gactacttta agcataaatt tttttttttt ttttaagaca 100080
 gagtttact ctgtcaccca ggctggagtg caatggtgcg atctcggctc actgcaacct 100140
 15 ccatctcctg ggttcaagca attctcctgc ctcagcctcc cgaatagctg ggattacagg 100200
 catgcactac cacaccagc taattttgta ttttagtag agacagggtt tctccatggt 100260
 gatcaggctg gtctggaact cctgacctcg ggtgatccgc ccgctcggc ctccagagt 100320
 20 gctgggatta caggcatgag cactgtgcc cagcctgaaa tattttttta atctaccctg 100380
 actcctcttg ctctttctga agaaaaattt ttaaaaatgt atgtaggtgc cttaattag 100440
 25 aaaaaaatt aaaaattaag gcaacttggt ctcattatgg taatagcatt tctttcaaga 100500
 actcagtaat actgcattgt ctttaagca taatatctct tagacttgac ggtttgagat 100560
 tctaaatcac tgaagaacct ctgtgaaaa tgatagtttt aaaatttctt ttcaaaaata 100620
 30 gtctattgc aaaatgtttg attttcttga agtttctctg aaactatatt tcattcattg 100680
 taatgaattt aattttcatt aacatagatc tctaattttt ttctcagctc accacaacct 100740
 ccacctcccg ggttcaagtg attctcatgc cacagcctcc cgagtagcta gaattacagg 100800
 35 caccaccocg gctcattttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat gttggccaga 100860
 ttgatctcga actcctggct tcaggtaacc caccaccctt ggctcccaa agtgcctggga 100920
 ttacagggtg aggccacat gccagccag cttttccata attcttataa atgccaatgc 100980
 40 ctgaaatgga atctgacata taaaaatta catgaagaac ttttattatt ttgcatttga 101040
 aaacatgaa aaatagttg accagagtct cagaaagctt gtagtttgtt agtttaactg 101100
 45 ctctaaatgt caggcagata caaaactatt aaaagacatg cttcaaatat gaagacaatt 101160
 taaaagcaca gctgtacact tttgcttttt gtctagtttc aaggtaaaga tgaataatca 101220
 tttagataat gcttaagcta tgcttatgca tacttagagc aattctcaa aataaaaaat 101280
 50 ttttaacttt aaatacatga ttaaaataga cacgtatcca atgtcaatac agactttact 101340
 cagaaatagc ttttgaagtt tcttctacc cataaataga ttttatttta tggctggcag 101400
 aaatgaaaat tacaactttt tgccaagaac agagaataga ataactcaa attggggctg 101460
 55 cggactcagt tttatgttca aagctgtgtg aacctcatca ctgagttctt acaaatccct 101520
 60
 65

ES 2 807 597 T3

gtgtccacat gctccaaacc acccactgtg agttcagaaa agaactctga gtgcatcttt 101580
 cagtaggaaa gtaaaaactg atttttacat ttcctttgag ccaaaccagc tgtttcttct 101640
 5 ttaaagattt ccctttgaga tttccatttt atgactaagt ctaaccagta tttttttggc 101700
 aagtaagagt tgtgggagtg tatctgtcat cataaggaaa tcaaagccag aaatgccttc 101760
 tgccatggtg ggtgatgtta aacatttcaa ggaactttat attataaaaa ttgtcaaaca 101820
 10 taaaaggaaa agtgcataat aatgaattcc atggaoccat cacacagcat caatatttat 101880
 caacatttta tcaatatttt ttcataatatt tttccoacat ccaactccac tagtgtttga 101940
 aagcagaaga cagataactt accatcttac ctgttaacat ttcaggatgt atttctaaca 102000
 15 ggtaaagact ttatcattta atatttagac tgtgtttggt caaattatct gattagattc 102060
 tttttcagaa aacacacaca taaacaaaa tgataatgag aaaaagaaag cccttcacaca 102120
 tgattgacac ttctgagtag tgtgatccca gttcatgtcc attgtctggg atagctatta 102180
 20 aataaaaactt cctctcataa aattctctcc atttagaaga taaattctgt gattcacaag 102240
 cctcttttta tttataatag cccttcccct ttctttatga atttgaattt gttttttaa 102300
 gaaactgtga ttttctctgt aaaattcccc acattctgga tttggccgat ttcactctgg 102360
 25 ttcttttggt tactttaacc tattcctcta tccccagtat cttctgtgga ctggtagttt 102420
 gactggttct ttttcttttc tttttttttt tttttttttt tttttgagac aggctctcgc 102480
 tctgtcgctt aggctggagt gcagtggccc aatctcagct cactgcaacc tccacctccc 102540
 30 aggttcaagc tattctcatg cctcagcctc ctgagtaact gggactgcaa gcatgtgcca 102600
 cctcatcctg ctgatttttg tacttttagt agagacgggg tttcgccatg ttggccaggc 102660
 tggctctggaa ctctctggct caagtgatcc gcccaacctg gcctcccaaa gtgctgggat 102720
 35 tacaggcatg agctatcacg cccagctgat ttttaagtaa tataagtatg tgtgcatgta 102780
 tagtatacat tggcaaaaac acttcataag tagtgctaaa atcatcttat ttatatacat 102840
 caggagacac ataatgtctg tttgtttccc attttagtga tattaagagt gtttagcatg 102900
 40 tttagttgtc agcctgatcc atcattatgt tcttcatcaa actttcacca gatagtttca 102960
 catcaattga tgatcattgc ctgtttctat tttttgttt tcaagttgac agttttctct 103020
 45 cacttgatgt tgtgtaaatt tagttatata aagttaaatt attttgctat tttttctatg 103080
 ctgtatacat ttgaataact gacctaatth ttactttaaa aatattttac aattagaagt 103140
 ccaaatagta aatcaaaggt taagaatttt tgcaaaaatc tgttatatag atgacatttt 103200
 50 aatatttgcc ctttataatca tttaccatga gccaaatttc aagtcatatt aaaatgactg 103260
 tcatgtgcta attctaaca ttttgaaag acccctatca aaataaatat accttttagt 103320
 agccacttta ttagaaaatc aactttaagt tattccccca tgtttttttc taattgagat 103380
 55 ataattcaca taccataaaa tttacccttt taaagtatac aattcagttg tttcagtaca 103440
 60
 65

ES 2 807 597 T3

ttcacaaagc tatgcaaatg tcacctctac ctagtctcag aacgttttca tcattcccag 103500
 aaggaaaccc tgtattttatt aggcagtcac ttccccttct ccccttcttc cttcctctaa 103560
 5 gtggcaacca caaataaaca ttcagtttct ctggatttac ctattctggg cattttgtat 103620
 tagtgaaatc atgtatttgg cctttctctc tggcttcttt catgtacctc aatgttttca 103680
 agtctcattc attttattaa aaaaaaaaaag tacctttttt ctttttcttt tttttttttt 103740
 10 tgtccacgta tatattcaca ccacattttt tgagacagag tctcgcctctg ttgccagggc 103800
 taggggtgcaa tggtgcaacc tcagctcact gcaacctctg tctcccgggt tcaagtgatt 103860
 ctcatgcctc agcccccaag tagttgggat tacagttgtg caccaccaca cccagctaat 103920
 15 ttttgtattt ttagtagaga cagggtttca ccatgttggc taggctggtc tcaaactcag 103980
 cctcaagtga tccttctacc ttagcctcct aaagtgcctg gattacaagc atgagccact 104040
 gtgccagacc acattttctt tttccattta ttagttaatt gacatttga tcgtttctac 104100
 20 tttttggcga ttataaatta tgctgcaatg aacatcgggtg tacaagtttt tgtgtgaaca 104160
 tgttttcagt taccttggga tatacaccta ggagtgcacat tgttagtaat atggtaactt 104220
 25 tatgtttaac ttttgaaga actgccaaac tgttttccaa agtagcttta tgcttttaca 104280
 tttctgccaa caatgtatga aggttccagt gtatctccac atcctcaaga aaatgttatt 104340
 gtctttttaa ttgtaacat ccaagtgggt atgaagtta tctcgtgatt ttgatttgca 104400
 30 ttttccctaat ggctgatatt gggcatcttt tcacgtgtgt attgacctag tatttttttg 104460
 agaaaagtct acttatatgt ttttaattgt attattttta gagttgtaag aatattgtat 104520
 gttgatactt gaactttgtc aaatgcctgg tttgcagata ttttctccta tcccacaggt 104580
 35 tgtcgcttca ctttgataat gtctttaaag taaaaagtt ttaaattgat tttgatgaaa 104640
 ctcaatttct ttttaattgg cagcttgtgc atttggggtc atatttaaga aatcattgcc 104700
 tcattcaaga tctgaaagat ttacacctat gctttcttct cagagtatta taactttagt 104760
 40 tcttacattt agatttttaa ttaatgttga gtttaattga tggtgagaga taagagtcca 104820
 acttcattcc tttgcaagta gctgtccagt tttctcagca ccatttgtta aaagactgtt 104880
 45 ttttttcaat taactgacca agatgtatgg gtttatttct ggactcttaa tctgtttaat 104940
 ctgcatgact tttcttatgc cagtaccaca ctgtgctgat tctgttagtt ttgtagtaaa 105000
 ttttgaaatc aagacaggta agtcttccaa ctttgtactt ttgcctacca tgtttcttgg 105060
 50 gtttccatat gcattttaag atcagcttct ccgtttcctt tctggatttt tttttttttt 105120
 tttttttttt ttttttttgg ggagctggag tcttactata ttaccaagc tggttttgaa 105180
 ctctggcta aagagatcct cctcctagc cttcccagag agctgggggt acaggcatga 105240
 55 gccaccacat ccaacccctc tctgggactt tgactgggggt tctgttgaat ctgttgggtca 105300
 60
 65

ES 2 807 597 T3

atttgagag tattgatatc ttaacattaa agcttccaat ttatgaacac aggctatfff 105360
 tccatttatt cttaaatttc tttcagtaat gttttggatg aaacatgtac aaagtcctgc 105420
 5 actttttatt ttttttaaga cagagtcttg ctctgctgcc cagtccagag tgcagtgctg 105480
 ccatctcagc tcaactgcaac ctccacctcc gggttcaagt gattctoctg cctcagctgg 105540
 aactacaggt gcgcgccacc atgcctggct aattgttttg tgtttttggt ggagacaggg 105600
 10 tttcaccatg ttggccaggc tggctcctcaa cacctggcct caagtgcctt gactgccttg 105660
 gcctcccaaa gtactgggat tacaggcatg agccaaccag cctggcctgt acttctgtta 105720
 aaattttttc tatgtatfff ttttatccta ttgcaaaatc aaattttttg ttgataaatat 105780
 15 atggtcataa atttcatttt tatatattgg tctcatatcc taccaacttg ctgaactagc 105840
 ttattagcac taactttttt tggtagattc cttaggattt gctgcataca agattatgtc 105900
 atctacaagt agagatagtt ttgtttcttc acttccaatc tgggtggcctt tatgtttttt 105960
 20 tcttgcctga ttaaccagtt agaactcca gaaaatgtca ggtacaatta acaactgcaa 106020
 acatccttgt cttattcatt ttagaaagaa atttttagtt tttcaccatt aagtatgata 106080
 ctagttgtag gttttgttta aaaaagact gtgtcaagtt cagaagttcc cttctgttgc 106140
 25 tagtttgttg aataatttta tcacgaaagg gtgtgaaact tttctcaaat gctgtggcta 106200
 catctaataa aatgatcatg cgttctctc ctttattcta ttaatatggt atattatatt 106260
 gattcatttt tatacattag attaacatta tatttctgga ataaatocca cttggcctca 106320
 30 gtgtgtatta ctttttatat attgctggag tctgtttgca ggtatttcat tgaggacttt 106380
 cgcactcttg ttgataaggt atactgatct ttagttctct tgtgatatct ttggttttgg 106440
 tgtcagagta attctgagtt cacaaaatgc attgggaaat gttcccttct ctatcttttg 106500
 35 gaagagtta caaaggattg gtttaactct tttttaaagtt tttgaggaaa ttctctaccc 106560
 ctgggctttc ctttgtggga atttttaaac atttttaaaa tagattatft ttaaagcaat 106620
 40 tttagggtaa aagcacattg aatgaaaggc acagagcttc cttaaagtaca tgcctcccct 106680
 gtatgtgcat agcctccctc attatcaaca tcctttacca gaatggtaca tttgttgag 106740
 tcaatgaacc tgcattgaca attgtcgatg aaagttcata gtttagagtt cacctttggt 106800
 45 gttatgtatt ctgtgagctt ggatccatgt ttaatgatac tcattcacca ttacagtatc 106860
 attcagagta atttcaactgc cttaaaagtc ctctgtacct tacctatfff tctctcctac 106920
 cccactaacc cttagcaacc aatgatcttt ttatctcaat aattttgcct attccagaat 106980
 50 gtcatatagt tggaatgata cagtatatgg agccttttca gactggtttt tgcacttag 107040
 taataagctt ttaaattttc caccatgtca tgatcgttca tttcttttca gcattgaata 107100
 atattccatt gtctggttta tcacagttga tttatccatt cacatagtga aagacatctt 107160
 55 agttgcttcc aagttttgac aattatgaat aaagctgtta taaaagtatg taggtttttg 107220

60

65

ES 2 807 597 T3

5 tgtggacaaa agttttcagc tcctttgagt aaataacaca gagcacagta gcttgattga 107280
 cagtaagagt aagaaatatt ttttctcagt ctgtgtctta ttttttcatt cacttgacag 107340
 5 tgccatttgc agaacaaca gaaagtttta attttaatga agtctagggt atcagttaat 107400
 tcatgaataa tgtttttggg attgtatcta aaaagtcaac accaaggtca tctatatggt 107460
 ctgtgttatc ttccagaaat tttatagttc tgcattttac atttagggtc gtgaccatt 107520
 10 ttgcattaat ttgcaaaaag ctataaagac tatgtataga ttcacttggt tgcattgtga 107580
 gttgtccagt tgttcccgta ccatttctta aagactatct ttgctttatt gtattacctt 107640
 tgctactttg tcaaagatca gttgattata attaagtggg ctgtttctgg actctttatt 107700
 15 ctgttccatt gatataattg tctagacttt caccaatacc acactatctt gttacttag 107760
 gcttttagagt aagtcttgca atcatgtagt gtcagtcctc tgacattggt tttctccttc 107820
 agtattgagt tggctattct tttgcctatt actaagtaaa aaaagcagtc tgaaaaggct 107880
 20 atataacag tcatttattg gtcttttgcc tcttgatata aactttaaaa ttactttgtc 107940
 agtatcctca aaatcttgca ggaattttga tagattgcac tgcatttcta gattgagtta 108000
 25 gaaatactgc catcttgaca atacacatct tcctatccat gaacatggaa catctctttc 108060
 ttggatatcc ttcattagaa ttttgcattt tccccatata gaccatgtac atattagatt 108120
 tatacataaa tatttcattt gggggggtgc taatggtaat gtatttttat ctcagattct 108180
 30 gcttgtacat tgctgggatg cagaaaagtg atcaactttt gtatattaaa cttgtttcct 108240
 gcaacatgt tatataatca ctttagatcc agtttttttt tttttgtca ttctttcata 108300
 ttttctaggt gatcatgtca tctagcaaag acaacttctt tctaactctgt atacctttta 108360
 35 ttttctgtc ttaatgtatt agctagcatt tccagtatga tgttgaaagg catgggtgag 108420
 aggcaacata cttgccttgt tcctgatctc agcaggaaat cttcaatttt atgttagctc 108480
 tatggttttg tagatattct ttatttacat taaatatggt agctgtatgg ttttgtatat 108540
 40 attctttatc aggttcaggt agttcccctc ttttcttagt ttactgagag gcttttgaaa 108600
 atcattaatc agtgttggat tttgtaaata ctttttttcc acctattgat attaccatat 108660
 45 gatttttctt tagcttatta acgaaatgga ttacattaat tgattttcaa attttgaact 108720
 agactggcat acctggagca aatcccacat ggttgtgata cattatttat gaatgcattc 108780
 atggtcatgg ttgctattag tctgtagtta tcttttattg taaagacttt ggtgttggtta 108840
 50 ttaaggtaat gctgccctca tagaataagt tatgaagtat tttctctgct tctgtcttaa 108900
 ttgagattgt agagaattca tataatttct tccttaaaac tttggtagaa atcagaatga 108960
 accatctgtg tctggtactt tgttttgaaa agttattgct gattcaattt ctttcataga 109020
 55 tataggccta tttagattat tattttgcat aatatgggt agttgtgtcc ttcaaggaat 109080
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5 tggtccattt caccttgatt attaaatgtg tgggcacatt tgttcataat atttctttat 109140
 tatacctttgt ttttgagaca ggtctcact ctggttgccc aggctggagt gcagtagtat 109200
 gatctcagct cactgcagcc ttgacttcct gggctcaagt gatttaacca cctcagcctc 109260
 ccaagtagct cggactacag gcacatgcca ccatgocctg ctaatTTTTT tattattatt 109320
 agagatggag ttttcctatg ttgccagtg tggcttgaa ctctggact caagcaatct 109380
 10 gcctgcctca gcctccaaag agtgatggga ttgcaggcat gagccatcac acctagcctg 109440
 atggcagaac tttttagaa caatagaatg gtatatggca ttttcaaaaa ttgttttccc 109500
 ctcctcctat ggaagcatga agggattttt ctctagtatt cattgtgaga acctcatctg 109560
 15 gctcctgaat gtagaaaact cacaaaactg tgaggaacct attatgactg gatgcctttg 109620
 gagttgttca cactgaacct ccagcaattc atcaattata tttcagattt tcctatccca 109680
 acactggttc ctacagaggt ttctgctcca gtaagctgta attcttttta tccatctgct 109740
 20 tccttggttg tgagggcagt gattttccct gtgacotcat ttctctgaca gatctaaagta 109800
 gtcttgatta catcttttaa cctgtttag gtatattcag attttctatt tcttctcag 109860
 tcaattttag tagtttgtg tttctagaa gtttgttctc tagctctgct ttagctccat 109920
 25 ccaataaaat atgagtatgt cgagttttca tttacaaca ggtattttct aatttctatc 109980
 atgttttttt gattcctgac tgtataggag tatattttta cctattacc ccaatttgctt 110040
 gttattcatg tataatttta tcagaaaaca cactttgcac aatttttgca gtgttacatt 110100
 30 tatttagact tgttttataa ctgacatac agtccatcct ggagaatggt tcacgtgtgc 110160
 ttgagaagaa tgtgtatatt cagctgttgg tgggtggcat gttttataga tgtctgttag 110220
 acctagtgg tttatagtgt tttttacaac ttctgttttc tttttaatct tctatctact 110280
 35 tttagccatt attgaaagt gattagtaa ttatctattt attcctttaa ttctgccatt 110340
 ttttgcttca tgtattttgg tgctctgtg cttattacat gtatgtttac atttgttaca 110400
 40 tcattttaat ggcttgaact ttttattata aatgtgtat atctttaga tatcgtatag 110460
 ttaaatcttt ttaaaaattg atattgctag tctttgcctt ttaattttc aatttatata 110520
 catttaacat aattattgat aaggtaggat ttgtctgcca ttttgtctgt atcttgcctt 110580
 45 tttttgtgtt caatagatat tttctagtgt actgttttaa ttccctgtc ttttactaaa 110640
 ttttttgatg ttcttaatgg tttccctggg gattacaact aactataac agctagtctg 110700
 aagtaatacc aatttcatta caatataagg aaactttggt cccatatagc tacattccct 110760
 50 ctttttactc tgtgctatta tacaattac atttattttt atgcccatta acacagatta 110820
 tgttttttct tttaaatcag attgatattg tcatttfaat caaatatgag aaaaatagtt 110880
 acaaaaaat acatatatga tttcatattt acctatgtaa ttatctttac tgggtctctt 110940
 55 taagttctta ggtgtatttg aggtactgtc tagtgcctt tcctttcagc ctgaagtata 111000

60

65

ES 2 807 597 T3

cattedtagtat tttttgtagg acatgcctga aaacaataaa ctcttattta tcagagaatg 111060
 tcctaattta ttatataata cattedctgaa agatagtttt gcaaaatata gaattcttgg 111120
 5 ttggcagtct ttttcttgg gttctatgtc attctactgc cttctggtct tcattgtttc 111180
 tgatcagaga tcagctatta atcttattgg gaatcctgca tacatgataa tcatacagtt 111240
 ttcatgattt tcttgtgttg gctttcagca gtttggttat gatgtttata tgtatgcata 111300
 10 tctttgggtt tatgttacat ggagttagtt gagcttcttg gacatgtaga ttgatgttgt 111360
 tcatcaaatt tgagaagttt tcggccatta tttttcaaat attcttccta ttctttattc 111420
 ttcatcctct actttgggga cctgcattat gtctatgttg gtatgcttta tggctctcca 111480
 15 cagatctctg aggttctggt tatgttttca tttttcagac tgaataatct caattgactt 111540
 atcttcaagt ccctttttcc cctccttttc aactctgcta ttgaaccctt ctaattttta 111600
 ctgcagttat tacactttca gctttagaat tctatttaaat aatatctttt tcttgagttt 111660
 20 atctcatgta tttaataaaa tgctgtagtc ttactttagt tatttaaata cagttttctt 111720
 tcattatttg ggcatacatg aaatagctga cttaaagtct ttgtccagtg gcctaacatc 111780
 25 tggacttttt caggaatagc ctctattgac tactttatag gggccatact ttgtttctgt 111840
 ttctcttaat tgtttagaca ttttaaacta atgtaatggc tgagagcagt ggctcgtgcc 111900
 tgtaatccca gcacgttgag aggccaaagc aggagcatca cttaaagcca ggagttcaag 111960
 30 actagcctgg gcagcatagt gagaccctgt ctctacaaaa ataaaaataa ataaaaaat 112020
 ataactctgt aaactgaaa atcagattct acccctgcc cagaatatgt tactgtttct 112080
 ggtggttgtt gtttatttct ttttaactac tcctataaag tttgtattgt ttctcataga 112140
 35 tagccatcga agtctttgct tggttaactt agaggtcagc taaggattag acagaattcc 112200
 ttaggctcct gagatcaata agtcagtctt tgacaaaggg gtctgtatgt gtgtggggc 112260
 atgcattcaa cactcagcca ggctatttgc agctctggat tagcctttat tccctgcttg 112320
 40 tgcagagtct caaggttaga ctgtggtgag agtttagggc tttctgaggt cttttgtggg 112380
 ccctacagtt gcatgtggct ttctaaattc ccaggaatat attttcaaag cctcctgttg 112440
 45 atcatctcat ttcccaggta atttactttt aagctttttt agttatctta tgttttgctc 112500
 cagttattag ctacacctga gtcagtgaca atattcaaca gctgcctatg attatttgac 112560
 aaatgcctct gtggaaaagg tggttcacac taggtgaact ccaagttaga taaagtaaag 112620
 50 ataaccttac tagtgggatc ttccaggaaa ctaccaaaca ggtcaaataa tgtaaggctt 112680
 ctgtgaatgg gactttagag tatatccaac cagtctagag tatatccaac caatctggcc 112740
 tcctctagtg gcagcctggc tgctgctttt cataataaat gtgggctggt ttgatttgaa 112800
 55 ggctaccata gagctgtggg gaaagttaaa ataccacaga gctcactctt ctactgaaa 112860

60

65

ES 2 807 597 T3

tcctgtcttt ttttccttg aacaaattct ccctatattg ctgcaagctt tttgctaatt 112920
 tccagatctg aaaagctga ttctgacaat atttatcagt acttttattg cttttatgga 112980
 5 ggataaaatt ttcagagatc cttattctgc catttttgct gacatgtgta aagtgatcat 113040
 ttctaattgt aaaattcctt ttgcatttat tagctggaat actttacagg acttttcctc 113100
 atcaaccgtt agttaccatt taatatagtt tgtaagaatg atagaataaa tgcattgcaa 113160
 10 gaatctttac ttctcaaatt tcagagattt tgatgggaaa ttatatttag agatcacaat 113220
 cagtgtctag atgtgctccc tgctatggag gtgtcattac ttttaggctt ttttaatggg 113280
 caaatacatg aagtaattat tttttagaaa gaaaactga gattaactca aatcattaat 113340
 15 tcatactgat ttttcctatt catagttgac agagtattat tatcttttgt tctgcttctc 113400
 ttgtacactg aaattccttg tttttgatat taacaattat ttacttatat cacaataac 113460
 atacattaat ttaaaaataa tttacagtgc tacctgaata ttttttcttg taagttgttt 113520
 20 tatctctctt tgcttacttg tatgtttgtt tattgtcatt agaatgtatc aaactagggc 113580
 tataaagctg taatactata ttttagccag aaactaggac ctagcactca aatgcccatc 113640
 aatggtagaa taattcatca catttttata agatggaata tggtagctca tgaaaatgaa 113700
 25 taaagtacaa ctacatgcag tgatttggat ggatatccca aacataatgg aaaaagcaca 113760
 cacaaataag cttatattat ataattccat atacctatgt atatatcaag tataaaagta 113820
 ggcaaaacaa gctactgatg gtggcacaca cctatagttc cagctatttg ggaggtgag 113880
 30 gcgggaagat cacttgagcc cagaagttca ggttcaacct gagcaacata gcaagacccc 113940
 atctgtaaaa aagaaagcat tattaacata aaaataggca gaactactat attcttagag 114000
 aagttactgt tagggagaca gacagtgagt gactgaaagg caaaatgagg ggaaattcca 114060
 35 ggggatagta aatattttgt ttcttagtgt gggttctact taactgggta ttttccattt 114120
 gtaaactgta aaattatgtg cacttttctg tatgtgtatt acattgcaat aaaattgttt 114180
 40 aaaagtcaat tgaatagtt ctgtgtgtgg ttatgccaca gcttaataca gagttagatt 114240
 agacttcttt tcaaactcat ttgcatata gacacctata atatcagctg cacagcctat 114300
 ataatgctat ccatagcaat gaatttggtc ttttgatttt tcaggagaac ttgcccctgt 114360
 45 caggggctgg atccagaaac ctgtggtgcc tccttctctt ttggtgttc atggagcatg 114420
 tactacaatg gatgtaagtt tgccagaagc aagatccca ggaagtttaa gctgcttggg 114480
 gatgacccaa aagaggtttg tttacttcct gatgtataat cgctttattt ttcatagaga 114540
 50 attcattagc ttagatgaag tgaacaatat gacatatctt ggtaagctct tattaatcaa 114600
 agtttttccc aaactgtaga tacacactat tttttaagtt ggcataataa tcatattatg 114660
 ccaaaataat agataaaatt tgagcaacaa aaacttcctc tttggtcttt tatgttaatt 114720
 55 ccaaagtttt aaaggggtgt cacttcattg ttaaaactaa atgagaattg gtgatgtttt 114780

60

65

ES 2 807 597 T3

tcatatTTTg actctgaatt atggaagtta cataagtact acattcagaa aagaccattt 114840
 ttagtcacat ttatgtgcaa tgagattcaa ataatttaa gtcactgtaa tgaatgcatt 114900
 5 taataaagtc actgtaatga atgcatttaa gtaactaaaa catttagatt ttaataaac 114960
 tctgtaatgg aaataaatgg aactaattt ctcactgaag tcattggttt ttgtcttgtc 115020
 tgtagaatac gtatttctta taatttgcaa attgataaat ttaacaactt ttgggtggca 115080
 10 ttagtctag agtatagata cttcttgact tatgaggaga ctacattcct ataaatccgt 115140
 tgtaaaatga aaatccattt aataccccc aataaacctat cctaaagtaa aaaaaaacg 115200
 aagccattat aggtcaggg aactctccgt actaattgaa tgatgagaaa acctcagtat 115260
 15 atttagcatt tagctatgac cacattttca gtcattctat acacttaca ttatctttt 115320
 aatttcgaat acaattaa ttttccata ctatagatat tataacattg atgagtcctt 115380
 ttaaatgaag aatttgtaa cttattaag ctttcaacta ctattatagt cacagttaat 115440
 20 aaagcaagt caaaaactcc tgaaatcaca gtataagttt tttaaaggat gttttcaata 115500
 attaaagttt acttaaatgt gcgagacatc atttcataag acaagaatat gaatattaat 115560
 aacttaatga aaagtactga ttttgcttgc tgtcatttta attttctaca gataactttt 115620
 25 tttttaacca ctgttttctc aagtataaa tgtttatcac tttcacgagg tttcatgtaa 115680
 accaaatcca gaggatacca agtaacttat tgcctctggt gggtaggaga gctctgttca 115740
 30 gaaacctcct caccttctaa aatttacctc tctgccaggg ggttatgtct cacaactttt 115800
 tttttttaga gaaatatcaa tctgaaatga agacttctaa gtataaatgg agcagctaaa 115860
 tatgatcacc taccattttt taacagtata ttacttggaa aatctgttct tcatgagcag 115920
 35 ggcaggtggg ggtgtaactg agcatttccc ctttcaagta aattctgcaa aggttttcat 115980
 gtatcctgca ttctagttct gaagcatttt atccatattt gaagtgtcca gtaaatttta 116040
 40 gttgctctat ggagagatca ttccaaatta tttaaatact atctttataa acataaaatg 116100
 taaagattag aaatagacaa attaagctaa agaagttctt ttaatagttc atcttccttg 116160
 gtagctaaaa aatgtgacct ctttaagacc atacggctta attcccctaa ccctactcct 116220
 45 ggcacaggct tgtgtgtata aaatgcaaaa tatctgcatg cagttagaaa atcaatctta 116280
 tgaaaaaac aaatagctag atatttacta gcacatatga aattaaatga tagtcatggt 116340
 ttaaagatgc tttatttagt aataaaggca ccatatattg tgtttgggat tcaaaatgta 116400
 50 aggggaataa tctaactgat agtctctttt acatagagaa aatggactta gaatttaata 116460
 tgtagaatta ttactttat acaggaagag aaactggagt ctcatttgca aaacctgtcc 116520
 actcttatgg caccaacata taagaaactt gcacctgatg catataataa tcaggttaagt 116580
 55 ttaataatc attggcagca attgtaacaa cttacttggt actaatgacc tatgtccaaa 116640
 60
 65

ES 2 807 597 T3

aatatttttg aaacaatgat ttttaaatat tattctaact tttcctotta attggtgaaa 116700
 ccactgcagt gttcagtttc gagtatataa aaattatacc atacaaaagt acattttttt 116760
 5 tgtcttttag ctgtaaagac atgcgcttct aaaagtcaca ggctgttcta tctactaatc 116820
 ttgttctcat atgaataatt ttgtttctgt aaacagacta tggagattac atcaaaaatta 116880
 tgtggcccaa gctataggtt ctaactacct atttttactg caagtctata agtataaatg 116940
 10 agtattcata agaatttata gacttacaaa tattcacata aagctatgca tatactaaca 117000
 ttgtaagtat atatatctcg gtccagatgt gtcagatttt gctgatcttc cttttttggt 117060
 tgacctgac ttcatacacc aagcaaaaac attttttttt tctatttttac atgtgtattc 117120
 15 taaactatag ctagttaaga caggtagatg atttggctcag aaatctctca tcatgaaggc 117180
 aaaaaactaa aatcttcact gtttcagtaa catcaacaac aaaagcatta agtgaaagtc 117240
 tattacaac taacactgt gtttagtcac tgggaacata aaggtgagca gtgccatctc 117300
 20 tgtctgtctt taagaattcc gtctttgctg ggtacggtg ctcacaocct taatcccaac 117360
 actttgggag gccaaggcag gtggatcacc tgaggtcagg agttctagac cagcctgatc 117420
 aacatggaga aacctgtct ctactaaaaa taaaaatta gctgggtgtg gtggcaggca 117480
 25 cctgtaatcc cagctactcg gaaggctaag gcaggagaat agcttgaacc tgggaggtgg 117540
 aggttgcaat gagccgaagt caaacattg cactccagcc taggcaacaa gagcgaact 117600
 ccatctcaa aaaaaaaaaa aattcatctt taactgggtg cggtagttta tgcctgtaat 117660
 30 cccagctacc caggagacca ggagtctgag gctgcggtga gccatgattg catcactgtg 117720
 ctccatcctg ggtgacaaag atgaccaga ttctaaaaaa aaagcaaaaa acaaaagaat 117780
 35 tccttcttta gtggagacag agacatataa aataaatagc aattttagaa ttacacagtt 117840
 ccagctggaa tagaagaatg tgcacatttc taaaaaatt taaaaacaaa acccaaaagt 117900
 agactagatg tcacaagcag ccttagacgc taaataaaga tctttgaact ttattctgta 117960
 40 ggtaaccatt gggtgtttc aagtgtgtgt tggggatgga agggtaaagt gatgtaattc 118020
 gtattttgaa aaatttactt aaaagccaag taagggaaat ataacttaa tctatgtaag 118080
 attagagaga gaagaaagct attgcaatca ttgggcaaga gattttaagg acctaaagaa 118140
 45 atggcaggaa ttaagtatgt aactaacta aggtggagct tagagaactt ggtgactaga 118200
 tgtatggatg agaaaagaat ttggagatac acaaatctc cagtttgac aggtagtctc 118260
 attaactagt atcagaaatt ggtaagaaat agtaagtttt gggatgggga gaagatatca 118320
 50 aaattttgga catgctagc ttctaggta attagatgga gaatcaggag aaaaattcag 118380
 gctagcactg tagatttgag agtcagaatg ctggcaggac ttaaagttga atacatagga 118440
 atgaaaggag gttttcaaa tagagattat aaagaggaca aagggtgat gatgggattc 118500
 55 tggagccatc aatcatttta ggcattgagtg gaggaagaga agccaatgaa gtaagaactg 118560

60

65

ES 2 807 597 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

ggggaggag tagaagaaat gtagtaggaa aagtgaaga gggagatgga tggatggagg 118620
 aaagctggaa tgatgagaag acaccagag cagagtatac aggagcaata ggtatggggc 118680
 tctgggatgg gtgctctgtc atttacttga taatattaaa gactctcgtg ggattagatt 118740
 agtttacaca gcagacatgg acaagggact aatcctaaaa tgatttagct actcttcttt 118800
 tccactgtgg actttaacgt cccaacatt tttttttttt tttggttcga acaatagagg 118860
 caaatataac gatgtctat ttgtaagtta ttttatgtca aattatgttt ttagaaatgt 118920
 gtagaatat ctatgaaaag tttttaaaca ctattaatag ttggattaat actgttattt 118980
 tgtttagcta gtatcacaaa gtataaggag tgctttgata ctgtcgtaaa agtttaattc 119040
 tcagcaagaa cttctgaaat aatcaagct ataaaaataa ataaatgaat gagtctatgt 119100
 tgctagattt aaagttgggt cttttctat taaatgaatt tttaataggt gctgttaatc 119160
 aaatggcttt acttgaggca gaataacaaa gcattgatgt tctttttgct cccttgattc 119220
 ttattatgga ccgtctcata cttgaaacta tttatacat ttctataaac ttaagtacc 119280
 aaaatagaa gccatcaaat atgttcaagt tttaatattt atatatgaa atgtgttgat 119340
 gtaatgtcta gataaattaa gtcaattaa agttgtaaat ggatgagatg cttctgaatg 119400
 gataaaatat ttttatattg catggtaggt actattggta atattcatcc atgtatgta 119460
 atatgcttta gagatcaaaa taatagccat gtgatgtttc cacacagtac acggaagac 119520
 cttttgatgt tatagatgct gcataaaaac ctactatttg atctttacct cctttcccca 119580
 actgagtgtc gtatctctat ttctcacatc tgaatattct tccttgcttt attccttgat 119640
 ttcatgaagt cttattgcta aagtttagtt ggctctccac agcatctctt ctgtcagtc 119700
 catggaatta gagcttcagt tttctcaact taaatgtcct ttcttcgtgt ctatccagta 119760
 gacatatatt tggctctgtc ttttctatgc ctgccttaca atttaacagt agacctgaaa 119820
 tagcagggtg caatctcaaa atcgtgtgct atttatcata catgaagatg acattttaga 119880
 caaatgcttc taagagagct ttctatgaag atggaatat tctctattta tgctgttcag 119940
 tgtaataggc actagccaca tgtggttatt atttaacagt tgatcgtgg ctagtgtaat 120000
 tgagttttaa ttaatgtaa aattaacaca aacagccaca tgtggataat ggttaccata 120060
 gtgaacagca caacctaga ccatgagaaa gttatgcatt tagaattgtc ttccagacat 120120
 ttagatggat ttccagtaat tcattcacia aatcctgcat ggtatttttt aggagatggc 120180
 ataagtgtaa tttctagctg attgtatata tgtttttggt caagaaacag aataaagcta 120240
 actagaccac agcatgaact gaacggccac aaagcacaca tctatgttaa agagtagttg 120300
 gtacctcat tttcctttgg ccaaagtttt atgaggttag atagacaaat acatatatga 120360
 atccaacagt aaataaatg aagccaccac aaacttttat cctaagcaa gttcatcttc 120420

ES 2 807 597 T3

tagccatgat ggagtaaaca gagactacat atgccgttac acatttaaga aaaaactgac 120480
 aaaatatatg aaacaatggt ttttagacat agaataagaa attcaagaga cagtggcacc 120540
 5 agagagaaag gaagtaaaaa ggtgaaccta taaatacccc agtttacttc ctgaagagag 120600
 tattaggctc cagtgtagcc agtaggaacc caaacacacc cagccttacc totgtattaa 120660
 ggagacaaag ttcaaaattt ggagaggcca aggtgacgag agttcactat tcagaatatac 120720
 10 agagaggaga gagtgttatt gagaaaagct ccagagacct gcagaggggt ctgatccagt 120780
 cttcagctga gtattaaaca gcacatgcat gtgaaaaaac tgccaaggct aggtagggaa 120840
 agaaccatca gaagaagcag gcagaataat cccttgatct cacacaggac ctggaatagt 120900
 15 tcttgatcat accagccaga cggagaagac ttcataatac tattcataat tgtattgcct 120960
 tggtagtaga agtaaatttg gcagttctga cctcatctaa aaatgcttaa aatgaaaaca 121020
 tagaagggcc aaactgattc taagtaattt aactgcatca cagtacaaaa attaaaaaaa 121080
 20 aaatctacca acaaggtaaa atttatagtc tagcattcca tcagaaaata caaggcatac 121140
 aaagaaaaaa gaaaatataa cctttactgg ggaacaggca gaaatcaatc aataaaaata 121200
 gtcccagaac tgacatatgt gatacaatat gtaaataagt tcattaaaat ggctatcata 121260
 25 tttcatatgt taaaatgccg gaggaagca tgagagtgat aaggaaagat cagaagatat 121320
 taaaatacc tacaatgacc ttctagaagt gaaaaatata tatctagatt aaaaatacac 121380
 taggcggaat taacagatta aggaacttga agacatagta atagaaattt ttcagtataa 121440
 30 agaaaaaact gaaaaaatg aatatataaa agacctatta gccaatattg ttacactaat 121500
 atatgtgtaa ttggagtacc agaaggaggt gggagacaga aaaatattta aagaacaat 121560
 35 ggccaaattt ttttcagatt tgttcaaac tgtgaaccga cagatctcag cagctcagca 121620
 aaccccagat taaaaacaa agacataaaa aaagactatc aaaaatttat aatcaacttg 121680
 cttacaatct gtgataaaga gaaactcaga aaggcaaag gagaaaaag gacatattac 121740
 40 actaggtggg aaaaaataag acaggagact tcattcagaa aaaggcaaga gagaagatgt 121800
 aagagaaaca tctttaacat actaaaagaa aaaagactct ccaccagaa atatataacc 121860
 aatgaaaaca actctcaaaa aagacagcaa aataaagaat attttttcag acatacatc 121920
 45 aaaagctgaa agaattcacc accaacaac tagcacttta aaaatgtaa acgaaatcct 121980
 tcaggaagaa agaacatgat accagacaga aatccagatc aacataatga aatgaacagt 122040
 atcaaaaata gtaaaccatg ttaaagact tttaaaaaaa tgataacttg ctatcttaaa 122100
 50 aatatattaa caatgtatta tgaggtttat aacacgtaga agtagcacag aggctgagga 122160
 attgaaagta tattattgta agtacttat acgatatgtg gactgggtat attactggc 122220
 tgtaaaactgt gagacgtag agtacactgt gtaccttaaa ccactaaaa aaaaaaaaaa 122280
 55 agtatatagc taatcagcca gtaaagacag aaaaatgaaa tcaatccaaa aatgttttta 122340

60

65

ES 2 807 597 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

```

aaaatatata ggaccaaaaa aagataaata taaaaataaa acaaatagca agatggttta 122400
tttaaaccca actgtatcaa caaccacatt aatgtaaat ggttttaaca cccctaatta 122460
taaggcagag cttgtgatat tgaaaaaaaa gcaaaaacca agaaaaccac tttaaatata 122520
aagatacaaa taaattaaaa agatattttt aacataaaaa atgatgttga aaagacataa 122580
caggaaaaaa tatgattatt gcagtaggta cagaaaaacc atttgataat attcaacatt 122640
cataaaagga aactttctca acctattaaa tacataaatg gaaagccaaa agctaattgct 122700
atacttagtg gtgaaagact aatacttgac ccctaagata aggaacaaga caacaatgct 122760
catttttaac caactgcttc tattcaacat caaactgtaa attttagaaa gtgcagtaag 122820
gcaataaata aagcagtcaa gattgggtag gaaaaataa aactgtactt attgcagat 122880
gacatgtttg tctacataag aagtctcaa aatctacca gaaatgaaa ttaatatatg 122940
aatntagcaa agttgtgaaa tacaaaattc aagtgtatth ttatatacta gcaataaata 123000
aatcaaaata aaccattaaa atagcatcaa aatataaat tcttagacat acatttgaca 123060
aaaatgtata agattatata ctggaaacta aacattgct gagataaatt atagaaact 123120
tcagtaactg gagagataca ctatgttaat ggatcaaaag actaaatatt attaagatgt 123180
cagttctccc caaactaatc aatatgttca atacatgatg tttcaaaacc ccagcagggt 123240
ttttgaaaga attggacaag atggctgtaa aatatatata cttggaaatg caaaggactt 123300
ggaatagtca aataatattt taaaataaag gcagaatttg agactatata ttgcatggtt 123360
ttcagattta ctgaaatcta taattgctac tgtctgtcaa gacagtttga tattgccag 123420
gcgcagtggc tcacgcctgt aattccagca ctttcggagg ccgaggtggg tggatcactt 123480
gaggccagga gttttgagac cagcctggcc aacatggcaa aactctatct ctaataaaaa 123540
tacaaaaaat tactggggca tgggtggcgcg tgcttatagt cccagctgct tgggaggttg 123600
aggcctgaga atcgctttaa tccaggaggc agaggttgca gtgagcccag atcgtgccac 123660
tgcaactccag cctgggtgac agagtgggac tctgtctcaa taaataaata aaatttttaa 123720
aaagtttgat attgacatac ctacatacac accattatac acaagtggat cagaatagag 123780
aatccttaag tagaccacac atatataata tggccaattg atttttaaca aagatgattc 123840
aattgggaag ggataacat tttatccagt agtatctgaa cagttggaaa gccataaggg 123900
aaaaaaggta atcttgacc ttaatttcac accatttata aaaattaact ccaataaat 123960
ccatttatat gaaattctag aaaatgaaaa tctgtagtga tagattagta gttgtctgag 124020
aacaagcag gaagcatgaa ttatacagg gcatgaggaa atttttaaga gtaatgaata 124080
tgtactttat tttggttgag acaaatatat atcaaaactc aatagcata ctttatggcc 124140
tcaataacac tataaataa aaattttacc atgtcaagat atttgctcta tttgtgtca 124200
  
```

60

65

ES 2 807 597 T3

5 ttccattttg tttctggata tatatttaag ttcaaaacat ttttttaaag ttctaaatgg 124260
 tctaaatact agtgagtttt cggtgtaaga gtaaaactaa ctactttcgc attcacacac 124320
 acttttattt ttcagattga atatgaacac agagcaccag agtgccgtct gggctctgaag 124380
 gaaggccgtc cattctcagg ggtcactgca tgtttggact tctgtgctca tgcccacaga 124440
 gacttgcaca acatgcagaa tggcagcaca ttgtaagtt gggctgagga cagcttagca 124500
 10 gctgttgagt ctgttctcac actgctaata aagacatatg caagactggg taatttataa 124560
 agaaaagaga ttaattgac tcacagttcc acatggctgt ggaggcotca caatcatagc 124620
 tgaaggcaaa tgaggagcaa agtcacatct tacatggcgg caggcaagag aacatgtgca 124680
 15 ggggaactcc cctttataaa atcatcagat ctcatgagac ttactctcct gagaacagca 124740
 tgggaaagat ctgccccat gattcaatta cctcccactg ggtccttccc aaaacacatg 124800
 ggaatthtgg gagctacaat tcaagatgag atttaggtag ggacacagcc agaccatatic 124860
 20 agcagcatct catgttgagg agcagaacac tggaaattag tagcattcgg ttagagtaat 124920
 atgttgctg caggtttcac tggacagcaa tattttcatg aatgaattcc tgttgcaaag 124980
 tgacctgctt tggcataact agcactctca tgatagggtg gcacattagt ttctgtcaa 125040
 25 ttgtgttgac aagcacatga gaatcatgga aatccttggg gttaatctaa accagtgact 125100
 atgcattgcc agttacagtt aacttcagg aaaatctcaa aattcagtgc cagttacctg 125160
 gtagattgta atcagttaag caaaaagcca aatacaagcc attcacotta cagagagaga 125220
 30 agcatattca ccttacagag agagaagcat aaatgagaaa cacatcatca ttgtcacagt 125280
 aactgtggta acctattgta aaagattcac agtgcaaaag agcctgacta catattacag 125340
 tgggtaaaat ggatcggctc tgtaattgga ggcagtgggt aggggaaaat agatacatgt 125400
 35 tatatatata tatatatata tatatgttct ataccaaaa aggggtcagg gtataattht 125460
 gcatgtaaag gggtgaccca gtagtagat aaagaacaaa atattctggt gaaaaaacta 125520
 40 tgaatcaatc aacctaatga attatcaaca tggatgtagg tgtagttgaa gaagatggtc 125580
 agtgagaata tggaaacaga tatcaggaat taaagtcata ttctagggca gaaaagcatt 125640
 catggaggta ttagatgata gctgaagtaa tttgaagaag ctggtgtgaa gthtttgttg 125700
 45 agaagcagag aagatattaa ttaaatgttc tagatcagag attgaaaac tcttctctat 125760
 aaagggcaag atggtaaata ttttagggac tgcaggccac ataggatttc tgtcacattg 125820
 tttgggtggg tttttttgtt tattttgttt tttaaaact ccttgaaaat gtaaaaacca 125880
 50 ttcttagttt actggccata caaacacaag ctgtgaggca cattagccgt aggttctggt 125940
 ttcctaactt ctgatccaga agaacaaaca caaggctac caaccacccc aacatctaaa 126000
 atcatcacta atcatgtact cagcacctgc tcattattag gaggctatgc tagtttctga 126060
 55 aaagcagaag tagtaaatga taactggggc tatagtgcac octaatataa ccatgtttca 126120

60

65

ES 2 807 597 T3

5 ttccaggaag gtgacagaga gtaagatgat gagaaggatg tttagaatca agaagaattt 126180
 gcctctgata gagcatgggt tctgtgaagt aaaatggaaa ggagcactag ataagaactg 126240
 aatagggta aatatgtatg ggaaaagtaa caagggtctc agagacatga atttgaagac 126300
 ttctgtgcag aaagtgcag gctcattaat accatctcat gttgaagtta tttctaaagt 126360
 cagtccattg tgatcacatt tctctcaaga atatcttcta attttatttt agatcacatt 126420
 10 agatcacatt gtctccattg atcaaaaaca ctaaatacta aaaagttagt atttaaaaac 126480
 cacaaataat cttttacca agctagtgtg attgtagtaa ctaaagcaa aagtaccatt 126540
 taattatcaa agcaacagag gtagctttcc tccctccacc ccttaccctt ttcagagtac 126600
 15 ccacttatat ggtcatatth cagaaaagaa atgaagaaaa gagaaagta ggtttgacag 126660
 agtacaaagg aggagagaca agagagtga aatagtatta agttgcatat tacctgtatc 126720
 agccaaatct ttaccttttc attttttata tttttacttc agttatctta tggaaatthc 126780
 20 ttaaacagag agagttaggt gtcaggatg tgaagagaca tgaatttgt gttcagaagt 126840
 atgagatgag gcaaatgtga tactaccaa aacagaggaa gtcatttcgt agaaaaact 126900
 25 tttagcctgt ttttgaagag gcttcacatc tagcacatct atttttgaag tgtgaaaagc 126960
 aagagagtgc ttcattttgg gggagtgtg cttcttccca tagacagaaa catatgtgaa 127020
 gaacaagggt caccacagct aactgttcct gatagactca gagaaagggt ggggtgggcaa 127080
 30 tgtcaatttg tcttatctcc ctgtaccatt ttgttgctat tttcattaat aacaggtagg 127140
 atggttttat ggtaatatat atgtcactga tctggatcaa ctaggccacc aacacaaatc 127200
 tgaatactga gaggagaaag atacacacac acacacacgt tttctttggg acctgtagtt 127260
 35 gaggctgtaa tgtcttactt ccctaccagg tatgactct cactagagaa gacaatcgag 127320
 aatttgaggg aaaacctgag gatgagcagc ttcacgttct gcctttatac aaagtctctg 127380
 acgtggatga gtttgggagt gtggaagctc aggaggagaa aaaacggagt ggtgccattc 127440
 40 aggtactgag ttcttttcgg cgaaaagtca ggatgttagc agagccagtc aagacttgcc 127500
 gacaaaggaa actagaagcc aagaaagctg cagctgaaaa gctttcctcc ctggagaaca 127560
 45 gctcaaataa aatgaaaag gaaaagttag ccccatcacg taaaaaaca actgaaaacg 127620
 caagccaggc taaacagttg gcaggtaa ttaatgtaa gcattttag ataaatgtgt 127680
 tgtgtggat attaaaaatg aaaattattt tggttttgcc cccatcaact tgtaagttct 127740
 50 gggttacaca tgcaggatgt gcaggtttgt tatacaggta aacatgtgcc atggtgattt 127800
 gctgcacaga tcaaccatt acctaggtat taagcccagc atcttcctga tgcacccta 127860
 ccaataggcg ccagtgtgtg ttgtccccac tccccacca tgtgtccatg tgctcttatt 127920
 55 gtaaaatgaa cattgttaat tttggaaagt tataatcaat atggtcttag ttctgtgcca 127980

60

65

ES 2 807 597 T3

5 gagtcttctc taaagtagca agggccaggc tttgttctca gagatggtaa tgagatattg 128040
 caccatcaac atggaaaaca tggaaaagtc tggattttat tctataataa acagcaactt 128100
 tttttaacag gtaagtgata cgatgaaatt cattgtaatt tggcagtagg ccaaattagt 128160
 agaggagcta atagtttggg gataaacaca gtaaaccaga actgaggtaa caagaccttg 128220
 aatthttgttg gtttagtagca aagatatagc aaaatgatgc aatgagctc ttccaaaatg 128280
 10 ggaaaaagaa aatacattgg tgacaaaaca ctggaatgaa agagaagaaa agtttaaaga 128340
 tgaccccaaa gttttaaac taaacttaac ctactgtttt aggtttctaa aacagtacta 128400
 tttattgaaa taagtaagtt tgaaaatatg attgagagag agagagggga gaatgaaaca 128460
 15 tttttcctta gacatgttga gtctgtgggt taggaggggt tctacatgta gattatgcta 128520
 caaaactttt acccatcaaa atagattaca gctgtagtaa taacaataga acattattca 128580
 tgaatactaa gttattgtct ttccatagcc tcctgcttta tgtctgcagt ttgtaaaaag 128640
 20 aaaaaaaatc caaaatttgg gatggatttg gcctggccat taacaaaagc aaaccagttt 128700
 gcttaaaact agccatcttt gctgcttcat gaagtcaaat ttctctactg attcatttcc 128760
 aagctcagag gaactaagtt aaataattta gaatatgcta aagatgcttg ataagtgttt 128820
 25 attgactggg tgacttaaca ctaagtaaat actgttcaat taggttagct gtgaaatata 128880
 attagataga accttgtctc tgctcccttt taactggcct ctgcaggtaa taatcccttc 128940
 tgttctcaga actgccattg cagtttcatc tattgttct taactcatat gactttttaa 129000
 30 agtgaggcca aaacagaagt atgactttta aaagtttcat ttacaaagct gaaagtttct 129060
 ttaaagtgtt atctacaact gtgttaactt cctttctgga aagcctgctt ataaagtagc 129120
 acttgttgat tatataagat gctttttgtg tttaaatagc tgtcattctt ttttttcaca 129180
 35 acattcccga atcttacata ataaatctta ttttaattat ttagcaaatt ccattgcatg 129240
 ccaggcaatg aagaagtaag taaaataaaa cattttcctt cccatttagg aatttactta 129300
 40 ccagtggggg tgaagagagg gctaaaaaca taactataat acattgtgag tattgcttta 129360
 tcagatctat ctttgcagtt gagtattaca aaagcactag aagatgaggt caaagcggtc 129420
 ccttgaggaa gggatgacta caccaaggaa ggatagggag agagggagga aaagggaggc 129480
 45 acttcaagca gaggcattgt cagaagttcc aaagaacatt ttgctctcaa tggaatggct 129540
 ttggatgttt attacatttt ttttttcaat aagttttgta tttctaagtc cttagacaaa 129600
 aaattgtgct ggacaatgat cagaaccctg actttgctct tatctttgct taatgggtgt 129660
 50 cgtatatcac tagtggagtt tcttacctac atttaagtat cctcactagc cttcataaaa 129720
 taatcatcaa catcaaagat acctgtttct gttctctctt accctgtcca cagaactttt 129780
 gcgactttca ggaccagtca tgcagcagtc ccagcagccc cagcctctac agaagcagcc 129840
 55 accacagccc cagcagcagc agagaccca gcagcagcag ccacatcacc ctgagacaga 129900

60

65

ES 2 807 597 T3

gtctgtcaac tcttattctg cttctggatc caccaatcca tacatgagac ggcccaatcc 129960
 agttagtcct tatccaaact cttcacacac ttcagatata tatggaagca ccagccctat 130020
 5 gaacttctat tccacctcat ctcaagctgc aggttcataat ttgaattctt ctaatcccat 130080
 gaacccttac cctgggcttt tgaatcagaa tacccaataat ccatcatatac aatgcaatgg 130140
 aaacctatca gtggacaact gctccccata tctgggttcc tattctcccc agtctcagcc 130200
 10 gatggatctg tataggtatc caagccaaga ccctctgtct aagctcagtc taccacccat 130260
 ccatacactt taccagccaa ggtttgaaa tagccagagt tttacatcta aatacttagg 130320
 ttatggaaac caaaatatgc agggagatgg tttcagcagt tgtaccatta gaccaaagt 130380
 15 acatcatgta gggaaattgc ctcttatcc cactcatgag atggatggcc acttcatggg 130440
 agccacctct agattaccac ccaatctgag caatccaaac atggactata aaaatggtga 130500
 acatcattca cttctcaca taatccataa ctacagtga gctccgggca tgttcaacag 130560
 20 ctctcttcat gccctgcac tccaaaaca ggagaatgac atgctttccc acacagctaa 130620
 tgggttatca aagatgcttc cagctcttaa ccatgataga actgcttctg tccaaggagg 130680
 25 cttacacaaa ttaagtgatg ctaatggtca ggaaaagcag ccattggcac tagtccaggg 130740
 tgtggcttct ggtgcagagg acaacgatga ggtctggtca gacagcgagc agagctttct 130800
 ggatcctgac attgggggag tggccgtggc tccaactcat gggcaattc tcattgagt 130860
 30 tgcaaagcgt gagctgcatg ccacaacccc tttaaagaat cccaatagga atcacccac 130920
 caggatctcc ctctctttt accagcataa gagcatgaat gagccaaaac atggcttggc 130980
 tctttgggaa gccaaaatgg ctgaaaaagc ccgtgagaaa gaggaagagt gtgaaaagta 131040
 35 tggccagac tatgtgctc agaaatcca tggcaaaaa gtgaaacggg agcctgctga 131100
 gccacatgaa acttcagagc ccaactacct gcgtttcatc aagtctcttg ccgaaaggac 131160
 catgtccgtg accacagact ccacagtaac tacatctcca tatgccttca ctcggtcac 131220
 40 agggccttac aacagatata tatgatata ccccttttg ttggttacct cacttgaaa 131280
 gaccacaacc aacctgtcag tagtatagtt ctcatgacgt gggcagtggt gaaagggtcac 131340
 45 agtattcatg acaaatgtgg tgggaaaaac ctgagctcac cagcaacaaa agaggttatc 131400
 ttaccatagc acttaattt cactggctcc caagtggta cagatggcat ctaggaaaag 131460
 accaaagcat tctatgcaaa aagaaggtgg ggaagaaagt gttccgcaat ttacattttt 131520
 50 aaacactggt tctattattg gacgagatga tatgtaaagtg tgatcccccc cccccgctta 131580
 caactctaca catctgtgac cacttttaat aatatcaagt ttgcatagtc atggaacaca 131640
 aatcaacaa gtactgtagt attacagtga caggaatctt aaaataccat ctggtgctga 131700
 55 atatatgatg tactgaata ctggaattat ggctttttga aatgcagttt ttactgtaat 131760

60

65

ES 2 807 597 T3

cttactttt atttatcaaa atagctacag gaaacatgaa tagcaggaaa aactgaatt 131820
 tgtttggatg ttctaagaaa tggtgctaag aaaatggtgt ctttaatagc taaaaattta 131880
 5 atgcctttat atcatcaaga tgctatcagt gtactccagt gcccttgaat aataggggta 131940
 ccttttcatt caagttttta tcataattac ctattottac acaagcttag tttttaaaat 132000
 gtggacattt taaaggcctc tggattttgc tcatccagtg aagtccttgt aggacaataa 132060
 10 acgtatatat gtacatatat acacaaacat gtatatgtgc acacacatgt atatgtataa 132120
 atattttaaa tgggttttta gaagcacttt gtctaoceta gctttgacaa cttgaacaat 132180
 gctaaggtac tgagatgttt aaaaaacaag tttactttca ttttagaatg caaagtgtat 132240
 15 ttttttaagg aaacaaagaa agcttttaaa atatttttgc ttttagccat gcatctgctg 132300
 atgagcaatt gtgtccattt ttaacacagc cagttaaadc caccatgggg cttactggat 132360
 tcaagggat acgttagtcc acaaaacatg tttctgggtg ctcatctcac atgctatact 132420
 20 gtaaacagt tttatacaaa attgtatgac aagttcattg ctcaaaaatg tacagtttta 132480
 agaattttct attaactgca ggtaataatt agctgcattg tgcagactca acaaagctag 132540
 ttcactgaag cctatgctat tttatggatc ataggctctt cagagaactg aatggcagtc 132600
 25 tgcccttggtg ttgataatta tgtacattgt gacgttgcata tttcttagct taagtgtcct 132660
 ctttaacaag aggattgagc agactgatgc ctgcataaga tgaataaaca gggtagttc 132720
 catgtgaatc tgtcagttaa aaagaaaca aacaggcag ctggtttgct gtggtggttt 132780
 30 taaatcatta atttgtataa agaagtgaag gagttgtata gtaaattaaa ttgtaaacaa 132840
 aactttttta atgcaatgct ttagtatttt agtactgtaa aaaaattaaa tatatacata 132900
 35 tatatatata tatatatata tatatatatg agtttgaagc agaattcaca tcatgatggt 132960
 gctactcagc ctgctacaaa tatatcataa tgtgagctaa gaattcatta aatgtttgag 133020
 tgatgttcct acttgtcata tacctcaaca ctagtttggc aataggatat tgaactgaga 133080
 40 gtgaaagcat tgtgtacat ctttttttc caagtccctt tttttattgt taaaaaaaaa 133140
 agcataccct ttttcaatac ttgatttctt agcaagtata acttgaactt caaccttttt 133200
 gttctaaaaa ttcagggata tttcagctca tgctctccct atgccaacat gtcacctgtg 133260
 45 tttatgtaaa attggtgtag gtaataaat atattctttg tcagggattt aaccctttta 133320
 ttttgaatcc cttctatttt acttgtacat gtgctgatgt aactaaaact aattttgtaa 133380
 atctggtggc tctttttatt gtaagaaaa gcattttaaa agtttgagga atcttttgac 133440
 50 tgtttcaagc aggaaaaaaaa aattacatga aatagaatg cactgagttg ataaagggaa 133500
 aaattgtaag gcaggagttt ggcaagtggc tgttgccag agacttactt gtaactctct 133560
 aaatgaagtt tttttgatcc tgtaatcact gaaggtacat actccatgtg gacttccctt 133620
 55 aaacaggcaa acacctacag gtatggtgtg caacagattg tacaattaca ttttggccta 133680

60

65

ES 2 807 597 T3

aatacatttt tgcttactag tattttaaataa aaattccttaa tcagaggagc cctttggggtt 133740
 ttatttggca aatccttgta agctggcttt tgtcttttta aaaaatttct tgaatttgtg 133800
 5 gttgtgtcca atttgcaaac atttcacaaa atgtttgctt tgcttacaaa ccacatgatt 133860
 ttaatgtttt ttgtatacca taatatctag ccccaaacat ttgattacta catgtgcatt 133920
 ggtgattttg atcatccatt cttaatatctt gatttctgtg tcacctactg tcatttggtt 133980
 10 aactgctggc caacaagaac aggaagtata gtttgggggg ttggggagag tttacataag 134040
 gaagagaaga aattgagtgg catattgtaa atatcagatc tataattgta aatataaac 134100
 ctgcctcagt tagaatgaat ggaaagcaga tctacaattt gctaatatag gaatatcagg 134160
 15 ttgactatat agccatactt gaaaatgctt ctgagtgggtg tcaactttac ttgaatgaat 134220
 ttttcatctt gattgacgca cagtgatgta cagttcactt ctgaagctag tggttaactt 134280
 20 gtgtaggaaa cttttgcagt ttgacctaa gataacttct gtgtgcattt ttctatgctt 134340
 ttttaaaaac tagtttcatt tcattttcat gagatgtttg gtttataaga tctgaggatg 134400
 gttataaata ctgtaagtat tgtaatgta tgaatgcagg ttatttgaaa gctgtttatt 134460
 25 attatatcat tcctgataat gctatgtgag tgtttttaaata aaaatttata tttattttaa 134520
 gcactctaag tgttgtcttc ctgaagtttt tttagtgtt gaatgactgc cacctcaatg 134580
 aagaaaaggg aataaaaaat aattttttaa gacctttta agatagatag ttagtcttat 134640
 30 gttaaactat atctaagata ataccacaaat aattaaggcc gaagtatttc tctggttaa 134700
 tgggttagat atcactcac ttttccttcc aactaacttg ttagtgtatt cactttgcat 134760
 35 gtgtagacag tgtaaatcag atagagagta aagcacctct aatcttagat tgccccctcc 134820
 agtgttttgt gaagggtttc agtgatatag caggtgcact aaggttgaat tcatattgct 134880
 tagaactaag gccaaactctg ttttcagact ctcaccttcc acttcttgcc tactcttctt 134940
 40 aaggaagat acttcttctt gtacatcaga aaggcagggg ggtaggctgg aggaatgggg 135000
 agaggaggcc tggaaggtat cagacaaata tacttgtcct catctagtcc cacatggctt 135060
 caaggagctt gaggctaaat catcctcatc tctaccatt ctctgccatg tgaatcatcc 135120
 45 catatataat atcagtgcac tc 135142

<210> 2
 <211> 20660
 50 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 55 attttttagta gagacagggg tttcattatg ttagccagcc tggctctgaa ctctgactt 60
 caagtgatcc gcctgcctcg acctcccaaa agttctagga ttacagacgt gagccaccgc 120
 60 gcccggccca aagtgagatt tcaactctct ctacaccagc tggacctgac agcggactcg 180

65

ES 2 807 597 T3

	cggagggcga gacgccgccg gcggtcttag ctcaagaatg aagcagccgc actgggctaa	240
	tgcgcctttg ggttcagccc ggcagggcag ggaagcaaga gttcgctcag attggctttt	300
5	gggtttaagc taaagcgtca gaaactgaca tccaggttta catggggcat cctggagagg	360
	gtcagcctcg caagcggctc tgctaataccc ccagccctga tcccgcctcg ggtcccgggt	420
	gggtctcacg cctgtagctc ctgcccagct gggctttcag cggcgcccag agaagcacca	480
10	gccgggcctg gccgccgggt cccggctccc gcgggacgct ggaggcgtcg gcggccctgg	540
	ccccgcctcc tccccggcaa ggcccaatgg ggcggcaggg ccggcagccc cgccccggtg	600
	gtgcccgcgc ggccagcgcc cgccaggccc agcgttagcc cgcgccagg cagccgggag	660
15	gagcggcgcg cgctcggacc tctcccgcc tgctcgttcg ctctccagct tgggatggcc	720
	ggctacctgc gggtcgtgcg ctgcctctgc agagcctcag gctcgcggcc ggcctgggcg	780
	ccggcggccc tgacagcccc cacctcgcaa gagcagccgc ggcgccactg tgagtgccgc	840
20	gcggagggtc caggcagggc gcgcgcccca gctgcgacgt ggcggcttcc caggctgggg	900
	ccgggaagca cgtcccgcc gcccgcagcc cggggacggc ggggtcaggc gcacaaaggg	960
25	ccgcggggca gcttcgctcc gcgctcccc gcccgcgct tcccggccgt gccaggcgct	1020
	gggggtgggga cttgagggac ggtggcaact ggtggcccgg gcgacggcca gctctgcgcg	1080
	ggcgggggct cggggctgcc gcgcgccct aggtatttcg ggagggggtc ctgagagtgt	1140
30	cccggacccg aagggtggcc tgcccgccct gcgcccctgg aacgagacga gcacccgtgg	1200
	ggggctggag caccccgcgc gctcccctgg cgagagggag ggtcgtggct cggcccctgc	1260
	tcagacaaag gctgggaggc gggagacatg cacttcccct tccttttcag ccaggcgcgc	1320
35	gctgatacca ggcccacgtc agctattttt ggagcctttt acacgacagc tggaggagcg	1380
	tcctttttaa ttttcccctt ttgtttgcc gccccaccc ccaccccttc gccttcacg	1440
	ctgcaactga ggctccatcc tggggcctct ccttgacttg acctgccttg gcaggcacat	1500
40	gccctccctg cctggctcac tcgccgcaga gacctggcag cccgcgcaa atgtcacttt	1560
	gcggaatcgt tcccacggct tctgggtacc cttagttccc tgcttaggag ggaagacagt	1620
45	agtcgggtcg taataagcaa gacttagccc gagcctccgt tgccaacgca ggctgccttg	1680
	cttgccgtgt gggcatcgcc ctgccccctc accctggcta cccaacacag ctacaaaagg	1740
	cagggaaaca tgtaggtccc ttggccctgc ctaatgcctg ttgccatgga aaccctatc	1800
50	ctaatctggc caggagcccc ttgcagtgag ccaggagagt gaggaagagg ggatggggcc	1860
	cgctggccct gacctggcca gaggaggtaa tggtaaccg gattgtggga gcagctgact	1920
	agagccgggg gggtagggag gcttgggccc cagtcctacc ttccctgcca aggagaaagg	1980
55	ggcatgtctg cttttgtacc tctgggaatc tacctcaggg atctgcccac caactcccag	2040
60		
65		

ES 2 807 597 T3

	gttccaagtg ccccgaggacc caaagattcc catatagcac accaccttca gcaaaaaatat	2100
	ggtggaagtt agccacattc ttaattctc ccttttttc tgccttgatg gtaaaaaaaa	2160
5	aaaaagaaa caaacaaccc gaaaaacaca cacaacagg aacacaaagc gccttttaag	2220
	ggtcctgaat ttggatacag aaaaagcagt cagttgcagg cccttctaga agtccccatg	2280
	tgggttggtt atgaatgggg aaattgcttg gtgttgagg tggacatcag actctacagt	2340
10	tgcgactctg ccagcttggt acctggcaac gcagctggag acagaatact tggcattccc	2400
	cttgatgaca aggaaagaat attttggggc taaaagagcc ccgtgtcttt gctgcctggt	2460
	aattcctgca cgcactcttt cctatcttgc aacgcoatag gcttccagcg actgctggtg	2520
15	atgtttctgg taagttagag cttggggcag tgcggaccag ttctgtgaac ggctcagtgg	2580
	cagaattact tatctagcct tccttctctc ctaaccocaga aacttcttaa ttcttgcctc	2640
	ttaagtgtgc agatctttct gccacgtcag ataagccct agctgccttg ccagagctga	2700
20	ttggggtggt tgtgttttag cctagtaggt actgaggaaa agcctctttg gaatggctga	2760
	ggcctgctcc cacatcttct gtgtgaagtt gagggccctt gggctggttc cattcaggg	2820
	atgaggtgct gaaactgct ctacagattc tggaaaccag ggtctgtggc cttccctggg	2880
25	gtttatactc tgtaaaccca tgttaaaaat accagcagat tgcaaatatt agtacctgt	2940
	aggttgaag cttcttcagg gcatggggcc tattgctgga gagagatgcc acccgtgtac	3000
	atctggtgca ggtgctggt aagaactcac tggccctgt gtggcaatgc ataccagatg	3060
30	ggtgagaggg gaggaaacac attcagtga acagaagggt agggcagggc agccctgacc	3120
	acagatggag ttgacttcaa cttgacctt atttatgtct ttgacaaaag tagtatactc	3180
	ctactttgtg ccagacacca tgcggggtgc tggggataga gctgggaata aaaccagcag	3240
35	agactctttc aaaaccctta ggagctcaa ttctgatgtg ggagggggca gacagtaagc	3300
	aagatagatg ttgactagta tgatatatgg gtacaagagc taaggaaggc caggcactgt	3360
	ggcttacacc tgtaatccca gaattttggg gggctgaggt gggaggattg cttgaggctg	3420
	ggagctccag accagcctgg gcaatatagt gagaccocat ctctacaaaa ataaaaata	3480
	aaattagcca ggcacgatgg tgcattgctg tggctcttag tactcaggag gatcatttga	3540
45	gcccaggagg tcaaggctgc agtgaggtag aattgtgcca ctgactcta gcctgggtga	3600
	caaagcaaga ccctgcctcc cccttctccc cccaaaaaga gaagagctaa ggagaaacag	3660
	gcaagaaagg tgtgtgcaca aaagtttga tagggcagcc agaaaagtcc tcaactgaagg	3720
50	aatcgctgag gaggggagga agcaggccat tttcggattt gggggaagag ggactcgcag	3780
	gtgccaaggg catgatgaa gagcagagag gatggtgcca aggctggctc agcaggcacc	3840
	aggtggagtg acaggatgag gttcggcagt ggggtctgta gagggctcac aggccatctt	3900
55	tgagagcttt cgcttttact ttgcagggtt ttgagaggag tatcgttacc tgatttccat	3960
60		
65		

ES 2 807 597 T3

cttatcggga gcattctagc ttcagggacc tggcaagaga ggatgatggc ttggacctgg 4020
 gtgggtggcgc tggggatggt gaagaagtgg ttggattctg gatataatctt gaaggaggag 4080
 5 ccagtagtggt ggaaaggttc caattcaggc gattttacat aaaaatctag atacgcagca 4140
 ggcactcact tatggcaagg gtgggcttgt ctgaggggtg cttctggttt tgggtggttt 4200
 gatgtgagag aagggaagga atgaaggatg acaccaagga gtctactaga gtttgttcca 4260
 10 aaatggctgt tctggccgcg tgcgggtggct cccaggactt tgggaggccg aagcaggcgg 4320
 atcagttggg gccaggagtt cgagacctgc ctggccacca tggtgaaacc cgtctctac 4380
 taaaaataca aaaattagct ggggtgtgtg gcaggcgcct gtagtcccag ctactcaggg 4440
 15 gctgaggcag gagaattgcc tgaaccagg aggtggagct tgcagtgagc cgagatcacg 4500
 ccaactgcct ccagtgtagg cgacagagtg agactctgtc tcaatacata catacata 4560
 20 tacatacata catgcatgca tacatacata catacata taaaatatac aaagttgctg 4620
 tcctgccttc ttgagcccc aggaattgga acctttcccc actctctgat cttttgctgg 4680
 gacatgctga ctgagcagcc tttctgctga gagcatgggt aggaatgtgg agggagcagt 4740
 25 tatgcctggg gctggctgcc tgcggctgga cctctagcct cctgctggga gcagcaagaa 4800
 gccagggatg tgttttgaaa tccttacttg gtattgggtg ctaggagccc cagacagggg 4860
 ggagagtcag cctaactgac ctctgggtgac tgggttaatt ccatcctgca ctctcgccaa 4920
 30 gaggacagtg tttgtgcaat gcatcagctg aagattcgtg gtggctgtca cttcggaggt 4980
 tttcagggag gcctagctgc tgctctgtgt atttcaggta gcttgtcacc acttatctct 5040
 cagagaaggg cagaccatgg ctgtatctcc accatacagg ctgaacagca gacaggggtc 5100
 35 tcaaactcca gtgccctggg ccacactgga gggcacttgg ctgtcatgga gtgaaggag 5160
 aggcgcctt cagcccagcc catccttgcc atgagtgagt gcctgctgca tttctagatt 5220
 40 tttatataaa atctcctgat tttttttgac tggtttaaat ttttattatt ttggtaaaaa 5280
 acgtataaaa cttaccatct tagtcattgt tcagtgtaca gtattgttaa gtacattcgc 5340
 actgttgtgc agacattacc accatccatc accagaactt tgtcaccttg caaaaccgaa 5400
 45 actctctacc catgaaacaa tacctcccca cttcccgtcc ccagtccttg gcagccacct 5460
 ttttactttc tgtttctatg aatttgacta ttctaggtac ctcatgtaag tagaagcata 5520
 tagtatttgt cttttgtgac tggtttattt cacttagtta gcataatgcc ccccagggtc 5580
 50 atccactttg tagcaggtgt cagaatttcc cttcttttca aggctgaatc atattccatt 5640
 gtatgtagat aacagtagtc ccccttatcc ttggaggatg catttcaaga tcccagtg 5700
 atacctgaaa ctgcaaagcc thtagatact atgtttttt cctatacata cagatctatg 5760
 55 ataaagttta atttatgaat taggaacagt aagagattag caataataac tagtaataaa 5820

60

65

ES 2 807 597 T3

atagaacaat tataacaata tactgtaatg aaagttacat gaatgtgatc tcttaaaata 5880
 tcttactgta ctgtactcac ctattttcag actatggttg actgtgggta actgacacca 5940
 5 caggtaactg acgtcatgga aataaaacct ttgataaggg gggactgtat cacattgtct 6000
 ttatccattc atctgtgatg gacacgtggg ttgcttctat cttttgctgt tgtgaacatt 6060
 gctgctatga atgtgggcat acatatactc ctttcagacc ccgctttcga ttttttgga 6120
 10 tgtatataca gaagcagaat tgctggatca tatagtaatt cttgtccttt tcttttcttt 6180
 ttttttttog agaocggagtc ttgctctctt tcgccoatgc tggagtgcag tggcgcgatc 6240
 tcagctcact gcaagctccg cctcccggtt tcatgocatt ctcctgctc agcctcccca 6300
 15 gtagctggga ctacaggcgc ctgccaccac gcctggctaa ttttttgat ttttagtaga 6360
 gtcagggttt cactgtgta gccaggatgg tctcgatctt ctgacctcgt gatccaccocg 6420
 cctcagcctt ccacagtgtt gggattacag gtgcgagcca ccgtgcccg cagtaattct 6480
 20 tttcctttta gctaaggaac acccatactg ttttcoacag cagctgcacc atttcacatt 6540
 cccaccaaca gggcacaaga gttccaattt ctccacatcc ttgctagcac tttattttct 6600
 gttttgtttt tcttttctg atagtagctc tcttagtggg tgtgagggga tagtgggggtg 6660
 25 atatctcatt atggttttga tttgcatttc cctgatgatt agtgatgtt agcatctttt 6720
 catgtgcttg ttggccattt gtatatcatc tttggacttg aaatgtctat ttaagtcttt 6780
 tgtccattat atttatttat ttattttgag atggagtctt cctgttacc aggctggagt 6840
 30 gcagtggcat gatctctgct cactgcaacc tccacctcct gggttcaagc aattctcctg 6900
 cctcagcctc ccaaatagct gggactacag gtgtgtgtca ccacaccagg ctaatttttt 6960
 35 ttctattttt agtagacaca gaggttcacc attgtggcca ggctggtctc gaactcctga 7020
 cctcaagtga tctgccctct tcagccttcc aaagtgtgg gattacaggc atgagccacg 7080
 gtgccagcc agtcttctgt ccattttaac gttgagttat ttgttttatt gttgagattt 7140
 40 actgattttt aaaacttggc caccaattaa gattttttta aaaaaccagt acctggaaca 7200
 agcagaacaa gtctctgctg gccttggctc atgttctgt tctcagttcc cctgggatgt 7260
 ttgcttccag ggaggcctgg gcactcctga ctttgggtgac agccctgctt gctctctctc 7320
 45 tgttacctgt aggtttcccc ttccacattc actgcctccg ggcaggcact gttgtgtttt 7380
 aggcatttca gtatcccagt ggggtactgg ataagtgtt agttagcacc tgccggtgag 7440
 taaataatca ggtcctgtgg tctctgaggg tttgacacat caggtctttg atcttgacct 7500
 50 tgaactctcc tagccatgcc tgctgaagc ccaaccgtgg agcccaggct gaggctgaaa 7560
 cctgaagaac tggccccaag tgagtctctc cttagggctc ctgattatga tagttcattt 7620
 tttttttttt ttaacaaatt tgattagctg tcctcaaatt aactcatagg agatgctccc 7680
 55 cagaactaaa ctagctctgc aacagctcaa cagactttcc gcaggttctg cagctctttc 7740
 60
 65

ES 2 807 597 T3

	cactcaagct tcagaaaaa gtgaaggaat attgtagatt gggttcaaaa tccccatcgc	7800
	gtcttgggaa aggcagtaga gccagcagcc agccaccttt tgttctctag ggaatggaat	7860
5	agtccaaggc tgtgtttgtg ttctgcttct ctacatctga cccacgggtc ttccagaggc	7920
	tgcatttggg tcagggacct gggctctatc ttgcctctga tgcagaccac actctctgag	7980
	tctcattatt ccccctaaat gatctctaag attatthtta gattaaaaa aaaaaacaaa	8040
10	ctctttgcat atctttggaa agtcagttgt ttgaggtctg ttaggcttta atcacttttg	8100
	ttttaaagt gccgaggtgg tttctaggcc tgcttttcac aggtattctg tcccttgtca	8160
	gttcttccca cccagttttt tttgtttgtt tgtttgtttt tttgagatgg agtctcgttc	8220
15	tgttgcccag gctggagtgc agtgccgtga tcttggtta ctgcaacctc cacctcccgg	8280
	gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctcct cggtagctgg gattatagcc acgtgccacc	8340
	atgcctaatt tttctattht tagtagagat ggggtttcac catggtggcc aggctggtct	8400
20	tgaactcctt accttgagtg atccacctgc ctcagcctcc caaagtgcta ggattacagg	8460
	catgagccat tacaccacgc cccaaccacg tgttttcaaa taatcattct cttcccttca	8520
25	cctgatttgc tgtgtctaat ctagagtgga gctgaagaca catcaccacc tctctaagga	8580
	ctgtgtgtaa cacaagagta attgggctgt aagtgaggct gaggagtgtc gctttgagga	8640
	aagggcacag ctctcagctg agctgggtgag atttccctgt gactgaagtt ttattagatc	8700
30	ttgttccctg ctctgcattt gctgcttctt cccaggtctg gggcagagga gcaggtggt	8760
	gccccggtgc ccctatctgc tgcaggctga ggttcaacaa gccttgtcca aggcagctgt	8820
	actgattcat tgttaggtgg ccagttcctg agttttcttt gaaattcact tcccagactg	8880
35	ttgggtattc ctgagagtca gactctcctt cagtagectc cctgcccc taccctccac	8940
	tggtctccct ggacctctga tcagcccctc attgagtcct ttgatgcttc tctggtagga	9000
	ctgaccacc tgcgtcggct gggatcaagg gttctgagtt ccattcgcag gtgctgtaag	9060
40	cctgtccttc ctgttgaata gggtcagagt cctcgtgact ctgctgtttt caagctctgt	9120
	aaccttgggc agtaagctgt taacctctct gagcctcagt ttcccacact taaaatggag	9180
45	ataatggcca ggcgtggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaagtgg	9240
	gtggatcacc tgaggctagg agttcgagac cagcctggcc aacatggcaa aacccctct	9300
	ctactaaaaa taaaaaatt agccgggcct ggtggcgtgt gcctgtaatc ccagctactc	9360
50	aggaagctga gacagcagaa tcgcttgaac cggggaggca gaggttgag tgagccgaga	9420
	tcacgccatt gcattccagc ctgggtgaca gaccaaagac tctgtctcaa aaaataaata	9480
	aataaataaa taaattaatt aattaataa aatggaggta atgatactc cttggggttg	9540
55	tttttgggat taaatggaat cacattgtac agcattggta cactgtaagg cacatagtag	9600
60		
65		

ES 2 807 597 T3

gcaactcaata cctatctata ctatttcctt tatcaccaca agttagttga gggctcttgg 9660
 gttgcacgca acagacaaaag ttagtgactg gttaaacttg agaggatttt attatgagct 9720
 5 acacagcgta gctcatagaa ttgcagggaa aactataaag aactaagtct tggacaaaag 9780
 taatatcttg gcatgggcct gtagccccag ctactaagga ggctgaggtg caaggattgc 9840
 ttgagccccg gagtctgagc ctggcttggg caacagagag agataaagag accctgactc 9900
 10 taaacaataa gtaaatacat aaaagaggac ccaggccctc cttaggaact ggatggcagg 9960
 agcccctgga caacctctta ctgatttggg gctggatgag gcagccgag ctagccagtg 10020
 ttctttgtgt tgatctctc tgccttcata ttccaggggg agaggggtctg acagggcaga 10080
 15 ctggccccca ccctcttggc cactggtggg ctgggcatgt ttttgggtag ttctacctag 10140
 ccagattaaa gtgggggtg ggtggggagt ccagccagcc tgggcaacag ggcaagactc 10200
 catctctaca aaaaaattht aaaattaggc tggcacgggtg gctcacgcct gtaatcccag 10260
 20 cactttgctg ggttcaaggc aggtggatca cttgaggtca ggagtttgag accagcctgg 10320
 ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa attagccagg tgttgtggtg 10380
 cacacctgaa atccccgcta cttgggaggc tgaggccga gaatcacttg aactcgggag 10440
 25 gcggaggttg cagtgggctg agatcatgcc actgcactcc caccctgggg gacaatagcg 10500
 aaacttcgtc tcagaaaaaa aaaaaattaa aatatagctgg gtgtggtggc atgcccctgt 10560
 agtcccagct acttgggagg ctgaggtcag aggatcactt gaagccagga agtcaatgct 10620
 30 gcagtaagct atgatggcat cagtgcattc cagcctgacc aatggaacag gaccctgcca 10680
 agaaagagag agagaaagg aggaaggaac gaaaggaagg aaggaaggaa agaaaggaaa 10740
 35 ggaaggaag aaaggaaagg aagtaagtaa ggatggatgg atccaggtgc tctaaaccag 10800
 cagttcccaa agtttttggc accaggggcc agtttcatgg aagacaattht ttccacgggt 10860
 ggcaggtggt tgggcagcgg ggatggtht gggatgagtc aagtgcatta catttattgt 10920
 40 gcactttatt tctattatta ttacattgta atatataatg aaaaaattat atagctcacc 10980
 ataatgtaca atcggggggt cctgagcttg ctttcctgca actagacagt cccatctgga 11040
 ggtgctggaa gacagtgaca gatcatcagg cattagattc tcataaggag tatgcaacct 11100
 45 agatccctcg tgtgcgcagt tcccaggcat gagctcaggt ggtagtagtg ctcaactcacc 11160
 tgcagctctc ctctgctgt gtggcccagt tcccacagt ccgtggacct gcactaaagg 11220
 ctgtggcctg gtctgctgac ctctctccag agcccacggt actagtccat ggcctgggag 11280
 50 ttggggaccc ctgctctaag cagtgaggga gctgatttgc agacggggga gtggacaccg 11340
 ggcagctgga gccctggctt tctgccactg tctcctggtg aagggcgggc ctggctggga 11400
 ggagagggcc cccctccagc ctcccagggt gcatgatgag ctgtgtgtcc ctgcttctag 11460
 55 atgccgacaa aaggatcaag gtggcgaagc ccgtggtgga gatggatggt gatgagatga 11520

60

65

ES 2 807 597 T3

cccgtattat ctggcagttc atcaaggaga aggtagtgcc ccctcctgaa gtgggtggct 11580
 ctccagggtg gctggccagg gattgttctg tcccacaggg tcttctggac tgcaggctcc 11640
 5 taggaccccc ccgttgtcct ggtaggcagc agcagctctg tttctctccc tctgtctacc 11700
 cttctttcac atctggtcca ctaattgttc agaagtgcgc aggcgggggc ctgtccccag 11760
 cagtccgtgt tgtgatggtg ccagatccca cacgttctgt caactttgag aagcttcaag 11820
 10 gttaatcctg tatcatttcc atcttgatcc cctacgtttt gcctcacttc ttgaaaagga 11880
 gtgaaaaggg aacagggtcg gtgtgtaggg cagtgaccca gcctgcagtt gtgacgagcc 11940
 accatggcaa aggggtccca gagtggccgc ttggcttctc caaagttgcc gtggtctatg 12000
 15 tatgtccagg agagcatgta gtcccttgtga aggcccccaca ctgtgtgtgc gttcatggga 12060
 caaaggttga gaactgtcac ttccaactgt aagatctcaa agcacttgag aagaggaaac 12120
 cagttgtata gagaaatcta gatgtacttg gggttggggg ttggctgagt tgatgggcca 12180
 20 tgtgaggggg gcacacaggg acagtggagg aagaaccctc caaaagactg cggcctggcc 12240
 tgccaacctc tctccaaagc cccagcctct gccagctctg gccaggcccc actgagaaat 12300
 25 ggtgactcc agctttctgc tgcgccccctc cactggcctt cactcatccc tgttttgact 12360
 gactgtcccc tgccatggcc tgcagacttc ttatcctgcc ctttgttgc atgtccctga 12420
 gtcactgggg tgacgccttg ctctggccct ctgtccccag ctcatcctgc cccacgtgga 12480
 30 catccagcta aagtattttg acctcgggct cccaaaccgt gaccagactg atgaccaggt 12540
 caccattgac tctgcaactg ccaccagaa gtacagtgtg gctgtcaagt gtgccaccat 12600
 caccctgat gaggcccggt tggaaaggtc gaggggtgtg aggtgggcgg gccagggagg 12660
 35 gtcacaggct tctcccaccg gcctctccag acttgggggtg gggcagttgg ccatgtcact 12720
 catctcggga ctgggaggtt gggaggctcc agagctgggg ctttctctgag gccaaactgca 12780
 40 cctgaggcca gtctccctgt gtgtgcctgg tggacagtgg ggctcagag gtcacctttg 12840
 atgaggctgg ggcaggcgtg ggtaaggggc tggcctcagg ttccacggtt agggcacagc 12900
 agagctgaga acagaatcca tgtcttccat ctcccaggcc agtgggtgtt ctgcttcaact 12960
 45 ctggctctga cagtgttagg tgtcatcgtt gacagggctg aggaggagga ggaggaggaa 13020
 ggtaatgctg atgtggtcac agtaaggatg gcttcttttg gcagtagtcc attctggcgt 13080
 ggacagtctt gcaggcaggt atgcagagag attgtgcaga ggagtgtgt gtgtaaggcc 13140
 50 tgtgtccttc agagcctcag cagcctctgg ggaacattgc tggtgccctc ctgccactgg 13200
 ctggccttg caggtctgcc tctgtcccca tggcatgca gggcactga gaggtgcccc 13260
 caccaggcct agactggctt ctggccttg gctgtgggg ccgctctcga gggttccatg 13320
 55 aagtcacagc agtgtgtgtg cagaggggcc aggtttggat aattcgagaa aggatggttg 13380
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

aggagttttc tgagctctct cttcctactt tccacagttg gagggagctg gcggaagta 13440
 ctcgagatac atctgcaaat tccccaggcc tgcccctgtc ctgcaggtca tgcctgacct 13500
 acagcactgg gatcatttga gtgttgagct cttcatttca cctgaaacctt gggagtgtgtg 13560
 tatccccatt tatggacaag gcagggagagg gtcacagcct taggaaactgg ggtggcgttg 13620
 gggccaggac cggagcatgt ggagtgggca gtgtgttgtc aggcttcgtc agacaagtcc 13680
 ttcccccgga ctgtactccc tccatgtgtg atgtgggaat cataatggcc aacagagcac 13740
 ttagcatgga ccgggcaccg ttctaggccc tttacacacg agctcatttc gtccctcaoga 13800
 caacacttag gctggttatt tttccagtaa tttttttta cagctttggt tgagccactt 13860
 ttgtaagcct caccattaaa actggcagac ttgctgggca tgggtggtca cacctgtaat 13920
 cccagcactt tgggaagccg aggcgggtgg atcacctgag gttgggaggt cgagaccagc 13980
 ctgaccaaca tggagaaacc ccatctctcc taaaaataca aaattagctt ggtgtggtgt 14040
 cacatgcctg taattccagc tgctogggag gctgaggcag gagaacogct tgaaccagg 14100
 aggcagaggt tgtggtgagc cgagatcgcg ccattgcaact ccagcctggg caataggagc 14160
 aaaactctgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatt ggcagactcc agagcccaca 14220
 catttgcaact ctagactcta ctgccttcct catgaagaat tttaggacct ccgtctggct 14280
 gtgttgttgc ttggggttca aattctggtt gaaagatggc ggctgcagtg ggaccactat 14340
 tatctctgtc ctcacagagt tcaagctgaa gaagatgtgg aaaagtocca atggaactat 14400
 ccggaacatc ctggggggga ctgtcttcg ggagccatc atctgcaaaa acatcccagc 14460
 cctagtcctt ggctggacca agcccacac cattggcagg cacgcccctg gcgaccaggt 14520
 aggccagggt ggagagggga tccactgacc tgggcacccc ccgactggag ctccctcgct 14580
 agccatcctc ttgtctctgc agtacaaggc cacagacttt gtggcagacc gggccggcac 14640
 tttcaaatg gtcttcaccc caaagatgg cagtgggtgtc aaggagtggg aagtgtacaa 14700
 cttccccgca ggcggcgtgg gcatgggcat gtacaacacc gacgaggtga ggctggett 14760
 ggcacctgg gccctcctc tcccagctt tctcttcac tctgtctcgt ggcttccct 14820
 tcttctgtaa tggcctcatt cttaggccac aaagaggcag aatggccac cagggtggg 14880
 catggtggct gacacttgta atccggcat tttgggaggc caaggcagga ttgcttgaga 14940
 ccagaagttt gagaccagcc tgggcaacag tgagacccca tctcttgaaa caaaaagaaa 15000
 agaaaagaaa agaaaagaaa tggccacgag cagctccagg cgtactcctg cctgcttggc 15060
 taccctatca gaagagaatg cctctttatc cccagttcca gctccaatgc caggctgagt 15120
 cacatgacca cctctgagcc aatcacagag gccctgggga gaaaggcttc tgattggata 15180
 agccagggac aactgtcaa cccagcgct aggcctggga attagcctg cccagccac 15240
 atgtagtcta agcgggtgct ttcaaaaaa aagttgtttc caaaaaaaa aaaaaaagg 15300

ES 2 807 597 T3

5 cgggtgttttc caaaaaaaaa aaaagggcgg tgttttacia agcaaagttg agagggagag 15360
 gctgggccag cagaaacatc gtgtgactg cacggaggct ggtgttaaac agtcgctgg 15420
 5 gcggcgggggt accgttcctg gagagctggg ccttgccctg ggaggtggga ggttgccggc 15480
 aatcgccag ctagggcacc acgccagggc cctgtctctc cccctgcagt ccatctcagg 15540
 10 ttttgccac agctgcttcc agtatgccat ccagaagaaa tggccgctgt acatgagcac 15600
 caagaacacc atactgaaag cctacgatgg gcgtttcaag gacatcttcc aggagatctt 15660
 tgacaagtaa agcctcatcc atgtactctg tggcctttct tcccttcccc ccatgctggt 15720
 15 cccatcctac cctgggaagg tcgctattag agtgcatttg gctcagctcc gaggctcagg 15780
 gagggatccc caacctgtca gccttctgcc ctctccccat aacagacctt tttactcca 15840
 ggcaactataa gaccgacttc gacaagaata agatctggta tgagcaccgg ctcatgatg 15900
 20 acatggtggc tcaggtcctc aagtcttcgg gtggctttgt gtgggcctgc aagaactatg 15960
 acggagatgt gcagtcagac atcctggccc agggtagcgt gggaggacgc tgctccctgt 16020
 ggggtggac tgttggtctt ctctggctgg agggattttc agaccctttt ggtagaaaac 16080
 25 tctagtggag caggactcat tgcagggtcc tctgtggaca gcagggggca ggagctccct 16140
 ggcatctgag tgagagagga tcacaaatta ggtttggact ggtgtatgac tgaggtgct 16200
 ctagagaga aaggagggca caggaattcc agggctaggt tgacagccct aaggttgctc 16260
 30 cagtccatga tggagcctca tgactctttg gttccagtag gaaaatggga tcaagcggga 16320
 ctggaggttc tttaaactac agcgaatgca ttttgcatag tgaacctaat ggatggaaga 16380
 gaatgttggg gaagcctgca aaccccccaag ccctaggggtg tcctaaaaga caaatcagat 16440
 35 tgcagtaaaa agtataggtg atgaggtcag gagttgaga ccagcgtggc caacatgacg 16500
 aaaccccgtc tctactaaaa atgcaaaaa atttagctgg gcatggaggc gggcacagtc 16560
 40 atggacacct gtaatcccag ctacttgaga ggctgaggca ggagaatctc ttgaaccag 16620
 gaggtggagg ttgcagtgag ccgagattgc gccattgcac tccagcctgg gcaacaaggg 16680
 tgaaactccg tctccaaaaa aaataaaaaa taaaaataa agtataggtg agaccattag 16740
 45 agaagaacag cgagaaatgg gccaatgtg ttgggaacaa gagcagaaa ggtggtaggt 16800
 gtgggaaaca ggcaggacat agagagtgaa agagaaacct aagcttacca ggcagctcc 16860
 tggatgggg aaaaggaag cccaggacgg gttctgatga aaagcagagt cttgttactt 16920
 50 tgtgtaaacc tttggcttta ctttgaaag ttcagtgggg atcctctcac cgaacaattc 16980
 ccatctagga tagaaggatg aaacgcata gcagatgagg cagaggcatg aaaatgaacc 17040
 ttaagtgtct aaggaatggt gtgaaggtgc aggtaaaatg gagaaggat tgcttacagc 17100
 55 caaaattctt agaattcata gacaaagcat tttctgtag atgttgccta tgttttctt 17160
 60
 65

ES 2 807 597 T3

5 cttcaatcct tattttggtg tcatgggggt gcctttgaag ccctggagtc cttgacaata 17220
 gaaaagcttg ctggagttga catgtggatt tgggagcatt cagaaattaa tcaaaaagct 17280
 tgaaagtggc ctaagagagt agctgcaaaa gtgattgttg ggaaatagct gaccacagct 17340
 ttattgtttt ccttgaatgt gcctccgggt cacgagccag gctgggtggc aggctgtggg 17400
 ggaccacagg actctgtggc ctcttgggcc ctgtgggcca caggctgtgg ggcgcctgga 17460
 10 gctggtgaca cagatggatg ttaatgtgct ggtgatagcc accctccagt gccctccagc 17520
 cctgtgctgg gccctggaga cccacaggag ggtgaagaga cctggaacag tocctgtcct 17580
 cccagttgca gctgggggag gctgagtaga gccacgaact atggcagcta caatattggg 17640
 15 ttgtagaggg cagcagggct cagctgggtg gccccaggag aggcgaggcc ctgagagaaa 17700
 ggctttctac cctccaggct ttggtccct tggcctgatg acgtccgtcc tggctctgcc 17760
 tgatgggaag acgattgagg ctgaggccgc tcatgggacc gtcaccogcc actatcggga 17820
 20 gcaccagaag gtgagtgcag ggcattggggc ctcaaatgc ccctctacc caggggccta 17880
 aagcccactg ggctgagggc tgaaggacg agcctgacct accagcccag gggcgggag 17940
 ctgtatctgg gcagcctcct cactagctgg ctcggtcctt gatctccctg caacccccgt 18000
 25 ccccagggcc gggccaccag caccaacccc atcgccagca tctttgctg gacacgtggc 18060
 ctggagcacc gggggaagct ggatgggaac caagacctca tcaggtgagc atggaggag 18120
 aggccggagc tgcccaggac aggtctctgg tccctgccctt gcacagatgg ggtctcattc 18180
 30 tgccccatcc ccataggttt gccagatgc tggagaaggt gtgcgtggag acggtggaga 18240
 gtggagccat gaccaaggac ctggcgggct gcattcacgg cctcagcaag tgcgtggcct 18300
 ggggtggtag gcagaccctg gggccatgtg ggaggaagcc aggggacccc tcctaaagtc 18360
 35 cccctcatga gtcagcttag ctgcaagggg gcctggggca ggacatgtcc acagccctga 18420
 gagactgtc aggccagcct ctgtagacca ggtctagtga gttcctcccc atccctgagg 18480
 40 ctggctactc agagctcctt ccgaccctgc ccacaccctt tcccagctt ctctcaggag 18540
 agcagttacc tggcaagaca gaccctgcgg gtgcctgccg aatctcggtg gcctcatggt 18600
 agggggctat agctggcctc tggcctgtag tctgggtggc aggagatggc tgttctgatg 18660
 45 cccaagctca gctgttccc tgaaggggc tggctgatgg ccttggcaag gcctggagcc 18720
 accctgatg tgagtgtgc tctctctgca gtgtgaagct gaacgagcac ttctgaaca 18780
 ccacggactt cctcgacacc atcaagagca acctggacag agccctgggc aggcagtagg 18840
 50 gggaggcgcc acccatggct gcagtggag ggccagggct gagccggcgg gcctcctga 18900
 gcgcccaga ggtgagcct cacagcccct ctctggagcc ctttctaggg gatgtttttt 18960
 tataagccag atgtttttaa aagcatatgt gtgtttcccc tcatggtgac gtgagcagg 19020
 55 agcagtgcgt tttacctcag ccagtcahta tgttttgcat actgtaattt atattgcct 19080

 60

 65

ES 2 807 597 T3

	tggaacacat ggtgccatat ttagctacta aaaagctctt cacaaaattg tctgctgtgt	19140
	ttgtccctga ggggaggagg tagtgggacc ctgaggcaga ggccctgcta gagctggcag	19200
5	gttcccctgg ggcagaccag agcacctcag gaaggggctg ccacggcagg gaagggacca	19260
	ggcagccctg ggagcccgca ttccacaggg gccactgcg gagttctcgg acactcaggg	19320
	cacaggcctg tgggttccct ggaatthtct agcatgatcc agthtctgtg tccagthtctc	19380
10	cattctgaga gtcaatcagt tctgatagg ttgtcattga thththtctt cgttgthtth	19440
	aaccttctaa acatctccag gccactthtct tagctthtth ctaggthtctt aaaagagthc	19500
	ctaccacac ctgcctcaca thtctcttht ccaaggctgc ctgagthtgg aggggcttg	19560
15	gtgtgtgtga acaagggccc tgcattgtct aggcctgcag thcccaggct tgggthtct	19620
	ttcacctatgc attggcaaaa ctagaaaagt aagcttgtga caaattgttctc tggccgggc	19680
20	acagtggcgc acgcctataa thcctgtact ttgggaggct gaggtgggtg gatcacttga	19740
	ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctctt ctcaaaatac	19800
	aaaaattagc caggcgtggt gatgctcacc tgcagthtctt gctactcggg aggctgaggc	19860
25	aggaaaatgg ctggaacctg ggaggcagag gthtgcagtga gccgagactg caccactgca	19920
	ctccagcctg ggtgacagag caagactctg thtcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	19980
	aaaaattgct ctatgcaagt ththtagccc catgtaaaaa ggaaaaataa aagthtctct	20040
30	aaagctacat ataatacaaaa ggactgtcct ctgcatagta agthtctgca agctthtctt	20100
	ththtggtgtt aaaaatgtcct ggagaagagt tgtataatct thataaagtctc tggccaggct	20160
35	gtggtggctc atgcctatag thccagcact ttgggaggcc aaggtgggag gatcacttga	20220
	gcccgaggagt ttgaggctgt agtgagctat gactgcacca ctgtactcca gcctgagtaa	20280
	cagagtgaga ccccatctct caaaacccca thtcaaaaag thcctthtctt aaatactggg	20340
40	gggactccta tggctcctga aaccgacca thtgcggtaga ctgagthtggct thggaagggc	20400
	thtagccctc catccacact ggtgaccccc cgctgtctth thctgagtaa thccctgaaa	20460
	ctctcagggc tataagaaga aacgtggact gctggctctt gcaggcccag cccctgggag	20520
45	gaagctcaag gcttctctgcc thtctctgcc tgtcaccagc acggggctgg cagctctgca	20580
	gaacgcagcc thtgaagccc agcctggcat cgggagctgg thtctthtctt gaagccatgt	20640
50	gggtgggtag ggaggggaag	20660

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para determinar si un paciente que tiene un tumor de mama es susceptible a la terapia con un agente conocido o indicado para tratar la leucemia, el método que comprende determinar si el paciente tiene una o más mutaciones genéticas somáticas presentes en los leucocitos infiltrantes de tumor del tumor de mama, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en KDM5C, CDK8, MPL, ARID1A, FLT3, FGFR1, JAK1, GLI1, EZH2, EP300, BCOR, NF1, SMARCB1, EPHA10, IRF4, INSR, EPHA2, SMO, DUSP27, NOTCH2, HNF1A, MYO18A, MET, RPTOR, ATP10A, PTCH1, BRCA1, NCOR2, PASD1, NEB, MUC4, POU2F2, HLA-A, ALK, TET2, HLA-B, FGFR4, GATA2, FLT1, ATM, ITK, FREM2, INPP4B, CSF1R, PIGN, SOX17, MLL4, TTC28, TNFSF9, TRRAP, DNMT3A, TP53, IDH2, EPHA7, WT1, PNRC1, EGFR, ETV6, SMARCA4, MLL2, MAP3K1, ALOX12B, ARID2, EPHA8, ERBB2, EPHA4, PBRM1, BCL6, HDAC2, MLL, CYLD, CEBPA, JAK3, ASXL1, KIT, MEF2B y ERG y en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están en una región de codificación, y resultan en una sustitución de aminoácido o un codón de parada prematuro.
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en BCOR, NOTCH2, TET2, NF1, EZH2, JAK1, DNMT3A, y TP53.
3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas están presentes en TET2, DNMT3A o ASXL1.
4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la una o más mutaciones genéticas somáticas se seleccionan del grupo que consiste en ALK p.A892T, ALK p.H1030P, ALK p.L1145V, ALK p.R1209Q, ALOX12B p.D492N, ARID1A p.Q1365K, ASXL1 p.G792D, ATM p.A1211T, ATM p.P1564S, ATM p.R2105S, ATP10A p.P35A, BCL6 p.K558M, BCOR p.P1156L, BCOR p.P1613L, BCOR p.P1648L, BCOR p.V2931, BRCA1 p.S1613G, CDK8 p.v1691, CEBPA p.A79T, CSF1R p.R216Q, CYLD p.G173C, DNMT3A p.T260N, DNMT3A p.Y533C, DUSP27 p.Q737L, DUSP27 p.T1124N, EGFR p.A871E, EP300 p.G1777C, EP300 p.M1972T, EP300 p.Q2355L, EP300 p.R1737H, EPHA2 p.E302G, EPHA7 p.G592S, EPHA10 p.L80Q, ERG p.P299L, ETV6 p.P25S, EZH2 p.A478S, EZH2 p.A483S, FGFR1 p.G205D, FGFR1 p.M731V, FGFR4 p.S776F, FLT1 p.V1331I, FLT3 p.P439S, FLT3 p.Q394*, FREM2 p.G1608D, GATA2 p.A286P, GLI1 p.G162C, HLA-A p.A270S, HLA-A p.E176V, HLA-B p.R155S, HNF1A p.A562V, IDH2 p.K205R, IDH2 p.W164L, INPP4B p.K816E, INSR p.R162S, IRF4 p.A370V, IRF4 p.M1461, ITK p.D510N, JAK1 p.S260G, JAK3 p.Q1094*, KDM5C p.A612T, KIT p.G126E, KIT p.G93S, MAP3K1 p.S1002F, MEF2B p.P197R, MEF2B p.P279S, MET p.Q165K, MLL p.A2061T, MLL p.K3846M, MLL2 p.E4152K, MLL2 p.H4930L, MLL4 p.S214P, MPL p.E54V, MUC4 p.A2025V, MYO18A p.A958V, NCOR2 p.A1706T, NEB p.Y1092C, NF1 p.A1670V, NF1 p.K1517M, NF1 p.N2775S, NF1 p.Q2434H, NOTCH2 p.A21T, NOTCH2 p.P1101T, NOTCH2 p.S1708P, PASD1 p.Q213E, PIGN p.T569N, PNRC1 p.R97Q, POU2F2 p.L459F, PTCH1 p.I685M, RPTOR p.V476M, SMARCA4 p.D694E, SMARCB1 p.N154K, SMO p.A379V, SOX17 p.G178R, TET2 p.E1874K, TET2 p.Q1702*, TNFSF9 p.A58S, TP53 p.M169I, TP53 p.R248L, TP53 p.R283P, TRRAP p.S1073G, TTC28 p.K2346Q y WT1 p.T273I.
5. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde los leucocitos infiltrantes de tumor son células CD45 positivas.
6. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente es imatinib, daunorubicina, citarabina, decitabina, azacitidina, etopósido, mercaptopurina, prednisona, idelalisib, ibrutinib o ABT-199.
7. El método de conformidad con la reivindicación 6, en donde el agente es decitabina.
8. El método de conformidad con la reivindicación 6, en donde el agente es azacitidina.
9. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente comprende un anticuerpo específico de leucocitos.
10. El método de conformidad con la reivindicación 9, en donde el agente comprende un anticuerpo anti-CD45, un anticuerpo anti-CD33 o un anticuerpo anti-CD20.
11. El método de conformidad con la reivindicación 10, en donde el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.
12. El método de conformidad con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo específico de leucocitos se conjuga con un fármaco citotóxico.
13. El método de conformidad con la reivindicación 12, en donde el agente es un anticuerpo anti-CD33 conjugado con caliqueamicina.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde el agente es gemtuzumab ozogamicina.
15. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el paciente no ha recibido quimioterapia neoadyuvante.

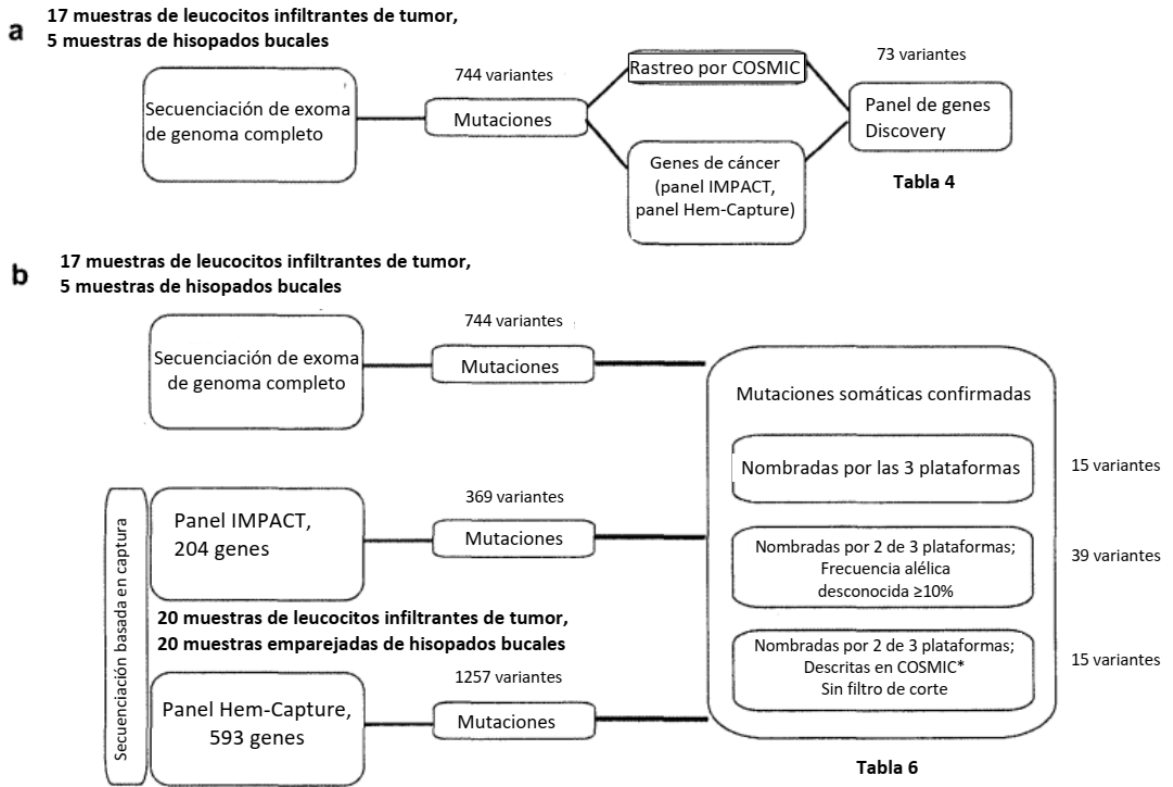


Figura 1

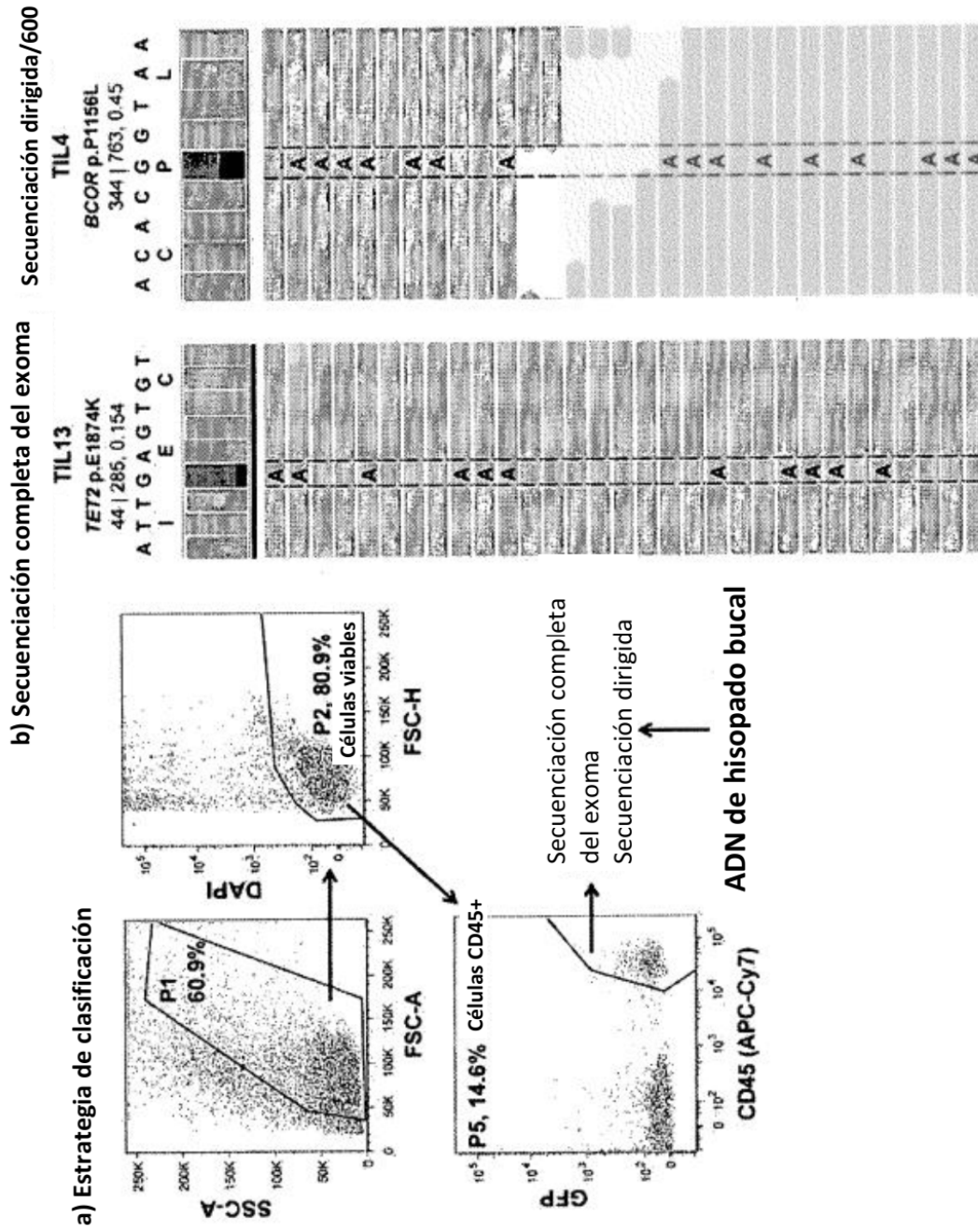


Figura 2