

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 374 244**

(21) Número de solicitud: 201031205

(51) Int. Cl.:
A61K 48/00 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **02.08.2010**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2012**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
15.02.2012

(71) Solicitante/s: **Universidad de Jaén**
Campus Las Lagunillas, s/n - Edificio B1
23071 Jaén, ES

(72) Inventor/es: **Franco Jaime, Diego;**
Aránega Jiménez, Amelia Eva y
Daimi, Houria

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

(54) Título: **MicroRNA útil para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas.**

(57) Resumen:

MicroRNA útil para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas.

La presente invención propone el uso del microRNA hsa-mir-219-5p, de SEQ ID NO: 1, de los polinucleótidos modificados derivados de él, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5, o de sus precursores, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6, para la elaboración de medicamentos útiles para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente de aquellas que se deben a alteraciones en la función del canal de sodio cardíaco, más preferiblemente de síndrome de QT largo tipo 3 y de síndrome de Brugada. Estos polinucleótidos son capaces de modular la función del canal de sodio cardíaco a través de su unión al mRNA del gen SCN5A.

DESCRIPCIÓN

MicroRNA útil para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas.

La presente invención se encuadra en el campo de la terapia génica y la cardiología y específicamente se refiere al uso del microRNA hsa-mir-219-5p, de SEQ ID NO: 1, de los polinucleótidos modificados derivados de él, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5, o de sus precursores, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6, para la elaboración de medicamentos útiles para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente de aquellas que se deben a alteraciones en la función del canal de sodio cardíaco, más preferiblemente de síndrome de QT largo tipo 3 y de síndrome de Brugada.

Estado de la técnica anterior

Las arritmias ventriculares constituyen la causa más frecuente de muerte súbita en las sociedades desarrolladas y suelen relacionarse con la existencia de cardiopatía isquémica, de la que pueden ser la primera manifestación en sujetos hasta entonces asintomáticos. Con menor frecuencia ocurre en sujetos sin cardiopatía estructural y más jóvenes. Los avances de la biología molecular en la última década han permitido identificar diversas entidades clínicas que comparten su origen en mutaciones en genes que codifican para subunidades de canales iónicos, los cuales son responsables de la generación del potencial de acción de las células cardíacas. Este conjunto de enfermedades hereditarias se denominan canalopatías arritmogénicas. En los últimos años, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la base genética y funcional de distintos síndromes arritmogénicos, entre los cuales cabe destacar el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo.

El síndrome de Brugada es una canalopatía asociada a anomalías en los canales de sodio, concretamente a mutaciones en el gen SCN5A que codifica para la proteína transmembrana Nav1.5, las cuales provocan en todos los casos una falta de función de dicho canal y suele presentarse asociada a arritmias ventriculares polimórficas en sujetos sin cardiopatía. Estos sujetos presentan un electrocardiograma característico: elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas y patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His, generalmente con QT normal. Por otro lado, la base genética del síndrome de QT largo tipo 3 ó LQT3 es más heterogénea, aunque hay que resaltar que esta patología también presenta alteraciones moleculares en los canales de sodio debidas a mutaciones en el gen SCN5A, que provocan en este caso una ganancia de función de dicho canal (Jeffrey E. Saffitz, 2005, *Circulation*, 112:3672-3674).

En la actualidad existen tratamientos farmacológicos, como los agentes beta-bloqueantes (Riera A. R., *et al.*, 2007, *Cardiology Journal*, 14(1):97-106), que permiten modular este tipo de patologías arritmogénicas, si bien tienen una alta variabilidad en su efectividad en función del paciente tratado (Michowitz Y., *et al.*, 2009, *Heart Rhythm*, 6(7):1047-1049) y además ejercen un efecto sistémico en él, encaminado a paliar pero no a restituir la fisiopatología cardíaca.

Una alternativa a los tratamientos farmacológicos es la implantación de un cardiovertor (ICD), sin embargo, este mecanismo, además de suponer un elevado coste médico, está contraindicado en pacientes con alto riesgo de sufrir episodios de muerte súbita (Sherrid M. V., *et al.*, 2008, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51 (3):237-63).

Otra posibilidad para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas relacionadas con disfunciones en los canales de sodio es el uso de polipéptidos codificados por polinucleótidos que comprenden la secuencia del gen SCN5A con mutaciones que están presentes en los individuos sanos (US2008214457 A1).

Se sabe que algunas mutaciones en el gen SCN5A conducen a una disminución en la conductancia del canal de sodio, por lo que esta aproximación se plantea como otra posibilidad para controlar las arritmias cardíacas cuya base molecular se encuentre en alteraciones de ganancia de función en los canales de sodio (G. Alex Papadatos, *et al.*, 2002, *PNAS*, Vol. 99(9): 6210-6215).

Por otro lado, los microRNAs son moléculas de RNA monocatenario de pequeño tamaño (22 nucleótidos aproximadamente) y no codificantes, que se unen a secuencias específicas de las regiones no codificantes (principalmente las 3'UTR) de los RNA mensajeros diana, inhibiendo su traducción y/o desestabilizándolos, lo que provoca igualmente una disminución en la cantidad total de proteína. Existen diversos microRNAs que tienen como diana transcritos que codifican para proteínas de los canales iónicos cardíacos, por ejemplo, el microRNA-195 y el microRNA-1 actúan sobre la expresión del gen SCN5A (Baofeng Yang, *et al.*, 2008, *Cardiovascular Research*, Vol. 79: 571-580).

En resumen, es necesario diseñar nuevas estrategias terapéuticas de modulación de la función del canal de sodio para tratar arritmias cardíacas, las cuales restauren la deficiencia biológica del paciente y no se limiten únicamente a paliar la sintomatología de la enfermedad. Por otro lado, estas nuevas estrategias terapéuticas deberían evitar las complicaciones de las actuales terapias con drogas o con el cardiovertor.

Descripción de la invención

La presente invención propone el uso del microRNA hsa-mir-219-5p, de SEQ ID NO: 1, de los polinucleótidos modificados derivados de él, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5, o de sus precursores, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6, para la elaboración de medicamentos útiles para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas,

preferiblemente de aquellas que se deben a alteraciones en la función del canal de sodio cardíaco, más preferiblemente de síndrome de QT largo tipo 3 y de síndrome de Brugada.

El pequeño tamaño de los microRNAs, su fácil manipulación, la biodisponibilidad de sus precursores (pre-miR o pre-microRNA) y su elevada estabilidad termodinámica, hacen de ellos moléculas con un alto potencial terapéutico. Además, la conjugación de los polinucleótidos de la invención con, por ejemplo, aunque sin limitarnos, residuos lipídicos, permite su biodisponibilidad en el organismo del paciente al que le son administrados.

Las secuencias polinucleotídicas de la invención o polinucleótidos de la invención, preferiblemente, las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, permiten modular la función del canal de sodio cardíaco a través de su unión al mRNA que codifica para la proteína Nav1.5, o en el caso de los precursores, proporcionando el polinucleótido que se une a este mRNA, lo que arroja la posibilidad de incrementar la función del canal de sodio en pacientes con, por ejemplo, aunque sin limitarnos, síndrome de Brugada, o disminuirla en pacientes con, por ejemplo, aunque sin limitarnos, síndrome LQT3, y de este modo revertir la función biológica alterada en dichas patologías cardíacas, en contraposición con los actuales métodos biomecánicos o farmacológicos que solo permiten mitigar parcialmente la sintomatología de estas enfermedades.

Los inventores demuestran que el microRNA hsa-mir-219-5p, o miR-219a, de SEQ ID NO: 1, es capaz de reducir la expresión del gen SCN5A, el cual codifica para la proteína transmembrana Nav1.5 responsable del potencial de acción en las células musculares cardíacas. El análisis *in vitro* de este microRNA muestra que su sobreexpresión disminuye la expresión del gen SCN5A hasta un 50% en las células musculares cardíacas auriculares (Figura 3), reduciendo así su capacidad y ritmo contráctil. Por ello, en la presente invención se propone el uso de este microRNA para la elaboración de medicamentos destinados al tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente de aquellas canalopatías arritmogénicas cuya causa sean alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente cuando las alteraciones en dichos canales se deban a mutaciones de ganancia de función en el gen SCN5A, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, el síndrome de LQT3.

Además, en la presente invención se han sustituido los tres nucleótidos (CAA) adyacentes al extremo 3' de la secuencia GAUUGUC o secuencia complementaria al mRNA del gen SCN5A comprendida en la SEQ ID NO: 1, por otros tres nucleótidos (AGC), de manera que se ha obtenido la SEQ ID NO: 3, polinucleótido que presenta al menos un 85% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y que comprende tres sitios complementarios más que esta secuencia con el mRNA del gen SCN5A, por lo que posee una mayor capacidad de unión al mismo que la secuencia del microRNA nativo o SEQ ID NO: 1. Por ello, la SEQ ID NO: 3 también es útil para la elaboración de medicamentos destinados al tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente de aquellas canalopatías arritmogénicas cuya causa sean alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente cuando las alteraciones en dichos canales se deban a mutaciones de ganancia de función en este gen, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, el síndrome de LQT3.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de un polinucleótido aislado, de ahora en adelante “polinucleótido de la invención”, que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60%, preferiblemente con al menos un 75%, más preferiblemente con al menos un 80% y aun más preferiblemente con al menos un 85% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1 para la elaboración de un medicamento, o alternativamente, a un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60%, preferiblemente con al menos un 75%, más preferiblemente con al menos un 80% y aun más preferiblemente con al menos un 85% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1 para su uso como medicamento.

Los términos “secuencia nucleotídica”, “secuencia de nucleótidos”, “ácido nucleico”, “oligonucleótido” y “polinucleótido” se usan aquí de manera intercambiable y se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud que pueden estar o no, química o bioquímicamente modificados. Se refieren, por tanto, a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, tanto de cadena sencilla como de doble hebra.

El polinucleótido de la invención puede obtenerse de manera artificial mediante métodos de clonación y selección convencional, o mediante secuenciación.

En una realización preferida, el polinucleótido de la invención comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3, la cual presenta al menos un 85% de identidad con respecto a la longitud completa de la SEQ ID NO: 1. En una realización más preferida, el polinucleótido de la invención es SEQ ID NO: 4, secuencia nucleotídica precursora de la SEQ ID NO: 3 que comprende esta secuencia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 4.

Por otro lado, en la presente invención se han sustituido tres de los nucleótidos de la secuencia GAUUGUC comprendida en la SEQ ID NO: 1 para obtener un polinucleótido, SEQ ID NO: 5, que presenta al menos un 85% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y que comprende tres sitios complementarios menos que esta secuencia con el mRNA del gen SCN5A, por lo que posee una menor capacidad de unión al mismo que la secuencia del microRNA nativo

o SEQ ID NO: 1. Por ello, la SEQ ID NO: 5 también es útil para la elaboración de medicamentos destinados al tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente de aquellas canalopatías arritmogénicas cuya causa sean alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente cuando las alteraciones en dichos canales se deban a mutaciones de ganancia de función en este gen, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, el síndrome de LQT3, puesto que, aunque esta secuencia posea menos sitios complementarios que la SEQ ID NO: 1 con el mRNA diana también es capaz de unirse a dicho mRNA y reducir su función; estos medicamentos podrían ser útiles, por ejemplo, aunque sin limitarnos, en pacientes de síndrome de LQT3 en los que exista una deficiencia en la expresión del microRNA nativo. La SEQ ID NO: 5 también es útil para la elaboración de medicamentos destinados al tratamiento de canalopatías arritmogénicas cuya causa sean mutaciones de pérdida de función en este gen, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, el síndrome de Brugada, ya que esta secuencia compite con el microRNA nativo presente en las células por la unión al mRNA diana reduciendo la capacidad de este último de inhibir la función de dicho gen.

Por ello, en otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el polinucleótido de la invención comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5, la cual presenta al menos un 85% de identidad con respecto a la longitud completa de la SEQ ID NO: 1. En una realización más preferida, el polinucleótido de la invención es SEQ ID NO: 6, secuencia nucleotídica precursora de la SEQ ID NO: 5 que comprende esta secuencia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 6.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el polinucleótido de la invención comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 90% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1. En una realización más preferida, el polinucleótido de la invención comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 95% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1. En una realización más preferida, el polinucleótido de la invención comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 98% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1. En una realización más preferida, el polinucleótido de la invención comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1. En una realización aun más preferida, el polinucleótido de la invención es SEQ ID NO: 2, secuencia nucleotídica precursora de la SEQ ID NO: 1 que comprende esta secuencia.

Dentro del alcance de esta invención se encuentran también los precursores o secuencias nucleotídicas precursoras. El término “precursor” o “secuencia precursora” tal como aquí se utiliza incluye a cualquier secuencia nucleotídica que cuando se procesa mediante, por ejemplo, aunque sin limitarnos, corte enzimático, es capaz de proporcionar un polinucleótido con al menos un 60%, preferiblemente con al menos un 65%, más preferiblemente con al menos un 70%, con al menos un 75%, con al menos un 80%, con al menos un 85%, con al menos un 90%, con al menos un 95% o con al menos un 98% de identidad con respecto a la longitud completa de la SEQ ID NO: 1, o bien que es capaz de proporcionar un polinucleótido de secuencia SEQ ID NO: 1; o que es capaz de proporcionar un polinucleótido de secuencia SEQ ID NO: 3; o que es capaz de proporcionar un polinucleótido de secuencia SEQ ID NO: 5. Ventajosamente, dicho precursor es una secuencia nucleotídica que aumenta la biodisponibilidad de los polinucleótidos que proporciona cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación de los mismos en un compartimento biológico. Preferiblemente, las secuencias nucleotídicas precursoras de la invención son la SEQ ID NO: 2, secuencia a la que también se hará referencia como pre-miR-219a y que es precursora de la SEQ ID NO: 1; la SEQ ID NO: 4, secuencia precursora de la SEQ ID NO: 3; y la SEQ ID NO: 6, secuencia precursora de la SEQ ID NO: 5. Todas estas secuencias nucleotídicas precursoras comprenden los polinucleótidos SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 5, respectivamente.

Los medicamentos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas, preferiblemente, para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, ya que el polinucleótido de la invención es capaz de reducir la expresión del gen SCN5A que codifica para una proteína transmembrana de los canales de sodio, por lo que puede ser empleado en aquellas canalopatías arritmogénicas debidas a alteraciones de ganancia de función en estos canales. El polinucleótido de la invención que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5 o el de SEQ ID NO: 6, presenta una menor complementariedad con el mRNA de este gen que el microRNA nativo, por lo que al competir con este último por dicha unión es capaz de incrementar los niveles de mRNAs de este gen, en comparación con el microRNA nativo, por lo que es útil para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas debidas a alteraciones de pérdida de función en los canales de sodio.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso del polinucleótido de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas, o alternativamente, al polinucleótido de la invención para su uso como medicamento para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas. En una realización preferida, las canalopatías arritmogénicas se deben a alteraciones en los canales de sodio. En una realización más preferida, la canalopatía arritmogénica que se debe a alteraciones en los canales de sodio es el síndrome de QT largo tipo 3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del polinucleótido de la invención que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5 o del polinucleótido de la invención de secuencia SEQ ID NO: 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Brugada.

El término “medicamento”, tal y como se usa en esta descripción, hace referencia a cualquier sustancia usada para la prevención, el diagnóstico, el alivio, el tratamiento o la curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención se refiere a una preparación que comprenda, al menos, el polinucleótido de la invención.

El polinucleótido de la invención se formula en una composición farmacéutica apropiada, en la cantidad terapéuticamente efectiva, preferiblemente junto con uno o más vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término “tratamiento”, tal como se entiende en la presente invención, supone combatir los efectos causados como consecuencia de las canalopatías arritmogénicas, preferiblemente, de las canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente del síndrome de QT largo tipo 3 o del síndrome de Brugada, para estabilizar el estado de los individuos o prevenir daños posteriores. El término “prevención”, tal como se entiende en la presente invención, consiste en evitar la aparición de daños cuya causa sean las canalopatías arritmogénicas, preferiblemente, las canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente el síndrome de QT largo tipo 3 o el síndrome de Brugada.

Se entiende por “canalopatía arritmogénica” cualquier cardiomiopatía (o alteración de la función del miocardio) genética que resulta de mutaciones en los genes responsables del correcto funcionamiento de los canales iónicos que generan el potencial de acción transmembrana, lo cual conlleva defectos en la función (ganancia o pérdida) de dichos canales, alteraciones fisiológicas de la duración del potencial de acción transmembrana y/o predisposición a desarrollar arritmias ventriculares en ausencia de cardiopatía estructural. Ejemplos de canalopatías arritmogénicas incluyen, aunque sin limitarnos, síndrome de Brugada, síndrome de QT largo, síndrome de QT corto o taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Las canalopatías arritmogénicas pueden ser diagnosticadas, por ejemplo, aunque sin limitarnos, como se describe en Cabrera Ortega M., *et al.*, 2009, *Revista Cubana Pediatría*, 81 (4).

Las “canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio” son aquellas canalopatías cuya base genética se encuentra en mutaciones (de pérdida o de ganancia de función) en al menos uno de los genes que codifican para dichos canales, preferiblemente, en el gen SCN5A de SEQ ID NO: 7. La detección de este tipo de canalopatías se puede realizar mediante, por ejemplo, aunque sin limitarnos, un electrocardiograma, mediante el cual es posible hacer un diagnóstico potencial de las corrientes alteradas (Antzelevitch *et al.*, 2005a, 2005b, *Circulation*, 111:659-670); o bien mediante PCR de los genes que codifican para los canales de sodio, preferiblemente del gen SCN5A, y posterior secuenciación, lo cual permite detectar alteraciones en el gen que puedan ser las causantes de la canalopatía (Ashley & Niebauer, 2004, *J. Cardiology explained*; Kapplinger *et al.*, 2010, *Heart Rhythm*, 7(1):33-46).

El “síndrome de QT largo tipo 3” o “LQT3” se caracteriza por una alteración en la repolarización ventricular traducida en el electrocardiograma por un alargamiento en el intervalo QT corregido (QTc) por fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{R}$) ≥ 440 ms, que predispone a arritmia de puntas torcidas (*torsade de pointe*) y muerte súbita. Puede diagnosticarse, por tanto, mediante por ejemplo, aunque sin limitarnos, electrocardiograma o registro Holter. Otros criterios diagnósticos de este síndrome son el síncope inducido por estrés y/o alternancia eléctrica de la onda T. Este síndrome se debe a mutaciones en el gen SCN5A que originan anomalías en el canal de sodio. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21-24).

El “síndrome de Brugada” se caracteriza por la probabilidad de presentar episodios sincopales o parada cardíaca causados por taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular durante el reposo o el sueño, con un patrón electrocardiográfico de aparente bloqueo de rama derecha y supradesnivel del segmento ST que cae con lentitud y finaliza en una onda T negativa en V1, V2 y V3, sin depresión de las derivaciones opuestas. Genéticamente se han identificado siete tipos de síndrome de Brugada, los más frecuentes son, aunque sin limitarnos, síndrome de Brugada de tipo 1 o síndrome de Brugada de tipo 2.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, de ahora en adelante, “primera composición farmacéutica de la invención”, que comprende el polinucleótido de la invención que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60%, preferiblemente con al menos un 65%, más preferiblemente con al menos un 70%, con al menos un 75%, con al menos un 80%, con al menos un 85%, con al menos un 90%, con al menos un 95% o con al menos un 98% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1, o que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1, o de SEQ ID NO: 2, o que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3 o de SEQ ID NO: 4.

En una realización preferida, la primera composición farmacéutica de la invención además comprende otro principio activo. En una realización más preferida, la primera composición farmacéutica de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, de ahora en adelante, “segunda composición farmacéutica de la invención”, que comprende el polinucleótido de la invención que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5 o de SEQ ID NO: 6.

En una realización preferida, la segunda composición farmacéutica de la invención además comprende otro principio activo. En una realización más preferida, la segunda composición farmacéutica de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Los “adyuvantes” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” se refieren a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluyen, pero sin limitarse, sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en la presente invención son los vehículos conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo, aunque sin limitarnos, los residuos lipídicos.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención pueden utilizarse en un método de tratamiento o de prevención de forma aislada o conjuntamente con otros compuestos farmacéuticos destinados al tratamiento o prevención de las canalopatías arritmogénicas, preferiblemente, de las canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, más preferiblemente, de síndrome de QT largo tipo 3 o de síndrome de Brugada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para su administración en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica.

Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, intraarticular, intrasinovial, intralesional, intraarterial, intracardíaca, intramuscular, intranasal, subcutánea, intracapsular, tópica, mediante parches transdérmicos, mediante administración percutánea, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión o vía catéter.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo o tolerancia del individuo. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de las composiciones farmacéuticas de la invención que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichas composiciones farmacéuticas y el efecto terapéutico a conseguir.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la primera y de la segunda composición farmacéutica de la invención para la elaboración de un medicamento, o alternatively, a la primera y segunda composición farmacéutica de la invención para su uso como medicamento. En una realización preferida, el medicamento es para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas. En una realización más preferida, las canalopatías arritmogénicas se deben a alteraciones en los canales de sodio. En una realización aun más preferida, la canalopatía arritmogénica que se debe a alteraciones en los canales de sodio es el síndrome de QT largo tipo 3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la segunda composición farmacéutica de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Brugada, o alternatively, a la segunda composición farmacéutica de la invención para su uso como medicamento para el tratamiento de síndrome de Brugada.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos o componentes. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

Fig. 1. Muestra el esquema de complementariedad del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1) con la región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A. Secuencia superior: región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A (posición 1.416-1.422, 5'-3'). Secuencia inferior: secuencia del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1, 3'-5') con la secuencia complementaria al mensajero del gen SCN5A (GAUUGUC) marcada en blanco. Barras negras: nucleótidos complementarios.

Fig. 2. Muestra la secuencia del hsa-mir-219-5p maduro y de su precursor. A. Muestra la secuencia del hsa-mir-219-5p maduro (SEQ ID NO: 1). En negrita se destaca la secuencia que presenta complementariedad con la región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A, es decir, la secuencia GAUUGUC. B. Muestra la secuencia del pre-miR-219a (SEQ ID NO: 2). En negrita se destaca la región correspondiente al hsa-mir-219-5p maduro (SEQ ID NO: 1). C. Muestra el esquema de la estructura en horquilla del pre-miR-219a. En gris se destaca la secuencia madura del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1) en las dos hebras complementarias del pre-miR-219a (SEQ ID NO: 2).

Fig. 3. Muestra el análisis por qRT-PCR de la expresión del gen SCN5A en células miocárdicas atriales (HL-1) 6 horas tras la transfección con el hsa-mir-219-5p de SEQ ID NO: 1. Barras negras: células control, donde no se transfectó el hsa-mir-219-5p. Barras blancas: células donde se transfectó el hsa-mir-219-5p.

Fig. 4. Muestra los resultados de los ensayos inmunohistoquímicos contra el producto de expresión del gen SCN5A en células control (panel izquierdo) y en células a las que se les transfectó el hsa-mir-219-5p (panel derecho). El panel izquierdo muestra la expresión proteica normal de Nav1.5 (SCN5A) en la célula cardiomiocítica. Tras la transfección con miR-219-5p (panel derecho) Nav1.5 parece quedar secuestrado en el aparato de Golgi, y por tanto está muy poco representado en la membrana citoplasmática, donde normalmente ejerce su función de transporte de iones sodio.

Fig. 5. Muestra un esquema ilustrativo de la estrategia para el tratamiento de síndrome de QT largo tipo 3 donde hay ganancia de función del gen SCN5A. A. Secuencia superior: región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A (posición 1.416-1.422, 5'-3'). Secuencia inferior: secuencia del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1, 3'-5') con la secuencia complementaria al mensajero del gen SCN5A (GAUUGUC) marcada en blanco. El recuadro de la secuencia inferior muestra los tres nucleótidos que se han sustituido por los nucleótidos que se muestran en la parte inferior para dar lugar a la SEQ ID NO: 3. Se muestra la complementariedad entre ambas secuencias, superior e inferior (barras). Las barras grises representan los nuevos sitios complementarios creados para dar lugar a la SEQ ID NO: 3. B. Muestra la secuencia del precursor de la SEQ ID NO: 1, pre-miR-219a, de SEQ ID NO: 2, donde se destaca en gris la secuencia madura del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1) en las dos hebras complementarias del pre-miR-219a, en un recuadro se señalan los tres nucleótidos modificados para diseñar la SEQ ID NO: 3. C. Muestra la SEQ ID NO: 3 (en negrita) comprendida en su secuencia precursora o SEQ ID NO: 4. En gris se destacan los nucleótidos modificados.

Fig. 6. Muestra un esquema ilustrativo de la estrategia para el tratamiento de síndrome de Brugada donde hay pérdida de función del gen SCN5A. A. Secuencia superior: región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A (posición 1.416-1.422, 5'-3'). Secuencia inferior: secuencia del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1, 3'-5') con la secuencia complementaria al mensajero del gen SCN5A (GAUUGUC) marcada en blanco. Los recuadros de la secuencia inferior muestran los tres nucleótidos que se han sustituido por los nucleótidos que se muestran en la parte inferior para dar lugar a la SEQ ID NO: 5. Se muestra la complementariedad entre ambas secuencias, superior e inferior (barras). B. Muestra la secuencia del precursor de la SEQ ID NO: 1 pre-miR-219a, de SEQ ID NO: 2, donde se destaca en gris la secuencia madura del hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1) en las dos hebras complementarias del pre-miR-219a, en un recuadro se señalan los tres nucleótidos modificados para diseñar la SEQ ID NO: 5. C. Muestra la SEQ ID NO: 5 (en negrita) comprendida en su secuencia precursora o SEQ ID NO: 6. En gris se destacan los nucleótidos modificados.

Fig. 7. Muestra la expresión del gen SCN5A en células miocárdicas atriales (HL-1) transfectadas con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6 durante 12 horas. Células control (wt), donde se transfectó el precursor de hsa-mir-219-5p o miR-219a endógeno (SEQ ID NO: 2). miR-219a-: Células transfectadas con el precursor de miR-219a (SEQ ID NO: 4), diseñado para tratar canalopatías arritmogénicas debidas a una ganancia de función en el gen SCN5A. miR-219a+: Células transfectadas con el precursor de miR-219+ (SEQ ID NO: 6), diseñado para tratar canalopatías arritmogénicas debidas a una pérdida de función en el gen SCN5A. La figura muestra que las células HL-1 transfectadas con la SEQ ID NO: 4 muestran una disminución en la expresión de SCN5A en comparación con las células transfectadas con el precursor endógeno de miR-219a (SEQ ID NO: 2), mientras que las células miocárdicas transfectadas con la SEQ ID NO: 6 muestran incremento en la expresión de SCN5A en comparación con las células transfectadas con el precursor endógeno de miR-219a (SEQ ID NO: 2).

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y la efectividad de las secuencias polinucleotídicas de la invención en la modulación de la función del gen SCN5A. Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento de patente sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

Ejemplo 1

Efecto de la expresión de hsa-mir-219-5p en la expresión del gen SCN5A en células miocárdicas atriales

El hsa-mir-219-5p (SEQ ID NO: 1) es capaz de unirse a la región 3'UTR del mRNA del gen SCN5A como se muestra en la figura 1, en concreto mediante la región correspondiente a la secuencia GAUUGUC incluida en la SEQ ID NO: 1 (marcada en negrita en la figura 2A). Este hsa-mir-219-5p se encuentra incluido en la secuencia de su precursor o pre-miR-219a (SEQ ID NO: 2) como se observa en las figuras 2B y 2C.

En la presente invención, se exploró *in vitro* el efecto de la sobreexpresión de hsa-mir-219-5p en la actividad del gen Scn5a. Para ello se transfectaron células miocárdicas atriales (HL-1) con hsa-mir-219-5p, y se valoraron los niveles

de expresión del gen SCN5A en las mismas mediante qRT-PCR. El análisis de la expresión de SCN5A a 6 h post-transfección y normalizado con dos controles internos distintos (beta-actina y gapdh) mostró una severa disminución de la expresión del canal de sodio mediada por SCN5A (Figura 3).

Para constatar estos datos de forma independiente, se realizaron también ensayos inmunohistoquímicos contra el producto de expresión de SCN5A, en los cuales se observó que existía un cambio sustancial en la localización del canal de sodio codificado por SCN5A tras la transfección con hsa-mir-219-5p. En las células control, la localización del producto de expresión de SCN5A era principalmente citoplasmática y, de forma global, se encontraba localizado en la membrana plasmática, mientras que en las células transfectadas con hsa-mir-219-5p, el canal de sodio se encontraba retenido en el retículo endoplasmático y/o aparato de Golgi, y la localización citoplasmática y/o de membrana celular se encontraba seriamente disminuida (Figura 4). Por tanto, estos datos estaban en consonancia con los datos obtenidos mediante qRT-PCR.

Finalmente se evaluó si la transfección de hsa-mir-219-5p condicionaba la capacidad contráctil de los cardiomiocitos en cultivo. De este modo, se contaron las contracciones de los cardiomiocitos controles y de los cardiomiocitos transfectados con hsa-mir-219-5p, y se observó que el ritmo estaba disminuido en un 30% aproximadamente en estos últimos, y que el patrón de contracción era asincrónico (Tabla 1). Por tanto, estos datos revelaron que hsa-mir-219-5p puede regular la función del canal de sodio, lo cual es muy importante puesto que supone un mecanismo molecular de fácil manipulación y alta accesibilidad que permite corregir la falta o ganancia de función del canal de sodio cardíaco que subyace a síndromes arritmogénicos como Brugada o QT largo, respectivamente.

TABLA 1

Capacidad contráctil de las células miocárdicas atriales (HL-1) control y transfectadas con hsa-mir-219-5p

microRNA	Ritmo (latido/40s)	Observaciones
Control	77 (n=3)	Ritmo regular
Hsa-mir-219-5p	60 (n=3)	Ritmo irregular: muy rápido con algunas pausas

Ejemplo 2

Efecto de la expresión de los hsa-mir-219-5p modificados de SEQ ID NO: 3 y de SEQ ID NO: 5 en la expresión del gen SCN5A en células miocárdicas atriales

Respecto a la generación de los microRNAs modificados, de SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 5, se modificó parcialmente la estructura primaria del precursor pre-miR-219a (figuras 5 y 6), para incrementar o disminuir, respectivamente, su capacidad de unión al RNA mensajero de SCN5A respecto al hsa-mir-219-5p, y de esta forma aumentar (en pacientes con síndrome de Brugada) o disminuir (en pacientes con síndrome de QT largo tipo 3) la función del canal de sodio cardíaco.

2.1. Polinucleótido para el tratamiento de síndrome de QT largo tipo 3

Se modificaron tres nucleótidos en el pre-miR-219a nativo de acuerdo con la secuencia de la región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A, como se muestra en la figura 5A, 5B y 5C, diseñándose así una hebra madura que tenía 12 sitios de unión complementarios al mRNA diana en lugar de los 9 nativos. Por tanto, el precursor de este microRNA, de SEQ ID NO: 4, así diseñado incrementó la eficacia en la reducción de la expresión del gen SCN5A (Figura 7).

2.2. Polinucleótido para el tratamiento de síndrome de Brugada

Por otro lado, se modificaron tres nucleótidos comprendidos en la secuencia GAUUGUC del hsa-mir-219-5p contenido en el precursor pre-miR-219a de acuerdo con la secuencia de la región 3'UTR del mensajero del gen SCN5A, como se muestra en la figura 6A, 6B y 6C, diseñándose así una hebra madura que tenía únicamente 6 sitios de unión complementarios, y además dispersos, al mRNA diana en lugar de los 9 nativos. Por tanto, el precursor de este microRNA, de SEQ ID NO: 6, así diseñado incrementó la expresión del gen SCN5A respecto al microRNA-219a nativo (Figura 7).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 85% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1 para la elaboración de un medicamento.
2. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 1 donde el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 90% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1.
3. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 2 donde el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 95% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1.
4. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 3 donde el polinucleótido comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 98% de identidad con respecto a la longitud completa de la secuencia SEQ ID NO: 1.
5. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 4 donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1.
6. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 5 donde el polinucleótido es SEQ ID NO: 2.
7. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 1 donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 3.
8. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 7 donde el polinucleótido es SEQ ID NO: 4.
9. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 1 donde el polinucleótido comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 5.
10. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 9 donde el polinucleótido es SEQ ID NO: 6.
11. Uso de un polinucleótido aislado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas.
12. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 11 donde las canalopatías arritmogénicas se deben a alteraciones en los canales de sodio.
13. Uso de un polinucleótido aislado según la reivindicación 12 donde la canalopatía arritmogénica es el síndrome de QT largo tipo 3.
14. Uso de un polinucleótido aislado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Brugada.
15. Composición farmacéutica que comprende un polinucleótido aislado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Composición farmacéutica que comprende un polinucleótido aislado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10.
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17 que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 para la elaboración de un medicamento.
20. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 19 donde el medicamento es para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas.
21. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 20 donde las canalopatías arritmogénicas se deben a alteraciones en los canales de sodio.
22. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 21 donde la canalopatía arritmogénica es el síndrome de QT largo tipo 3.
23. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Brugada.

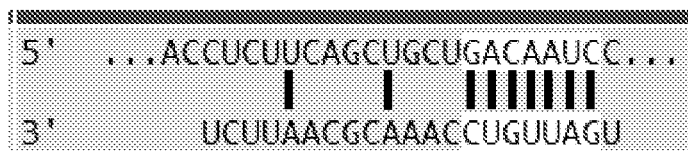


FIG. 1

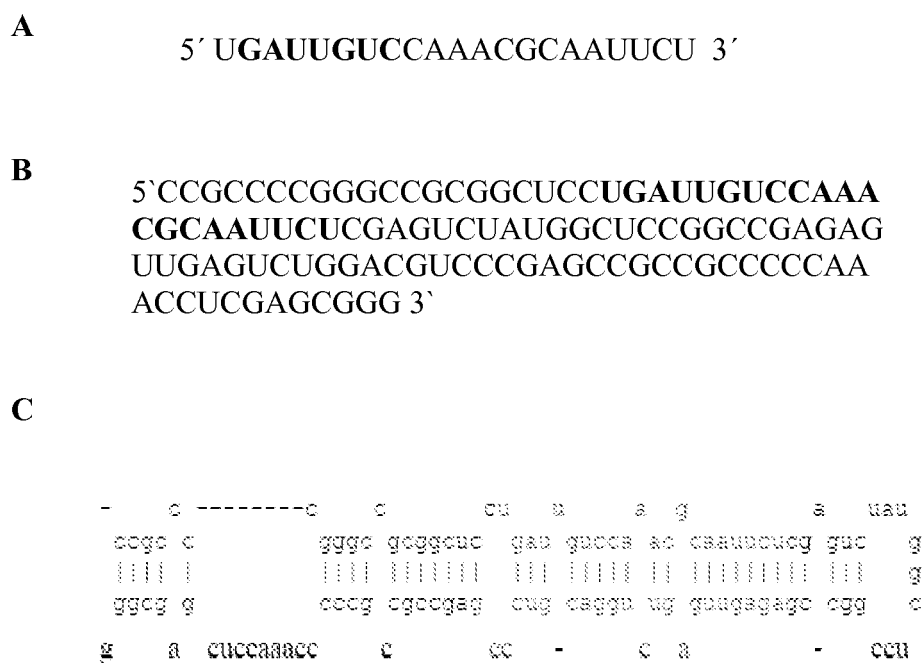


FIG. 2

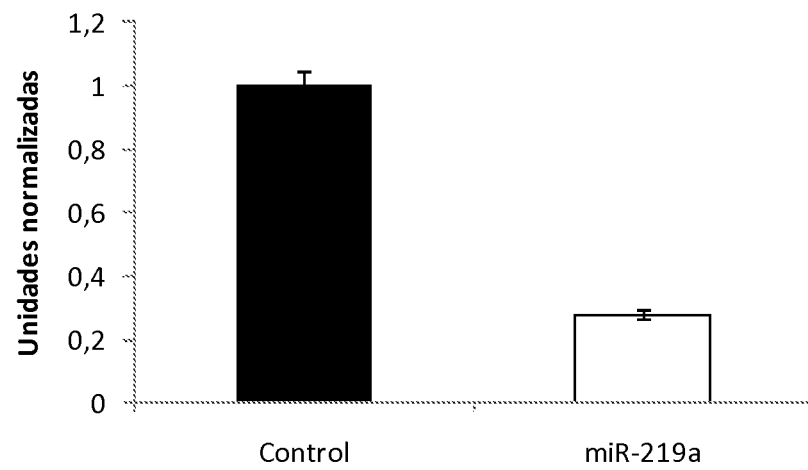


FIG. 3

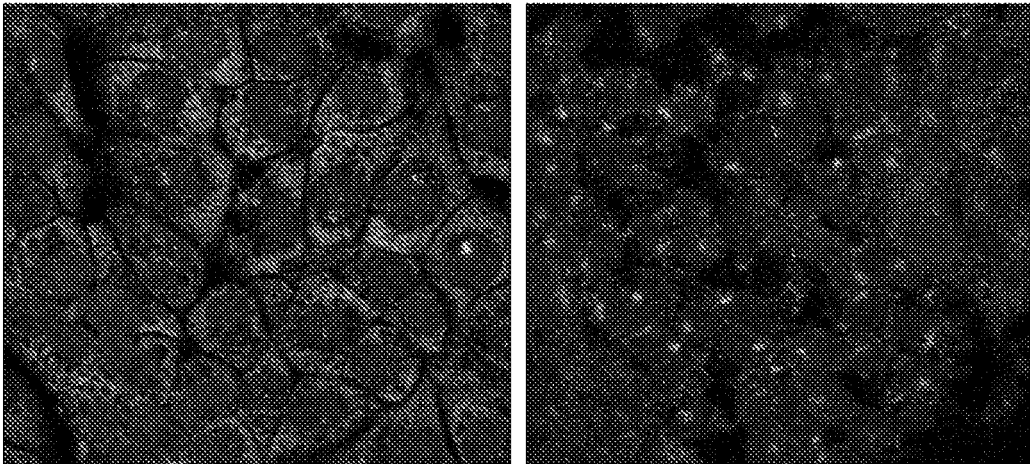
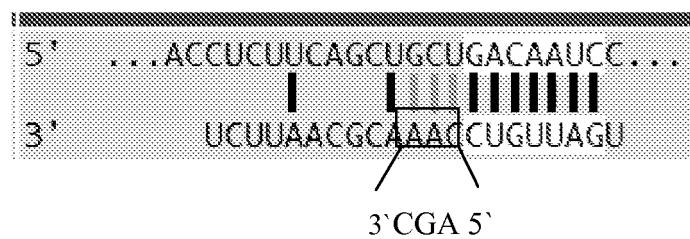
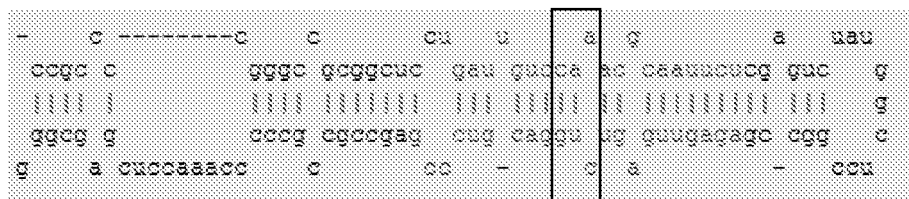


FIG. 4

A



B

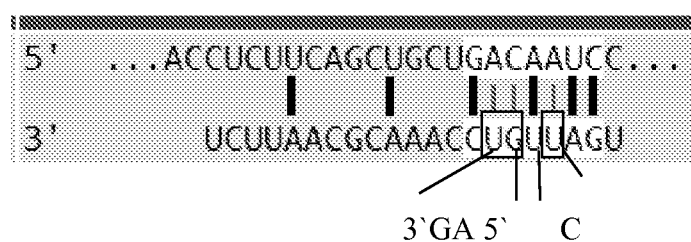


C

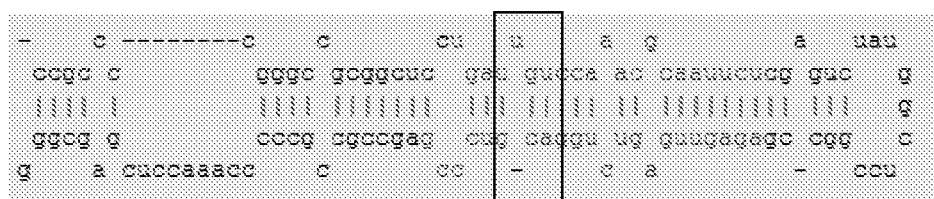
5'CCGCCCCGGGCCGCGGCUCCUGAUUGUCAGCACGCAAUUC
 UCGAGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCCUGACGUCC
 CGAGCCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG 3'

FIG. 5

A



B



C

5'CCGCCCCGGGCCGCGGCUCCUGACUAGCCAAACGCAAUUCUC
GAGUCUAUGGCUCGCGCCGAGAGUUGAGUCUGGCUGUCCCGAG
CCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG 3'

FIG. 6

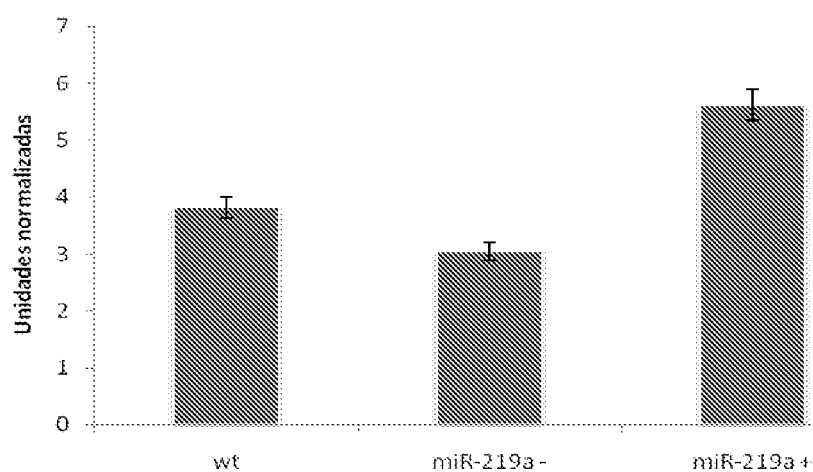


FIG. 7

ES 2 374 244 A1

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Universidad de Jaén	
5	<120> “microRNA útil para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas”	
	<130> ES1881.6	
10	<160> 7	
	<170> PatentIn version 3.5	
15	<210> 1	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 1	
25	ugauugucca aacgcaauuc u	21
	<210> 2	
	<211> 110	
30	<212> RNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 2	
35	ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuaa ggcuccggcc	60
	gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg	110
40	<210> 3	
	<211> 21	
45	<212> RNA	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Polinucleótido que comprende 3 sitios complementarios más que el hsa-mir-219-5p nativo (SEQ ID NO: 1) con el mRNA del gen SCN5A	
	<400> 3	
55	ugauugucag cacgcaauuc u	21
	<210> 4	
60	<211> 110	
	<212> RNA	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Precursor de la SEQ ID NO: 3	

ES 2 374 244 A1

<400> 4

5 cgcgccccggg cgcgggcucc ugauugucag cacgcaauuc ucgagucua u ggcuccggcc 60
 gagaguugag uccugacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110

<210> 5

10 <211> 21

<212> RNA

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Polinucleótido que comprende 3 sitios complementarios menos que el hsa-mir-219-5p nativo (SEQ ID NO: 1) con el mRNA del gen SCN5A

20

<400> 5

 ugacuagcca aacgcaauuc u 21

25

<210> 6

<211> 110

<212> RNA

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Precursor de la SEQ ID NO: 5

<400> 6

40 cgcgccccggg cgcgggcucc ugacuagcca aacgcaauuc ucgagucua u ggcuccggcc 60
 gagaguugag ucuggcuguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110

45

<210> 7

<211> 102817

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50

55

60

65

ES 2 374 244 A1

<400> 7

	gtgtctgtct gtgtctgtgt ggggtgtgtg ggggtgtgtat ctgtctcagg gtgcatgtgt	60
5	gtgtctgtgt cagtgcaggt atgcctatgg cagcgtgtgt ctgtctcggc atgagtgtca	120
	gtgtatgccc gtgtccacgt ggggtgggtgg gtgtctgtgta gccttcccaa gtcagcaagg	180
10	ttgcgtgtgt gtgtgtgtat actctggcgg gtgctggtgt gtatgccagt gtttggttaat	240
	gtgagcctgt ccgcgtccgc gtgggtggcc atctgtggtg aagcgtcgcc gggtcgccgt	300
	gtgtgtaccc ccgcctatgt ctgtctgtcc gcggccgcgt gtgcggctgt ctgtggctgt	360
15	gagccccgg gtcagtgtgg gagtgtgccc cccggcgggc gctggtgtgt cccccctccg	420
	agcgggaggga gcaccacgtg cggagccctg ggcgcgtcgc tctggggcgg agccagcccg	480
20	gggcccgaag ccccaggccg aaccaggcg gggcccggcc cgaccccgcc cccgaccccg	540
	ccccagccc gagcccgccc cgcctgccc gcccgggagc ccgaacagag ccgcggagcc	600
	gagacggcgg cggcgcccgt aggatgcagg gatcgctccc ccggggccgc tgagcctgcg	660
25	cccagtgcgc cgagccccgc gccgagccga gtccgcgcca agcagcagcc gcccaccccg	720
	gggcccggcc gggggaccag caggtgagcg agtgccccg cgcccggcag ccctggcccg	780
	gccggagccc cctccgcctg ccgccgccc actttcctcc ccgagggccg aagcctccag	840
30	tccctgcgtg ctccctccctg ccccggttcc gccagccgc tccctccccg atcagtgcgc	900
	cagagagccg gagggggaga aggggcgcag atccgcccgg ctggagggta tccccggggg	960
35	agacgtctct aaacaccgtg cgccccctt cccttccctt tccttccggg tttcccgggtg	1020
	cgctgtcgag ggccggggga gggggagctg cgccccagc ttcccggcca tccctggcgc	1080
	aggctcgggg agggctctggg attgggaccc ggataccgga ggccggagac cccaagggtca	1140
40	gagcggcgac taggcgcgcc atgaatgtgg ttccagagag cgggggttgc gggggctgac	1200
	cgagcagggc tggatatggg ggaggaagcc acgcaccccc tttctctggg cccaggggga	1260
45	accgtccgct ggggctgtcc tctctgtggg acgagatctc tgccggttta gaccatgtag	1320
	agatctcggg gccctttgac gccctaaagg ggccgcctct cctctgtctg atctctgtgc	1380

50

55

60

65

ES 2 374 244 A1

	ttctcgaagg ggtggagatc tctttgcggt gagattggag agagttctct gccctcctct	1440
	ctctgagccg gaacagatcc acgcaccctg atgggaggtg gctctcgacc tctgtgttat	1500
5	ttgatcgtct ttggtggcgc tctggaagaa agtggaggtg ccaagctttg tccgagaggc	1560
	caagagctgg tgggggccag aggtgtgggg actgttagtg gtggtgatga ggatgggggg	1620
10	aaatgatgtt ggggacaagt ccctggctgt aggcctgcct tgcaaacacc tgttgagag	1680
	cagagcacag ccagatcagg atgccatggc taagatagtg caggactcac tcttgtgctc	1740
	ctcagtgcct tcagcccagc cccgggccat gggatctatc tcctcttaag gtcctgggcc	1800
15	tatgttccat tcccaggcat ctgctgcct cctgctgaga cccaggtgt gtctcccagt	1860
	gagcctaggc agtatcatcc agatggcaaa ccacgtgacc cccaccatgc catggcatcc	1920
	caagccctct cccaggttcc caccatcctt caggatctag tgggaccgtg agcagcagag	1980
20	gccccagcta ctgggggccc aggccattgc cgctgccctc aactccatct gtttgacctc	2040
	atctccactc agttagaatt gggcaggtgc atatgaatcg gtggtaatga gtgagaggtg	2100
25	gaatgagggg ggtcaggctg ctgttgagg agcatggaga gggtaggtc aggtgacagc	2160
	caggggtgtg aacacagatt ctatgttaca gtgtccagct ctgtgctgaa aagagcctca	2220
	ttaaactttt aatcatgtca tcactaccat atcatacaag tggggaaact gaggcccaga	2280
30	ggagctcaag gacttattca atgtcatcta gagaatcagt ggattggggg caccacgcaa	2340
	tgtgaagaca ccttgagatc tactttctgt ggggcaaata agcctagaac tgagccagga	2400
35	ggatctgagc agaaggggaa ctggccctgg ggtgccaaga gccagcattc agcccaatgt	2460
	ggcaagggca gctgctgtgc tccaagggtc tcggctccct ctctgtgtgt tgatcaaagc	2520
	tcctctggaa aaattttagt attgactcac tcagcatgaa gattgggctt ggaggactag	2580
40	tgggaagcac cagagacagc tggggatggg agaagagcgg aggctggtgc ccaggcaatc	2640
	caaagagaag ggagtcctga gggcagccag ggacagtggc aaattgcagt ttgtgttctg	2700
45	ttcagaggag gctggcttat gctcactctt gggaagggtta ttggaagggt gtgcagtggg	2760
	agaagtgtgt cccagagacc cattcacagg agaggtgggtt acctttggcc ggaatagtca	2820
	agaatcttat tctaacaaaa ataaccttcc aactgggtt ttgaagggtg aataggagtt	2880
50	ttccaggcaa ggacagtgc gtctagctgt caggaccagt atgtacaaaa gacagaaaag	2940
	tgaaacagca caattattag ttgagtgatt cgttgggccc catggtgtga ggaagagaag	3000
55	agcggagtta aagccaaggc cacagtcacg ggggcccttg tgagctctgc tcaggaattg	3060
	ggaatttatc ctcaagtaag ttactaaaaa tagctaakat tcactgagtg ctttctgcag	3120
	gccaggcatg gcactaagcg ctttatacgg ttaatctcac tgaatccttg catcaaccct	3180
60	agaggtaggg accatcataa tggccgtttt gcagatggtg aaactgggtg tccagaaagg	3240
	ttaaatagtt gcacaccgtc acattttcta agtagcagaa cttgggtttg agcccaagtg	3300
	tcaatatctg ctgtgtacta taccacctcc ccagctcaga ccatgggtgc catgcaaagt	3360
65	ctttccattg aaggagaggc gactggcagc ttaccacagg taatagaact tatggtgtcc	3420

ES 2 374 244 A1

	catcttcctt	ctctgtcaag	tgacatgctg	ctctcccatt	ccccacctcc	aatgtctcac	3480
	taagttaggt	gtgtgcccc	ctggcgcacc	atgagaagaa	gaatgggcaa	gttaaatttg	3540
5	ggttggaag	cttgatgaag	agcaaaggaa	aagtgcacaga	tgtttcatgg	ttctgatttg	3600
	aacctgttgt	acttccaggg	acagatgctg	acatccagaa	ggtagttgga	gggaagggtc	3660
10	caggtaggaa	gtatgttcag	gatggagatc	tgggctggaa	atggaaaactt	agagctttca	3720
	gcagaggttg	gtcattggag	atgtggcact	gagttagatt	gcccagcgag	agtgacagacc	3780
	tggggttctc	actcctgggtg	acattagcat	cacttggaaa	gctttaagta	aaaataccta	3840
15	tgctcaggct	ccagccctag	acatgctaata	tcatttgacc	ctgggatgag	gcctgggcat	3900
	cgggagtttt	ggaagcaccc	aggtgattct	aacgtgggtg	agagggtaag	aaggaagggg	3960
	gctgagtcag	gagcccagaa	atactccaac	catcaaagca	ggagaagtct	gcagagaagg	4020
20	ctgaaaagga	gcagccagag	aggtaggagg	aaagccagga	gtaggaggcg	ctgcagaagg	4080
	caaggagagt	gccctgctcg	gggggagggg	aagtgccctg	tttctttctg	ctgagagact	4140
25	taaggtgcat	tctcagaagt	tcatggatag	atagaaaaag	aatgaataat	ttaaaaagaa	4200
	gtgtccatta	gatcgagcca	tggtaggggt	gctggtgacc	ttggtaggag	aaactccact	4260
	cagcgcccg	agaatgtagg	gcccagtaca	gacaggttct	tgttgaaatga	atgaatgagt	4320
30	gacttggttg	gaatggaagc	cagtttgag	tgggttgaga	agcgagctgg	aggtgaggac	4380
	gtggagacag	catgtataga	cagctctttc	aaagagtttg	atggttgaa	agggaggaga	4440
35	gagatagaag	ggagctggcg	aggggtgggg	tcaggggagg	ctgtcgggag	agcctggagt	4500
	ggacactgtg	ggcatgcgtg	tccgtgcagc	acatcgccat	gcaggagcct	gggggaaggc	4560
	ctttccctca	gtgagggctg	caggtctgtg	agttaagatc	gtaccagtga	agtggtgagt	4620
40	ggttactgtt	tgttcagggg	gcagtcagga	aggcctgggt	agagggaata	actctttctg	4680
	tgaatctctg	ggaggagat	tttgatggca	ggaaatgtga	ttcctgctgg	gggtggcagg	4740
45	cagaaagggg	agggagccct	tgctctgcag	agagaagggt	gttccagaaa	gccgtattta	4800
	gggacaagat	taagttgtct	agggcaggta	tccagggtga	taggattggg	agaaggagc	4860
	tggagtaaaa	gccctgcggc	taaatacatg	aagaaggcag	agagaggaaa	aagcagggcc	4920
50	agtgagtagc	ctgtggacag	aggctgggcc	ccgtggggag	cagaccacg	acagggtg	4980
	ccagggtgc	aggggaagcc	tgggacggga	gagccccaca	gcctgctgcc	agcccaggct	5040
55	gccctgatgc	aggggtctga	ggcagagttc	atgccttttg	gccatggaag	gttctagaag	5100
	gtgtacaagc	tataacaatt	gttcttatga	agtttacata	caagtaggga	gataaccatta	5160
	aaccaatcca	tacagaagat	aatttgagat	aggggctagt	gctatgaagg	aaatacaaca	5220
60	ggacaatgtg	atggagagac	gtgggggtga	ctctagactg	gctgggcagg	gaaagcccct	5280
	tgaaggagga	gactgaactg	agacctgaat	aacatgaaag	aaccaagccc	gaggaggtct	5340
	agggaaagaa	tgttacagag	ggaactgcaa	gtgcaaaggc	cctgaggcag	gggcaaactc	5400
65	tgtgggttg	agcagaggga	atagggtagg	gatggagagg	ttctgtgcct	ctgtttctga	5460
	cccacccctt	cagactgccc	attcggtat	gcacagctta	caccactcgc	ctcaggctgg	5520

ES 2 374 244 A1

	cagcggttcc	tggggatgag	actattttta	gacacaactc	tcctatccgt	gggcctagaa	5580
	cataccgtgt	ctttttaaga	tgatcaatat	ggaatgacgc	tatttataga	gaccccat	5640
5	caattctcag	agcctgggag	ccccagtgtg	gggacagtcc	caggaccagg	ctttgtggag	5700
	gtaggcacca	cccctggcac	aacactgagg	ccatctgaca	tcaattcttt	aacacttatt	5760
10	ttacctttct	caccccgctt	gccgtcactt	gtcttccctg	aagagccaca	gccatgggct	5820
	ggggagcttg	gtaccacag	cctccccctg	caacttcatt	tccccaaggg	gtacctggt	5880
	tgcccaagt	ccaacataaa	atttagttgt	gatttgcgaa	gccagagtct	gatagaacag	5940
15	tttctcaacc	tctcttgtcc	attcctcact	ctgtttacta	ttctggaggg	gcagaaaagg	6000
	acagtgaana	ttcttaagac	ctcctagggt	cgctcagag	ggccagggag	agatccgccc	6060
	aggacaggaa	gaatgtaagg	ttgaacttag	gggctgagct	tccctgggtg	gaggtcattg	6120
20	tggcccagag	cagccaggcg	agactgcctg	gaacagggtg	gactgggtacc	cctccacaga	6180
	ggatgcacag	aattcagaga	ggtgaatgcc	cagatcatgt	gactgggcct	gttgtcagga	6240
25	gagaatgtct	atgcaactgag	gcttcagttc	tttctctcct	cttcagtttc	ttcttctgtt	6300
	taaatctcct	agggaggcaa	tggaaagtca	tgtccccaca	gaggtattag	cagagtggag	6360
	ggatggagct	gctctcgag	catctctgtg	tgcccaggag	ggtctcttgt	ccactcagaa	6420
30	acccctgtca	tcatcaccaa	gggctttcct	tggcctccta	acagccctgg	gtggccaagg	6480
	ctgggtgctg	ctgccccata	ggctcaaggt	cacacgggga	agtgggcaga	gctcagacag	6540
35	gacttcaccc	ttacccttgc	ccaggagagc	cccgtgggtt	ctgggaatgg	attttgaaca	6600
	ggagagaggc	ttctcctggc	accaggagaa	aggtaaatgc	cgttctggta	ggtattgatt	6660
	cctcgaaggc	ctgtgcaagg	caagaggccg	ctttcaaaga	gttggcagag	cagagagagg	6720
40	taatctggct	tcaggcacca	aatcagttct	caggggtactc	aagctacatt	agccatcccc	6780
	ctacactcag	gcttggctgg	gaggtacccc	aaatgatcta	agatggggga	aaaatcagac	6840
45	catgggtggg	accagccaag	cccaatcagt	gcaccctgcc	tggccatcaa	agccccagcc	6900
	tcatcgacct	gggccaagcg	caggaaagtg	gcccagacaa	gcccctcaga	gccaagggtgc	6960
	ccgccccttg	ctgctgagct	ctgctgcctc	tgggcatgct	cctaggaaga	accccagccc	7020
50	cgcattcatt	ctgtactgag	cccagggtct	cactcaaggg	acaccagctg	gtgtggggta	7080
	caaggaggct	gagggccaga	gaccaccac	cccagcctct	gttcctcatg	ttctgtcat	7140
55	agacgtgggtc	agaagaagac	acgggagctc	agccggccat	ttgcagcgac	agcctcacca	7200
	ctgtgctggg	tcagatgcag	cacagactgc	cagttaaata	aagcgacagc	tagttgccag	7260
	caaaactgga	aacccaagga	aagccccac	ttgcttgctg	agcctaggtg	cctattagat	7320
60	gtctaattgc	tgagcttctg	tttcaggaag	tccgagggaa	ggagagataa	caactcccta	7380
	aggatccctt	ggggctctatg	gtcccagag	atagctggac	ttcaggtccc	ttccagtcct	7440
	cgctttttat	gatcaaaatta	aggacacgtc	cccagatggg	tgacttgtat	tcacagtgca	7500
65	ttacacaggg	agcttagatc	acactcgcca	acaaataaaa	ggtaaaaatc	tcaaacatcg	7560

ES 2 374 244 A1

	tgttgagtaa	aaacagcctg	acacagaaga	gcccataagg	tagaattcca	tatgcatgaa	7620
	gttccagaac	aggcaaaacc	aacctagggtg	atagaaatca	gagcagttga	ctgaaaggaa	7680
5	tagtgggact	ttctgggggtg	aggggatgtt	tgctgtctta	ttggagtggc	actcacacag	7740
	gtgtatgcat	ttgtcaaaac	tcatccaact	gtataactta	agcattttct	tgtgtttaaa	7800
	gagtacctca	gtatgaaaga	atattaagaa	aaaagggttg	cacatttggc	tataatacat	7860
10	catggacact	tttgtggcat	aaatttagtg	tattgggtga	ttggcttatt	tccctctgga	7920
	cactaagaga	ccctagagggt	gggcctccga	ggtttccatc	tctcttggtg	cacacagtag	7980
15	gtgccccata	aatgcctcag	ttgccatggc	atcagtgcac	agttcctctg	tgaagctttt	8040
	tttcagctca	agtattgaga	aaaatgagtt	ggaaggaatt	gagctagaaa	gagacttaga	8100
	acgctgattg	ctgtctcggg	cacctgtgtg	ccatgacggg	gtttcctggg	ccacatgtgg	8160
20	gcacctttct	ggcctgatta	tgtataccat	gtgtgtttac	acagagatgg	tctgggggtcc	8220
	ggggtggaat	gcccctgggt	gactaagctg	gcactccaac	tctgggtctc	tgtggtttca	8280
25	gggtattaga	ccatccagggt	ccccaccctg	gagacccagg	gccaggggca	gtgctgcctt	8340
	ggctgacagc	gaagtgccac	tcagcatatt	ctagataccc	tgtggatgga	cctgggcatg	8400
	tgtaaagggg	ctgacaaaga	agactcgggc	ctggggtagg	ggggtgccct	atgcactttg	8460
30	gaggggggtac	ctgaatgacc	tgggcctttt	gcagttcccc	tggcctggca	cccagacact	8520
	gatgaacagt	cgatggggtg	aataagctgc	tgccaagccc	ccggcccca	tccttactgt	8580
35	ggggaagggc	tatgaagaaa	aaagcagggc	caccacactt	tcagtgaaga	gagtggctac	8640
	ccccaggcca	gtttgtcctt	gggaggtggg	caaaattcag	ggctcaggcc	gaagagccca	8700
	ctcttcctca	gctcccacct	ctggaggagg	acccggtctc	aggcaccccc	atttcatttc	8760
40	atccctgcct	ggggaatcac	ttcagcagag	cagcagagct	aaagcgggtg	gggttttcct	8820
	gtcagctgaa	ttagcctcgg	cttcagcctg	gggtgttgaa	taaatgagat	gtaaatgtat	8880
45	gtaaatgagg	gcattccctg	gcttcagggt	gggtgtgttc	tcctccacct	ccaggaggga	8940
	tggggatgat	tcttcaggac	ttagcaagat	cgctggaggc	ggagattaag	agtagagaat	9000
	gacaggctcc	tcagactctc	ccatctcccc	cagaactggg	ctccagactg	gacagggtta	9060
50	atgcctatgc	agcctcaaag	gagcggagcc	tgtggggagc	tggttagctg	aggccccgtg	9120
	caaggacgga	ccaatgtgcc	tttgatctgg	gagcaaggac	ctgaaagcac	aggccaccag	9180
	caccagctgg	cacccccact	gagcctttgt	ccaagctgtt	agcccgggag	agccgagact	9240
55	gtgcagacaa	ttgcctgggc	gggagggatg	gtctgaaact	tactgtcgat	ctctcccact	9300
	tacatcccc	accatcccaa	cctgtggctt	gagcctccac	aaccacccac	agccactgcc	9360
60	agaaaccagg	atgggcactt	tctggtctgc	gggggacaat	gctctttcaa	tccttccttg	9420
	aggccccgc	ccccagcccc	acccccaaag	caggtagaag	tcttccccac	gcccaccctt	9480
	gcccagagaca	gagtgtcgct	ctgtcgccca	agctggagtg	cagtgcagtg	gtgcaatctc	9540
65	cgctcactgc	aacctctgcc	ttccgagttc	aagcaatttt	cctgcctcag	cctcctggta	9600
	gctgggatta	caggtgcctg	ccaccacgcc	cagctagctt	tttgtatgtt	tagtagaaat	9660

ES 2 374 244 A1

	ggggtttcac	catgttggcc	aggctggtgt	cgaactcctg	acctcaggtg	atccacctgc	9720
	cccggcctcc	caaagtgcctg	ggattacagg	catgagccac	tgtgcccggc	ctcaggtaga	9780
5	atTTTTTTTaa	gggcttaggg	cctggtggct	ggaacttgat	gccagtgcca	tccaacagaa	9840
	atataatatg	agtcacaaat	gcaagccaca	tatgcaattt	taaattttct	aacagccaca	9900
	TTTTTTTaaac	taaaaaaacg	tgaaattaac	ttgaacacat	tttattttaat	ccagtatact	9960
10	actatcaaat	attatctgtt	taacttgtaa	tcaatattaa	aagttattaa	cgaaatagtc	10020
	aacattcctt	attgtactaa	gcctgcaaaa	tggatgtgac	tttacaatag	cacaactcag	10080
15	tccacagtag	ccacattcca	agcacttggg	agccacatgc	agtgaatgag	tggccaccct	10140
	gttggtggac	agtgcctgag	ctggagagaa	aaactgctgg	ggaatcgctt	ctgccaggaa	10200
	aactgctgac	tcttcgggca	tgggcagaaa	tcggctaggt	ctccctggga	gcatctgggc	10260
20	tgcatagagg	gagaaccagg	ctcagatgag	gctgacaggg	ctgactctta	gccttgaagt	10320
	gggggtcaca	gacacagtcc	aggcagatgg	gcatagggca	agccatgagc	ttttatccca	10380
25	ctctctgcac	gcagaggtag	gaggcaatgt	ggtgcaatgg	gtaggctcac	aggcctggct	10440
	tcatacagac	aggggctcac	ttcatctctc	ctacagtcag	atttcccatc	tgtaaagcga	10500
	ggctaataac	ccccgtcttc	ctaggattgt	tgcaaggatg	aagtaagggtg	atccacgaac	10560
30	tgcactaagt	gcagtgcagg	gcacagaatg	agcatgtgat	gctgctgggg	tggtccttag	10620
	tccagtgcct	gggggttgaa	aaactgaggt	ctagaaaagg	gactaagtca	cagtgtgagt	10680
35	gtctatccag	gcaagaggaa	ggttaatctc	acactccctc	attctttcat	tccttcattc	10740
	accagtccct	gctttgggag	accaggacaa	aaatccagga	gggaggcagg	cgtgcaagta	10800
	aactactcca	tcctgtgctg	aagtaaggat	gggaattcaa	gtgtgtcagg	aatacagaga	10860
40	ggagggaaaag	agccagccca	ggcagggagg	gctggtgtgg	gcaacaagga	ggccttctga	10920
	gcttgatctc	tcataagaat	aataataaca	acaataacca	caataccaac	taaattcatt	10980
45	tggcactttc	tgtgtgtcaa	gcatgtgcaa	atatcaatac	atttatgttt	cacagcagcc	11040
	ctgtaaaaata	gatattatta	ttaaccccat	tttacgaatg	ggaaaactga	ggtagagaaa	11100
	catcaatcaa	tctgccccaa	gacacaagac	aaatgcatgg	ccagggccca	gattcactca	11160
50	ggtgagctgg	cttccaagca	cagccctaac	cacttcctta	tccctaggaa	caggaaatct	11220
	tcaagagggg	gaggtgggag	gccaggcggg	gaggcagagg	tggatgcaag	gcctggttct	11280
	ctggctcagg	gcatttcttg	ttgccaatgt	cagcaaactc	gggtgaattt	ccttgccagc	11340
55	caccacagac	tctctttact	gatgactctt	cctcatcccc	tcattatctc	ttgttgattt	11400
	gggatccatc	actttgggaa	gaaaagtatt	ctgtgtagtc	atTTTTtagga	ccatgtacac	11460
60	aatgggtgct	gattaaatgt	tcactgaatc	attcaattaa	taaaatgagt	ctgtgaggtg	11520
	ttgatgggtt	gacatgttct	caaggaaaaa	atgcagttgc	cttacaagca	gggctagaag	11580
	ttctgatggg	tgactccaag	caaggaagcc	tggagtgagc	gaggttcctg	gctgtcatct	11640
65	ccacatttgg	gggcctgtgg	atgactgggg	tgaagttaca	gcttgtcaag	ctacatctag	11700

ES 2 374 244 A1

	tcccattctc	ctgtccctgg	tcttgccagg	ccaggagcac	ccagactcgt	ctttggaggg	11760
	agtcctgtca	gccagggtag	agagcagggg	ccctgtgctc	at ttgtggag	tatgatcaga	11820
5	gtgtgatcag	ggagtcctga	cctccaccta	tggggagtg	gctcctgttt	tgagggcacc	11880
	cacaccctct	tcctgagcct	cttcttttagc	actgaggggc	aggcagaagg	cgagtgcctt	11940
	gtcgccgggc	aaagctgcac	tgtgttctgg	gtttggtgag	actgcaaacc	ctaggtgctg	12000
10	gggtgtccag	cccagaggta	ccccaaactgc	agggcaggag	agaggagcac	agagtggagg	12060
	aagcccacag	ggatttttcta	ggaagcctgg	gaaccacttc	cacacaatgc	tttgataaaa	12120
15	tttacatggc	aaagaatatt	at ttgcatgc	tgtgttccag	aggctccgat	tccaaggaga	12180
	ccaaaatgcc	agacgtgact	caggagggtt	aagtgtgcct	tcctttgcga	tcagggaggg	12240
	gagttagtag	ggaggggctg	caaggagagg	ggaggctccc	cagggtaacc	tgatttgtcc	12300
20	aggactgggg	ggatattccaa	gggtgcagaaa	ttttactgcc	aaaatgagga	aagtcccatg	12360
	taaaccggga	caagtagttc	ccccacatc	catctccac	ttcagacagt	gcctacagct	12420
25	gctctctacc	tgcttggtca	ttgtgtcctg	tcatagcagt	gtcaccattg	ctgattgagc	12480
	accagctatg	tgcttttgca	ttcagaaaac	cctccttcag	gaaagccagt	tgagaaaaca	12540
	gtgcaggggg	gtctagtttc	tgggtgtgaac	agttaatatt	ctccttgtgc	agcatctcta	12600
30	ccttgatgtg	aatacacata	ctacagggcc	tgtcagtaac	cagcagaggc	caggaagggg	12660
	ccagagctgg	gtgagggggc	acagaggaag	gagtcagtgt	gggtgggtgg	gcagtcagaa	12720
35	gaggtgtcct	ggaggaggta	gagtggggag	gagagcagga	ggtgactctg	gcatcactca	12780
	gggcacacag	aatttttgag	aatgtctaaa	tctaggagca	gggggctgca	tgtgtgggat	12840
	agaaggaaag	agggaggcac	tgccatggtc	caagcagggg	caaggaggcc	tgccccaggg	12900
40	cagtgatgtt	gggtgagggg	tgggaacttg	tggccagtgc	cagaagaaag	ggtgtcagga	12960
	ggagccagtc	tggaaaggaa	gattcacagt	ctgtcccat	catgagctct	caggagcctt	13020
45	ccggatgcag	ggagggatgc	atccagttcc	agaagctgat	gaacctgggg	caggatggag	13080
	ttgggggtgg	ggctctagag	tgaagcccaa	aggacagggg	agcctggccc	cggaagagtg	13140
	catagccgga	tggagcggtc	ccagcctgat	gagctgcggt	agggctgctg	cagatggcca	13200
50	agctgatgca	gatggagcag	ctgtcctggt	ggggggtgga	gaatcatgag	gtgctagcat	13260
	ctaggggatg	agcgactgtg	gtcttacaat	caagccaggt	ccagcctccc	caaactctgg	13320
55	ggctatgtga	gaccaacacc	aggggcccct	gcttacctat	tttcccctac	aaccttccac	13380
	agccagggga	tgggttctga	aatctgcagg	cctgacatcc	taggcctgag	gggtgtggct	13440
	gaacctgagc	ccagagcatc	ctcagaccac	ccctgagccc	tcctcacctt	ggcagcaccg	13500
60	gaagccctgc	aggcaggact	cagccaggct	tggccacagc	agggcgtggg	ccctgagctg	13560
	ctaaaggaag	ggcagggcca	gagccagggt	caggtgggtg	gagaataagg	gagaaagcgg	13620
	atcccacccg	cccaccagga	gcagcctggg	ggccccagag	acaaaggaca	ctcttggtag	13680
65	gtttactttg	gaaaatgagg	ctgcccggct	gctgcagcag	agagcttcat	ctggaatctg	13740
	gtttcagcag	ctcccttggg	cagactatac	ccctcccagg	ccagggcccc	gagcgagtgg	13800

ES 2 374 244 A1

	atgctctgct	ggaggccagc	tgggatagga	tccttccttag	gacctagggc	ttcttcacca	13860
	ggccttggat	ggagaagact	ggagagggta	tggaagtgct	tggacgtagg	acatctgcct	13920
5	ctctgggtctt	tgtccatccc	acagggccac	tgcaagactc	agaatggaat	ttctcaggtc	13980
	caaggggtggg	gcagactggg	gtcccaatcc	acaccagaa	atgacacaaa	gttcaggtaa	14040
10	gtcagagcca	gaggccaggg	gagtggctga	aaccactcac	ggtaagagca	ttatagaatc	14100
	ccagaaagga	cttggaggct	tgcctcatcc	ttcttttagag	atgaggagct	gaggtgcaga	14160
	ggagggggacc	ccagggtcag	cacctgagca	aggaccaagc	cagggcttta	acctttctct	14220
15	accagttgag	cgaagcccat	ctcagaagca	catattttga	gacaaaataa	aacacatagg	14280
	attaaaaagg	aaaccaacta	tattgaaata	cagctatcgg	aacacagaaa	ccaacttttg	14340
	atagagtagt	atatgtcttt	attcatgttt	taaatattaa	gatctagcag	caaacttaag	14400
20	tgtctataatt	ttgaagtcgt	gatgagtatt	aatgtttattt	gagaggccag	cagcaactgt	14460
	aacatgacag	ggaaatagct	gcagtttctt	ttggtcacaa	tttctgcttt	gttgcctaca	14520
25	ttcacaattc	aaggaaatgc	taaatttgaa	ttagaggtta	atgagaagga	gatgcggttt	14580
	ctccccataa	tctctccacc	accccttcac	cgagtctggt	aagaagggcc	cctgaactat	14640
	taatacacag	acaggcaaaa	ctggtctatg	ccattagcag	tgaggagagt	gattccctgg	14700
30	gcaaaggagg	gtatttagtg	actggagggc	agcctaagtc	tgagagactg	ggagcatttt	14760
	atctctctct	ctgggtgctg	gttaccaggt	gtgttccggt	tgtggaaatt	cttccatctg	14820
35	tacacttatg	tgcattgaac	tgcattgaac	ctttatttaa	tacaaattaa	aaacacacct	14880
	ttactagaac	agacgtatgt	gcaggtgtaa	gcttgcaccc	gcacacgcac	actctgtctc	14940
	tctcacacac	acacaaaacc	ttgccagtgt	gtaccagtga	gcctctgcag	atccatgggc	15000
40	gtgcatgtgt	ccccacaacc	cttgcaggca	tatggacaca	gatggataca	gtgagacaga	15060
	gaacactggt	tttagaaatt	aagtccaagc	aaaagagggtg	gcttcccaat	ttatggaact	15120
45	gattgctcac	agtggagagg	gttgcctgtg	aagaagctgc	tgtcatccag	actgtttttt	15180
	tttttaattt	ttaaaaataa	aggacaaatg	agttttattg	tttctgtaaa	aataatgcaa	15240
	gctgatttta	aagaattcaa	gcaatgaaga	caagtataaa	gaaaatagtt	taaaattacc	15300
50	caaatatcca	tgagctaaga	aaaaaaagtc	ctcactcaca	tgcattgatg	agtgttacag	15360
	atgtctgttc	actcaaacat	ggaagggaga	cagggaaatg	cttttataga	gtagaaacct	15420
55	actccctcac	ctgctatttt	taacaaagat	gtttctttta	ctttacttga	atgaaacaag	15480
	aaaaagacac	agagtgcctc	ttaacgtgcg	ggctctggga	cctctgtcct	gcctcccttc	15540
	acaaatctca	atccacactt	ccccagggac	gagcggcgcc	cttttgaggc	ctgagtgtgt	15600
60	tgtgtttgct	cactattttac	ctgtcttttg	gccagggtgcc	tgcttcacag	caattcaggg	15660
	ttcagggctg	cggccccaac	gtccaggccg	tttgctggcc	atgtgcaggg	gttgggtacgg	15720
	cagcagctcg	ttgggggtcat	cggtgacatg	ttttgcagaa	gtaagatcaa	ggcaaagctg	15780
65	accctcgtga	ggggaaagga	ttctgtttctg	gcagagatgt	ccaacagggtg	tccaccgtgc	15840

ES 2 374 244 A1

	cctcttgaac	gggtgcccac	cattccctgg	tttgatgtgg	tcattagcga	tgcagcctcc	15900
	cggcttggtg	tcacagtcag	gagctgctcc	gaccacatcc	tgttttggtg	gggcagttgg	15960
5	gactgcattc	ttctgcctcg	gtgtcatagg	cagagtgtgt	tcacaccagg	ttctggattg	16020
	tttgaggcca	ccaggggcca	cattctcccc	gtttggcatc	acatgcctgt	gccggctgga	16080
10	tgtcctcgct	gatgagtggg	cactgttttc	cggttctgct	gtcacttggg	atcagcattc	16140
	atttgttcac	atttgggagg	aggggagcaa	ggagcagtgt	gaggagccag	agatactcca	16200
	tcagctcttc	ccatttttct	ttttgcagta	tgattcaatt	tattgctaga	attttatttg	16260
15	gttattacaa	aatctgtaag	catgtatgta	tttttaaagg	ggatggggga	gatggaaggc	16320
	agagttatct	tcgggttacc	taaagtgcc	gggtaatttt	gacctttcca	aggaaggga	16380
	atagctcaga	tgggcaagg	aggcattgcc	cattttttga	gccagattgt	ttcggaaagt	16440
20	ttctgcaccc	tggggatttc	cttgggagcc	tctctgcagg	ggctccacca	cagctgtgta	16500
	cactaggggtg	ccaacatctg	gatgacaact	ccaagctgag	aaatgtctca	agtgatgaca	16560
25	gttaagaaac	caaaagatgt	aagtgtttcc	tgttgtgtgg	aatggggcaa	aaagaagggt	16620
	cttgatgac	acagtcactc	ttgcctgctt	gaattcagac	atgcttggtta	ggagaggaaa	16680
	ggggagggtga	ccctgctgcc	tgtctacatg	tgtgcctcgt	agcctggggg	ggctttgggt	16740
30	ttaccaggc	cagtgttgcc	caggtgtgcc	tgtggagtgt	ttggcatcct	gggtctgga	16800
	gcctctctgc	aaatggtgtc	cctccctcca	ccagcacagc	cacccccagg	aggtctgccc	16860
35	accctgctct	ctgtccctgg	gcatagaatc	aggcccattg	tctgtgtctt	ccagcttccc	16920
	cacaggcaac	gtgaggagag	cctgtgcccc	gaagcaggat	gagaagatgg	caaacttctt	16980
	attacctcgg	ggcaccagca	gcttccgcag	gttcacacgg	gagtccttgg	cagccatcga	17040
40	gaagcgcattg	gcagagaagc	aagcccgcg	ctcaaccacc	ttgcaggaga	gccgagaggg	17100
	gctgcccag	gaggaggctc	cccggcccca	gctggacctg	caggcctcca	aaaagctgcc	17160
45	agatctctat	ggcaatccac	cccaagagct	catcggagag	cccctggagg	acctggacct	17220
	cttctatagc	acccaaaagg	tgactaccac	ccacctccag	ccctgcctac	ccttctgtgc	17280
	aactcccttg	tcaatggagc	agagggggaa	gagggccttg	cctccatatg	gggctctatt	17340
50	taggggtggct	catgaggctc	tggggaaatg	agtcactggg	gatctatatt	ccaatcacct	17400
	taatttttga	attctggaat	aaaaacagga	attatgcagc	ctgagatgct	ggtttggtgt	17460
55	aatgaagaag	agagggtagc	ctcagggaaa	acacgcctcc	tgtgatgtcc	ttctttggga	17520
	attacgtgtg	gttagatttt	tacccttgaa	ggactcctcc	ccgttggtgtg	gtgtgtgtgt	17580
	gaattggagt	caagcccca	gttctggcct	gcgtttgggc	cctgcctgag	tttgggccac	17640
60	agagcatagc	ctgtggtcct	ttctccttaa	tggggacagc	atgtagtccc	cacaccacg	17700
	aactatgcat	ggctatgctg	gctggctcag	gccacggcca	cagcagcagt	tccttgagct	17760
	ttgagggctg	gcaatgggac	caagaaggcc	agtggaaagt	ctgaaagggg	tggagagggc	17820
65	agtgatcact	gggggatttt	tgggggaggg	tggcgtgtga	tgttctgcca	ttgtcccttc	17880
	tgatcatagg	gaagggaagt	ggcttttgtc	tgctagggca	gggagacttg	ggcttcctcc	17940

ES 2 374 244 A1

	tagcatggct	ccgacccaag	aggtaactgc	ccctgtccaa	attccctgcc	ctggcctccc	18000
	tcctccagat	ctcaggccca	tttgtgcccc	atccccacca	cacacagagc	tcctgcagag	18060
5	gcttgggtctc	caagctaccc	acacttcttg	gccttacttc	cagaggaagg	tggatttgaa	18120
	tttgggggag	gtatttttcc	cagaaggctg	agtatgagga	agacagtggc	caggcacagt	18180
	actgcagtca	gcaccaggct	gaggaagctc	atgggggtca	gacagggctg	gtgtggccag	18240
10	tgagaaaatg	tgactacaag	agtgtgtgac	tgtggtttaa	gaccaagagc	ctggggatga	18300
	gcctgggccg	tgtctttggg	tgtgcatgca	tgcatgggat	acgtgagtgg	ttgtgcatgt	18360
15	gaagtaaaaag	cccacccagt	ccacataaac	agggtggggga	ggaggccttg	aacttgggtcc	18420
	tgctcccaag	ccccagctg	aactttccct	tggttcaagt	gactccagtg	gagtgcaggc	18480
	caggttgggg	ccatagctgg	agtcagaatg	aggctggaag	gtgggcttag	tcaagggtgg	18540
20	cgggcctagg	tcatggttgg	tcggagatgg	aagtaggaat	tggggtttag	gttaaggcca	18600
	cagctggtag	tgtgagtcaa	gcttatgggg	agaggatgag	tggcgattag	gctgaagtta	18660
25	gctgggacag	gcaggctcca	cggcagggtg	acctgactga	ggttgaggtc	aagactggac	18720
	tgggcttttg	ggggctgggt	gcagctgagc	ctgtgagaga	tcaggggacac	catctcttct	18780
	gtccttgggt	ctgggaatgc	ttgaacagca	gctccaggga	tgattccggc	ctctcacttt	18840
30	ctgtttccac	ttgttgatcc	ctggccacgc	tgctgcagc	cccacaaggc	aatggaggca	18900
	ccacaacaga	acttttggtc	ctaattctatc	tggtcagctt	gtctccccag	accagattgg	18960
35	gtagaacctt	gtccccaccag	ctcattcggc	agaatagtgg	actcactgcc	ttgcccattg	19020
	gtggagggtga	gggagggtctc	aggggaatgt	cagggttgta	cattccccta	gacctccgtg	19080
	aggccacaga	gctgtgacca	ccacacaccg	gggcagggtg	ggaggcactg	ctgtcctcaa	19140
40	gggctgcttg	ggcacctgat	gtgcatgtgt	ctcagcattt	ggctctcatt	gtccgctcct	19200
	gtgccccatt	gtgctgtgta	gaaaggatct	tccagaagct	caggggaggg	ttgcattgca	19260
45	ctgttcatga	tcctctggag	ggaggcagta	ggctgtgtcc	tgtgggatgg	ggctgacatt	19320
	tgtcctggac	tccaggagac	aggggtccca	gaaaagctct	ctcaggggac	tgcttctgca	19380
	ttttcgtttt	cccttctcct	cacccgtaag	tccttctgc	tgacgcagct	tcctatcac	19440
50	gccctccctc	ccagtgggcc	tggcagggac	cccatgcagg	gtgaggagg	gtcagctaag	19500
	ggagaagggg	agggaggagg	cattcccagg	tctgctgagc	ctctgctgtg	acaacagctg	19560
55	ggcaaggact	gtaaaagctc	ccttcttttt	gtgactataa	ttttgaaact	aaatctcaac	19620
	caaccggaca	ttccccctgag	atctccctca	cctccacca	tgggcaaggc	agtgagtcta	19680
	ctgacctgcc	aaatgtgctg	gcagcctccc	ttccccctct	cctccctcag	cccctctcct	19740
60	cctcctccca	cctcaccgct	cagccacagt	ccaagggtct	tgagccaaaa	gctgccccca	19800
	aaagcctttc	tacacaaggg	cctaattgta	ctgtctgtcc	ccagactttc	atcgtactga	19860
	ataaaggcaa	gaccatcttc	cggttcagt	ccaccaacgc	cttgatgtc	ctcagtcctt	19920
65	tccaccccat	ccggagagcg	gctgtgaaga	ttctggttca	ctcatatcct	ttgcagttaa	19980

ES 2 374 244 A1

	tacctgctga	gtacccccctg	ggggcccacg	ctggggatgt	gcacgtgctg	ccccacccc	20040
	acctccattc	tagtttagga	gtgagagtag	cgctgattcc	ctgctggtcc	taagacaaat	20100
5	gcatggtcat	gacctgggag	ctggttggaa	atgaagaacc	tctgaccctc	ctccagacct	20160
	gccaaagtcag	cacctgcatt	ttcatttgat	ccccagggga	ttcttgggca	catgaaagtt	20220
	tgagaaaccc	tcttctgatt	cttcagaaca	ttctagaagc	taagctactg	aggatcccag	20280
10	aagaaatgac	gtctgtcggg	ctctgatatt	ggctccaaat	atccctcccc	accacacccc	20340
	cttgggtccgt	cctcctcccc	acccacttgc	agggaccttc	aagcagggtca	ccagaactta	20400
15	gccaaaggaaa	aaccatttcc	caataaagag	gcctctagtt	tattcacatg	tgggcatctt	20460
	ttgagggagg	cagcacttgc	tttttgatta	ggcgttgaca	aaatgtttgc	agtttcagag	20520
	tatctcaaag	aactctgggt	agcattaaat	tatataaacc	acagctgaaa	aaagctccag	20580
20	cctgcagagg	agagccattg	gagtgatgca	gcgtaatgag	ggacttaccg	ggcttgggcc	20640
	tgagaggggc	atcatttggg	cagcacactg	catggggcgc	cagcacctaa	tcactctgtt	20700
25	ctctggactt	cagagaaggg	gccccataga	tggagccttc	cgggaggggtg	gtgccagctg	20760
	cagtcagagg	catgagtatt	tcactgagag	ggcctgggca	ggcctccctt	tggccagtgg	20820
	caaccagggg	gagtgcacac	acgcagggtg	ctctgctgat	catctaagcg	acactgctgg	20880
30	gctcagcagt	gcgaccgatt	gtgggtctag	cgggctggcc	ccacagagct	ctccaaggtc	20940
	cccttcagcc	ccttctctga	atggactttt	ttgaggccaa	gacaaagact	tcactcacta	21000
35	acctctggcc	aaggcaggag	gcatcaggat	tacagatacc	tagtgaggga	ctaaataacc	21060
	aggactgagg	ctggcaggtc	aggagctttt	cctgcccggg	cagggatggg	ggatgctcct	21120
	cctatggctc	cactttcttc	ccacctgtgc	ccagtgcctg	atcctgaccc	caggggttca	21180
40	ttggaggggc	atgcatggca	agtgggtgtc	gcatgcacat	gtgcagtaaa	atgcatgcgt	21240
	ccaaccacgt	gtctgtcttc	cagcctaccc	ctgcctttct	ggtgggggttc	atgagacaac	21300
45	cccacatgca	aaccatggct	gtggcgtgag	caaagtggga	ggcagacact	gtggagaggg	21360
	accatatgta	gcgagcagcc	tgccattcac	agctgcatct	tattttgtgg	ggcaagtgtg	21420
	ggtctagatt	tcattcttgag	ccatcctgag	ttccctgtag	gtgtcaggct	ctttgctagg	21480
50	cacgctgggg	tatcagaccg	aataagaccc	cgtctggggc	ccttgggaat	tttatagttc	21540
	ccctaaaagt	gataaggcag	cttcgcaa	at	gttatgctt	tctgccagag	21600
	gcctggtaag	aagaacagag	cagcaggagg	aggaaaggcc	agcttttctt	gctctgagcc	21660
55	cgtctctggc	ctcactccgg	gggtgtggcc	tctctaacag	catcctccag	ctctcacctg	21720
	gggcttctcc	tccaggatc	taaccaaccc	agcactgttt	ggcagccaca	gaagccctca	21780
60	gggatgtagc	agaagctcca	gagctcctgc	aagggtgctga	gctgggtcgt	ggggcaaatg	21840
	aaaggctcagg	gaggcagggtg	ggcaaggagg	gcagtggggg	gccctcgagt	gccagcctg	21900
	gccagactgt	ccattgagca	atggctctga	ggctgtgagg	tgctgcttcc	acctggaaaa	21960
65	actggccctg	agggctcgga	gccagcctct	atcccccagg	acagctgccc	caggggaattg	22020
	tcaagcatca	gtgaggacct	gtactgggtt	cccagtggtc	gccttgacac	tgctgctgcc	22080

ES 2 374 244 A1

	tggggatggg	agcacattgc	tggacctcga	cagcgccact	tagtgggctc	agtgggcact	22140
	ggggggaaga	agaggcctag	at ttgtgggg	tttgggagca	gcccctcagc	aacactgttg	22200
5	agccttgaca	ttgagtgtgg	tgtgtggacc	agtagcatca	gcttcaccag	gatgtttag	22260
	gagtggccga	atccttgggc	tcaccccaga	acctatgtgt	agcaagggtcc	catgtgcatg	22320
10	ccaccctagg	gcagttgctt	ccaaatgcta	atctgagggc	catctcagtc	tcacctggga	22380
	agtttgtaaa	aatgcaaaaat	tcttagctct	ttccagacca	gaatcaccag	tgtgaggcct	22440
	agaaatctgt	aagtgtcca	tgat tttttt	ttaacttgag	gtatactact	tcatatacca	22500
15	taaaatttat	ctttttcttt	ttcttttttt	ttttttgaga	tggagtctca	ctctgccgcc	22560
	caggctggag	tgcagtggcg	caatctcggc	tcactgcaac	ctccgcctcc	tgggttcaag	22620
	cgattctctg	cctcagcctc	ctgagtagct	gggattacag	gcgtccgcca	ccacgccggg	22680
20	ctaatttttg	tatttttagt	aaagggtggg	tttcaccatc	ttggccatgc	tgggtcttgaa	22740
	ctcctgacct	cgtgatccac	ccgcctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcaggag	22800
25	ccaccgcacc	cagccaaaat	ttaccatttt	taagtgcaca	gttcagtggg	ttttagtata	22860
	ttcataaggt	tatgcaacca	tcaccactat	ctattttccag	aacatttgca	ccaccccaaa	22920
	agaaatcctg	tgcccattat	cagtcactat	gcattttctaa	agaacatcag	gtctcatggt	22980
30	ttgaatgggtg	aacttttgct	gtgcttaaat	ttttatgctc	attcaaacat	ctaagttcca	23040
	catgtgcaaa	gttctgtgca	acgccctttg	ggaatggtaa	gtggggcaaa	gacaaaactta	23100
35	aaagtgggca	ggaatgcagc	ctggtgagaa	aacctgctca	gtcgtgacaa	tccaggagct	23160
	cacagaccgt	agcaagtgcg	cagtgattcc	gcttggcctt	gttcttggct	ccatgcttgc	23220
	agtgtatctc	tgggaagtta	ccaaaaagta	aatatgggca	tgtggaatga	tttttttata	23280
40	tgtatttttg	ttataatcct	gcagaatgtg	ttcctgctgg	gattaaataa	aagaaaccaa	23340
	ctgaactcca	tatcctaccg	cagtcacatt	cagagaggcc	tcacacacac	actgagaagt	23400
45	at tttgcctt	cttgggttga	taggatctgt	gcacaaaatc	ctcccacgtt	cctctaccag	23460
	attcaaatgg	gcaatcaaac	cacatgtctg	tgggtgtatgt	gtgtgtgcct	gttgatttaa	23520
	tagcacaaac	acatgaaaaat	acccctccag	agttaattac	cttttctttg	ggtgggttttt	23580
50	tttttttaaac	tccctgggat	ctgaagactt	aggcagccca	agtgtcaggc	attccccaca	23640
	actcaggcac	tccttgctgg	cattttttatc	atgaggctag	gagtgggtgt	ttagggacaa	23700
55	tgacatgaca	agattgaaga	tgttcagctg	agcatagacc	tggagagctg	gcctttgcct	23760
	cagcccacac	aaggggaccag	ctcaatcatc	agcctgaaat	tacaaggcag	tgcaaacagg	23820
	tgtgccctgg	ccaggagttc	agttgactcg	tctctatggg	attggctacg	tgctgggcgc	23880
60	catggggggac	ctgggtatgc	tttaggcaga	gtcatatgga	ctgggtgctc	agtctaggaa	23940
	ggaagagatc	tcatacgtgc	agaagaagga	ttgacaattg	tgcaagtgct	gtcctcaagg	24000
	ccatgggaac	caggcaagga	ttttgagcag	tgaagtggca	gagagacaag	agcttgctac	24060
65	acgtcaccct	aagccattgc	tgtgtctgga	aaaggtaaaa	cccagataga	cagctcctgt	24120

ES 2 374 244 A1

	cattgcccac	catgggaccc	aggtcctgac	tggtgggac	cagagggctg	tgtgccctgg	24180
	ctcttccctg	agtctgggtg	ttcaagtctc	actcacctct	gcctgggtcc	agccaaggcc	24240
5	tgtagtacaa	ggcagcctgt	tcacaccact	gctccctgca	atggggcctg	ttccccact	24300
	ctaaggagag	ctgtgagtgg	tccccctaga	gctggaaggg	acttggtctc	accgagagga	24360
	gtccaccacc	cagccttcag	cacatgctgc	ttcaccatga	ccagctgggc	tgactgggtg	24420
10	ctggagcaac	cctggccagc	cttggtgctt	atctaaatgc	ctcttccagg	aagccttcct	24480
	gcccagccca	gccagaggca	tgtttggttt	tttcataata	tcccatgtca	gagcgttttg	24540
15	gggacatggc	tccattgccc	ccctggctcc	cactcagggc	cagacacaca	tgctcaagtg	24600
	ggatttcctc	ttacaaataa	caaataattc	cctccctcct	gtacggtagt	ctccccacat	24660
	tcgacggtgc	tctctacctc	gtttggtttt	cacaccgccc	catgggtggc	agaggccagg	24720
20	cgtggaatag	cttacctgct	tggtcatgtg	gagccagaag	cagcatgact	catgcagacc	24780
	ctccagtctg	gaggcaggag	agtggaccgg	gtggccttga	atgtcatctt	gcagaggtgg	24840
25	tgcagcatgg	ggcctcagag	tggggcccag	atcaggagaa	ccagggtgca	tgctggctca	24900
	gccattgata	agcttgggtac	caggagtact	ttccaggaa	tgctgtaaca	aattaccacc	24960
	aatgcagtgg	cttaaagcaa	agcagattta	tcaccttaca	gctttggagg	tcagaggtcc	25020
30	aaaatggttc	ttgctggact	aaactcaggg	tgtcagcagg	gctacacacc	ttttggaggc	25080
	tctaggggag	aatgtgtttc	cgaggcattt	ccagcttctg	gaggctgcac	tggtattctta	25140
35	gtctgtgggt	ccctgtcatc	atcaagccag	gaatgaccgg	ttgaatttca	tgtcacaaca	25200
	ctctgcctct	cttttgctta	aaaggacccc	tgtgattata	ctgagtctac	ctggataatc	25260
	tagaatgata	tccccacctc	aagatcctta	atttagggcc	aggagcagtg	gctgataact	25320
40	gtaatctcag	cacttttggt	ggctgagggt	ggaggattgc	ttgagcccag	gagttcaaga	25380
	ccagctaagc	aacatggtaa	gacgttgtgt	ctacaaaaaa	aaattaaaaa	ttagctggct	25440
45	atggtagtgt	gcacctgtag	tcctagttag	tcaggagggt	gaggcaggag	gatctcttga	25500
	gccaagatt	tcaagactgc	ggtaagctgt	ggtaatacca	ttgcactcca	gccccagtga	25560
	cagagctaga	ccctgtctcg	cggaggccag	gggagatcct	taattttaatc	acatctgcac	25620
50	ggtctcattt	tgtcatacaa	attagcatat	tcacagtttc	cggggattcc	tccatggcca	25680
	ccttgggggt	ggtgggggca	ttattctgcc	taccacagtg	accttcaact	taacctcttt	25740
	gtgcctcagt	cttctcatca	cctaaaatgg	aaacaaagtc	cccatcacat	atggttggtg	25800
55	ggaaaactga	attcgtgat	ggacacggag	agcaaattct	ggtacctagg	aagggtcaa	25860
	tgaatattca	ctcttagcat	cattgcttgc	atattttagg	agtcacctgg	gctccccagt	25920
60	agatgcttag	cagcagatcc	gtggggatga	ataaagactg	gttggggggc	ttgttaacca	25980
	tctgcctagt	gaggaaagcc	ttggcacata	ccccgcatgt	gggcagtggt	tgtgtgtatg	26040
	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtaaggg	agaaggggta	ctgatactga	gatgattatc	26100
65	tgatcctgcc	ttgaaagctg	gagagggata	taagcctggc	cctggacacc	ctcacacggg	26160
	cagagggctg	ggcagatacc	aaactgacgg	agggacccca	gggcctgaag	tgatgccttc	26220

ES 2 374 244 A1

	tggtcacgga	gaaatcaagg	cttcctggag	ccatggcatc	agagccgagc	agtcctgttg	26280
5	gctcagtcct	tgtttgacta	agggagagtc	ccaaagccta	atttcctctc	gtcccagatg	26340
	agaaactaaa	taattataaa	ctggaggctg	gtttgagatg	ctgatttcct	gattgcctga	26400
	ctccctagaa	gaggagcagc	acggagggca	tctacctggt	tagattcccc	agaggcatcc	26460
10	ccactgtccc	cagcaggggc	agtcggcacc	gcagccaggc	ctggtctgtg	ctcggactgc	26520
	actggccttc	ccatcaggtg	aggtggagct	atgctagggg	ggcaagaggc	agcccctgga	26580
15	gctcaattac	cgcagctcct	gggcggcctg	tgggaatcac	cagtttggca	gctgtgcata	26640
	cggggctgag	gccgggcatg	gtgttgagcg	cttgggggca	gccacaggga	gtggaaggcc	26700
	tagccactcc	tctggggctg	ggtagggatt	tgtgagagaa	gcacagtgtc	cctgctctag	26760
20	gccaggcctc	caggggtgcc	ccagcctaca	ggaggccag	agtctgcccc	cttgttcctc	26820
	tgcaggcctt	gcagaggtgg	aggagggcga	ttggagcttt	gtctagcctg	aagcagcagc	26880
	taggaattgt	agccagagtc	aggctcagag	aagtcctggg	cagttcagtt	caaggccaag	26940
25	agcccacaag	tagacctgaa	gcacagctct	ggtacttgaa	gcgctgcctt	gtgatgggag	27000
	acagatggac	attgccgttc	agttagccac	cagggctaaa	agaggggtgc	ccgaagcccc	27060
30	cagggcacag	aggcagcacc	gtgttaccag	aaaggcagga	caggctgcta	gggagttggg	27120
	tggggtccta	ctgacgggct	cctgcagggt	gagaaggaga	ttcccagggtg	gagcagaggg	27180
	ctagcttgaa	gactaggtgc	acaggcagga	agcagccaga	ggagtgggtcc	cctgcctccc	27240
35	caggggtagc	aggccctggc	caggtgtgca	gttgtttggc	agcagggcat	tctgcagaga	27300
	acttctagac	aacgcctggc	ctgggctgct	cccctagaag	tggaggaggg	aactcagagc	27360
40	cctgccactc	tggccttgcc	ctccccctga	ggagcaattt	ataaatgccc	atttctctcc	27420
	tatgtgactg	aggacagggc	ccctcgctg	actgcggtta	aaaggctttg	aggtctgggg	27480
	cccacctctc	ctgccttccc	tccacacgag	accctaccag	cagtgtgggt	tcaagtctct	27540
45	ggtgcctatt	aggtgtcatg	gagcaggcca	gggggcccagc	tgcaagtgcc	ggggaaggga	27600
	aagagaccag	cctgggtgga	gggggattgg	catggactgg	tcacagcccc	agtgtgtctc	27660
	cttgagagacc	ctgtttattg	tctggtagca	ctggcctggc	agtgatgacc	cccaggggca	27720
50	ggaccccccc	agcgggtggtg	gcgtggccgg	cccatgctgc	tcagctttcc	ttgacccac	27780
	gcacgctctt	caacatgctc	atcatgtgca	ccatcctcac	caactgcgtg	ttcatggccc	27840
55	agcacgaccc	tccaccctgg	accaagtatg	tcgagtgagt	atcttcaggg	cctcttctcc	27900
	acgtggcccc	ctcccttcct	ttccattcca	tgccatggct	cctgaagctg	ccctggaagg	27960
	gggcttgtgt	ccaggcccag	gaacttacc	atggcggtgg	ggcagccctt	ggctcagctt	28020
60	ctaccctctt	ttgcctttcc	cagtcctgcc	aacttctggc	attaatttga	gttgtgcctt	28080
	ctagggagga	agctctccag	agtggcaaag	tagaaagttt	ctccctgtcc	tgccctaaaga	28140
65	ggaatgatga	cattggagaa	agttctgaaa	taataataat	ttattgagca	ttttgtacac	28200
	gccaggcact	gtcataagaa	caataagcat	catctccttt	aaccctcatg	gccaccagtc	28260

ES 2 374 244 A1

	aggggtgggtg	cagccacctt	ccccattgca	cagatgagac	taagaattag	agaaatagct	28320
	ggcctgatgc	catgcagcta	ggaggtaggc	agctaggagg	taggcagcta	ggaggtagcc	28380
5	cagggctatc	cccacttcag	taacacactc	tgctgccttt	tttttcccaa	gtcctgcctc	28440
	ctataaccat	ttgcacagtt	ccagaaactg	cttctgggtc	ttttcttccc	aaacaaaagt	28500
	accttacctg	gaggtttcta	gcagacttga	taagccctta	ctgcatttgg	ctgcagtttt	28560
10	caggagacca	acagaatggt	ggggcagctc	tcttcccaaa	gcagtctgcc	tagttgttct	28620
	ccatgttcac	acagaacctc	gcagtgtctc	cagctggtag	gtgcagctgc	tctgaatcct	28680
15	gggatgcggt	cctctcccg	tccagcactg	ggggcctcag	tcccagcatc	caggcatttt	28740
	ggattcctca	ggctgcccta	ggcagagaga	acagcacccc	gactcccatc	agcccatgc	28800
	attataatat	caacaccctt	tcaagcccaa	ggtggacagc	tggaccacc	caccctgtaa	28860
20	gcagttgagg	attgactggg	cccattgcta	gctgctgagg	acccacaaac	aggggtgagg	28920
	gtccatgtac	actgtcctat	agcacagacc	ctgtggccac	tgtatgcctg	ttgcatgcac	28980
25	agccccccag	ggctgggggtg	aggagattgg	gaggagggtct	tcttccacca	agacaaccga	29040
	gagagaatac	agagagttca	gatggacaca	tggcagttac	acgataatat	ggaataaaca	29100
	aattggacga	tggattcggt	agccagatgt	ttagagcaaa	gttccatccc	caactccagc	29160
30	tctgccatgg	gggcattgca	gagagccccg	tttgatggcc	tctgttgaag	ggagctttgt	29220
	ggggctcaca	ccacgtaagg	aacctggaga	acctggcctg	ctcaggcctc	cctaagaaac	29280
35	cccaccggcc	tctcctgccc	aggtacacct	tcaccgccat	ttacaccttt	gagtctctgg	29340
	tcaagattct	ggctcgaggc	ttctgcctgc	acgcgttcac	tttccttcgg	gacccatgga	29400
	actggctgga	ctttagtgtg	attatcatgg	cgtaagtatc	tcatttgcta	tgctgtgcta	29460
40	tgcccttgca	gccacactgg	ggtgggggtg	gcaccacccc	aggccccaga	ccaccctctt	29520
	ctttctggct	tcctccctgc	agtccacatg	cagctctgca	cacaggctgg	aggaaggtag	29580
45	ggtggaggcc	ctgagctcat	cctggtgggg	agagacagct	caggcaggcc	ttggtggtca	29640
	ggcctactgg	ctcacctggg	gctccacggc	agccctggtc	tccagggaca	tcgttaagat	29700
	tctggttttag	tatcctctgc	cctttccacc	aagagaaacc	aatatttcaa	cccctggccc	29760
50	actgcaaatg	gtgacctgga	ttccaagatg	attaagaatg	aaattgcagc	caagagaagg	29820
	agcctggaga	agtgactaag	catccccagg	aactcacacc	agtcgcacca	gcacatcagc	29880
	ttgctccatc	cagagactca	atgtttggca	catttttaaag	cacccgacca	ctgacacaat	29940
55	acagtggatc	ctcacaccag	ccagagaagt	aggctacctg	gggatggctt	agccattttt	30000
	atgggtgaga	aaactgatgc	caaggacaca	cagggagcct	gccagaaagt	gaacgtgacc	30060
60	ccaggcctgc	tgagcccag	gctgaggccc	tgccctcttg	cctacaggag	aaacccttgc	30120
	tgaggggtca	gtgttgaggc	tgactccac	cctggaagta	tcagtgaaca	gatgctgggt	30180
	tctgatggga	catctgcaga	agtcgtgatc	agaggctcaa	ccatcaaagg	cattttgaag	30240
65	gctgagtgcg	gtggctcaca	cctgtaattc	caacactttg	ggaggccaag	gtgagcagat	30300
	tgcttgagct	caagagttca	agactagcct	gggcaacata	gcaagacccc	atgtttatga	30360

ES 2 374 244 A1

	aaaacacaag aattagctgg gtgtggtggc acacacctgc agtctcagct acttgggagg	30420
5	atcacttgaa cccatgaagt caaggctgca gtgagctgtg atcacatcac tgcactccag	30480
	cctgggcaac agagcaagac tgcctcaaaa aaaagaaaaa agaaaaaggc ctttctgaag	30540
	cagaggacct agtgtgtgca gggctgagca ctgcatctca gcaaggagca gagctggtga	30600
10	ggctcatacc ccctgtcctt gcaaaccctc agtttcccgat catgtgaaag gatagtgttg	30660
	tgtgctgtgg tatcagaagc tcaattcagc tctcactttc taggatgctt ggaatccctg	30720
	aatctacctt ttgaaggcag gctttaaccc cagacatgag cagccctgag ctgagccatg	30780
15	ctgtcagggg gagaggacaa agagggaac tataccctgg tgaatggggg atagacggag	30840
	aacctggtag tgggaaaatg catcagaatc tctgtctcta ggtacactat ttgtaagcca	30900
20	actctagccc tccattttac aagtgggaaa actgggctctg agagacaata ccacttactt	30960
	gccccaaacc cagtatggat ttaggcctgg gtggaggtta gcgagcaagg aaagagtggg	31020
	gggagatgaa gttgcagagt agtgggatgg aagacagatc gtggtaaaag ccagggtgtga	31080
25	tgggagtcac cgggggtgta gaacaggcag agctgtgacc cgctttacat tctgtagaga	31140
	ctcccctggc tatgggtgtg accacagact ggagaaggta gagacagacg gagtagttag	31200
30	gaggctatat cttggaagcc aggagacaga agatagtgac tggaaccaag gaccaagtgg	31260
	agaagggggg cacctgggtca gattctggac atactttgca ggtagggctg acaggaggcc	31320
	ccccaagggt gtttttgggt tgagcagctg ctaggtggac ggtgttccca ttggttga	31380
35	tggaaaattg gagagagcga cactggctga agtaggaaga aaatcaaaag tccagtttgg	31440
	gatgtatgac atttgaaagc acccaggggt agatattgag taggcaactg gatattccag	31500
40	tctaggggtt aagaaagagc tccaagggtg aagtataaat ttagaagcta tggggataca	31560
	gatggtattt aaagccagga gaccagatga gatcacctag gcatgagtgt agcctgtagc	31620
	ctgaatgtac tgtgggatgc cccaacatct catctggagg ccaagagaga aggctggagg	31680
45	gcagaggcaa atcaggagag agcagtgtct gggaaggaaat gtgattccgc tggaaacccg	31740
	ccaccggggg gttggggaag gtgacgacta agaattggact attggatttg acagaggggg	31800
	aaggctactg gtgcccttga caagagaggt tccagtggag gaaaaggaca tgcacttggg	31860
50	taaggagggg tcaagagaga gtgggaagag aggaggtgtg gcaagtacag acatctat	31920
	tgcgggggctt gctataaaat gggactgaaa atgggtgtagt ggtcagtgcg gaatgtggg	31980
55	caatcaaggg agggctttta aagaaggggg gtgtctttgc aggctggtga aaatgatcca	32040
	gtagagagag aatgctagat gatgtagatg agcaagggga ttgcaggagc aaagcccgtg	32100
	agctggccca agaggggtgg aatgcagtgc caagggggag catcgacctg aagagtgggg	32160
60	aaggctgaat ttcaggtgga gatggaggta gattgataag agttgataat gaaatgaaag	32220
	gaatttctct tctgattgct tctattttct cagtgaataa agaagcttga tcatcagctg	32280
65	agaacagagt ggggaggcac atctgaggtt tcagagagag ggagaacttt tcatgtcaga	32340
	gccgaggagg ttgactgac ttgggaatgg agtaggggtg ccaggctggg ccgtgggggtg	32400

ES 2 374 244 A1

	ccctgtgggt	gggaagcagt	aatccacagc	agtgtcctga	ggctgggtgt	cacaggaagg	32460
	aaggtggctt	cgggcaggag	aggatacacc	gtctgcctga	gcctttccta	gctccccaac	32520
5	ctggagcctg	ggcaagacag	tatcaccaca	gaggcagccc	cagatcccag	gaaaagtcac	32580
	tgccctgggc	caagcttttg	ctcaggctgt	gtctctggga	gatgctctga	gcgacctcag	32640
	acccttaaca	agtcctcctg	ccctgtctcc	tgggagaatc	ctggtttcat	tcccaaaccg	32700
10	cttctttcac	tgggagtcac	aaagcagggtg	tgccttcctc	accgaaacct	gcttgccttt	32760
	gctgtgtgcc	agggccgagg	ctgacaaggc	agaactcggc	ctcagaagct	cagacactct	32820
15	ccacgtttcc	aagcatctca	cagaaatggc	acatccactt	cccgtagggc	tgtgtgaccc	32880
	attggcacat	cagctgtggg	cccttggtctg	gcctggcctg	gcagctttga	ttgacagggg	32940
	ttctggcttt	gaaatgcatt	ctcttagaga	tgcaatgggt	cagtaacaag	ggactctagg	33000
20	atgatcaaag	gagatttgag	tgaagggaaa	cattccattc	agtggaatcc	tccatctgac	33060
	ctccattaca	cagatggaga	aagtgagtct	cacagagaac	ctagcacttg	cccaaagtta	33120
25	tagactgaat	cagaagcaat	gctgagacta	aaaccaagtc	tcccaactcc	taaccatggg	33180
	atggatggga	gaggcacccc	gagtctgatg	tttctgctgg	ggtgatcctc	cacccactg	33240
	atttagaggc	tgtgggaggg	tctggggcag	ggtgctggga	agcctgccag	gctcagccag	33300
30	agctcttcct	gtggccccac	tcacagaagg	gcattacctg	ctagttagca	tagcctccca	33360
	ccttctgggg	ttgttatgga	aaccaaacct	ggaggggaag	ggaggaaggg	cagagaggag	33420
35	ggtggcaatt	cctgcagtca	ctaacggcgt	gggcttcacc	atctcaagat	aagggagggg	33480
	caggaagaag	gcttccctgc	agtggggctg	gtgatgggat	aggattctca	cccaccaccc	33540
	tttgctcttt	ctgcccctgt	ctgctgtcca	gctgtctgcc	tctggccagc	agcttagcca	33600
40	tcactgaagg	agcagactgg	cctggaggag	ggttttgcca	gcctgagagg	ggcaaagctc	33660
	tgaccctca	cgtgaccca	cacttgccac	ctctgcaact	ggccctgtgt	cataccaagc	33720
45	attcctccag	ccctgccaca	ctcagaggac	ccaaaagagg	cctcagtggg	gatctgggta	33780
	gaataaaaga	ggcagtagca	caccaagtca	ccaacatggc	cccagacatt	ccacaccctt	33840
	accctgtaag	tcctctttta	agacttcctc	taactcatga	ttgctctccc	agacagacac	33900
50	acggccacca	gctgcactcc	tatttccagc	cactcagctg	gctttgcaag	cctgccagga	33960
	gcacagatat	ggtcctccct	tattctgtca	ctaagctgtc	cttgtcacct	tgggacacca	34020
	gctgcctaga	aggcagacaa	tgaatggagg	ccaagcactg	tctgtgctgg	ggacactgtg	34080
55	ctgggggag	gttccaccct	gggacaagca	aagacaggca	gaatataagc	tagagatagg	34140
	cagagttttc	aatggagaca	ccaggggaca	gactgggtct	gtaagggaca	ggaggggaagc	34200
60	aaggactggt	gaagcaagga	cggttggttc	cctctctaac	ctgcacagta	ttccactcac	34260
	tccctgtaac	tagaagagac	agccgcgaaa	ccagtatcct	aggcaagggg	agctgctgtc	34320
	cttagccaca	cccggtagaa	cagcagccag	aaaagggggc	cagagcctcc	agcaggccaa	34380
65	agccatgttt	ccatgggatg	gcaaggctcag	caatatccca	ggctcagcca	gaaagtcctg	34440
	tggcagcacc	atgtctggag	agagaccgag	agaagaatgt	tggacagagc	cctgagagtc	34500

ES 2 374 244 A1

	tgagccgctcg	tggagaatgg	aatagctctc	agaagttgag	agggaacttg	gatcaaatta	34560
5	acaggtgtat	atgagccaga	acaagcacag	tgacctctgc	tccccagcag	atgatgggac	34620
	tgcattctgac	tgccacgctg	gagaaagatg	tacatgctga	agtgaataca	ggagacgaaa	34680
	tggaaagccac	accacagaaa	gggtctggtg	tcatcagagg	aaagcaagct	ctggcagtgt	34740
10	gtctgctgac	gtcccatctg	tgtagggctt	tgcgagtaag	gagagatcag	catggtgcat	34800
	agggccatgt	gaagatggag	gggctcctcc	agtggacata	gagaaagctg	gtgtcagccc	34860
	agtgtcaatt	agagccagac	ctgtggaccc	cagggcatta	agccccttga	ctcagctggc	34920
15	caagttcttt	cctgtagata	ttcaaagcct	gaaggggaat	tgggaagctg	ggagcagact	34980
	ggaagggcct	ggaggtccag	accgcccagc	agagtgagtc	tggcaacagt	gccagcccac	35040
20	ccttgcactc	acccagagcc	acagggctga	cgtcctctgt	ctgacatcac	tcagacacct	35100
	acgtcagacc	cacttgggta	aacatcagac	atcccaagtc	caatgtcctt	tgtaaataac	35160
	cagacacctt	cggttaaatg	tcacacaccc	tggatgcaaa	gcctttgatt	aaatgtcaca	35220
25	agtcacttgc	cactgtcctg	atggccttgg	tcacacactg	tctgtggtcc	tcgtggtcat	35280
	gtggcccata	tactgcatgt	cctcatgctc	tgcttgggtc	ctgcccccca	gagaccacct	35340
30	tcttactcct	gtccctgtgg	aggccacaga	tgggcaactg	cccaagttcc	aggagggggc	35400
	ccacagccac	ttgccctgct	gacccctact	cggacccaag	caggacagac	cccaggaagg	35460
	gcatcttgct	tctggaggcc	actcctccgg	tggagacca	gggccatccc	tggaagatac	35520
35	caaggggtctg	gggggtgggac	cgggtggactt	gggaaggcgc	tccactgcct	tggagcccct	35580
	catcctgccc	ttttctcttc	ttgggttgtt	ccttgctgtg	gagtagttgg	aagaacagat	35640
40	attcaggcaa	cctctcttcc	catcttccag	tgccctctgtc	ttgggaactc	tgttttttcc	35700
	aatgagtatt	caggccacct	ccacctcatg	atttcaagga	cttctgagcc	aggcacaagc	35760
	tgatcaacag	atcacagaag	atgtgaacca	aaactaggac	cagaaatgca	cttgcttctt	35820
45	gtatcacctg	acctgagcct	cctggaaaac	aggcttctct	cttactctg	atgtgtcccc	35880
	agccccagac	tccacatgtg	gtttcatgtc	atgggtccca	gtggtgtggc	gagagtggca	35940
50	gagtgggttg	cttctagcac	cagttatcct	tagcaccatc	accaagagag	ccaccgggaa	36000
	gcttgctgtg	tggacatcct	tacggcactc	aagccgaagt	cctatgttag	gaggggtgaa	36060
	atccagaaga	aaacctgagg	gaggccctgg	gctatccaca	gcactgcccc	cacccccgtg	36120
55	ggaggggggccc	aaggggagagg	gctgggtcggg	gaggggcaggc	ggtgggttctg	ctttgtaatt	36180
	cccaataact	gtgggttgat	tctgcaggta	tgtatcagaa	aatataaaaac	taggcaattt	36240
60	gtcggctctt	cgaactttca	gagtcctgag	agctctaaaa	actatttcag	ttatcccagg	36300
	taagatgccc	aggtttgcct	ctcagatctc	agctacaagt	gactctctct	ctgtcttccc	36360
	cacccccctt	cctcctctga	ctgtgtgtct	cctattggtg	tggtgtcatt	gtctcgtgtg	36420
65	tgaatttccc	ttgttacaga	tacacaactg	aatttgtgga	cctgggcaat	gtctcagcct	36480
	tacgcacctt	ccgagtcctc	cggggccctga	aaactatatc	agtcatttca	ggtgaaaatc	36540

ES 2 374 244 A1

	agg	ttaa	aca	cca	agg	ctag	agg	gat	atgc	ctg	ggc	cttt	ccag	ccac	ctt	ggg	agcca	ag	36600		
	gca	acct	ctc	aga	agg	ccct	tcga	atgt	gc	ctgt	cacc	ag	aata	acct	ttt	ccag	ggg	ctca	36660		
5	ggt	gcc	aggg	gct	att	ggca	gtg	gac	atgc	ttgt	cccc	ct	ggag	cct	cag	aat	ggg	cttc	36720		
	agg	ctg	ccca	cccc	agca	aaa	gccc	act	ctc	atag	acac	ca	gggg	gcac	ag	agc	accc	ccac	36780		
	ggt	gggg	ccct	acac	tga	acc	taa	at	ttttt	cca	agata	gt	ggac	tgt	ttt	tcca	aacc	ccac	36840		
10	act	cag	ctat	ttga	atag	ct	aaa	agt	tttta	cat	gaatt	gc	ttcag	cct	ga	aat	gtcag	at	36900		
	tct	gat	gagg	aaac	caaaa	ag	aag	tgt	gttt	gtg	gga	accc	ccac	acac	ac	ccg	gagt	gaa	36960		
15	agag	gaaa	aac	tccag	cac	gg	tcct	tcat	ga	ttgag	tgc	ct	cgg	cccc	gc	tgt	gcccc	at	37020		
	ctg	gt	gatag	aag	tag	ggg	cc	agag	cccc	cag	cccc	att	ttt	tg	aaac	aaa	ag	cata	atctgt	37080	
	ggac	agg	cat	cat	ggg	cc	tggt	gtct	aa	cag	ccct	ctgc	tgcat	gg	tg	gtag	agg	tt	37140		
20	tag	caaa	acca	tgcat	gg	tag	cct	cag	gaag	aaatt	ctc	ct	tgac	agat	gt	tgg	caatt	gc	37200		
	atct	ggg	aaa	tctag	gg	ccca	gata	acat	ct	ctag	aaa	acca	ttcc	atcc	at	ccat	ctag	ga	37260		
25	aaac	tct	gaa	aagac	ttgt	g	attt	ctg	agc	ctg	gtt	gtgc	gat	ggg	ccg	tgct	gaag	ct	37320		
	gag	ttcc	acc	cagg	agac	at	tcct	atc	cta	ag	ttt	gtatt	ccct	ctcccc	agac	tcaa	ag		37380		
	ctc	ctc	ctgt	ttg	gag	gaac	ttg	ctc	tga	ggg	gcag	tgc	ccag	agg	ttc	ctt	ccaga	ag	37440		
30	tct	ttt	ccga	aag	cag	ccac	act	taga	act	ggg	taag	gca	cct	cttt	taa	aaag	acag	cc	37500		
	cag	cag	ggg	ca	cagt	gg	ctca	cat	ctg	taat	ccc	agc	act	t	tg	ggg	agg	ccg	agac	gggtg	37560
	atc	act	tgag	gta	agg	ag	tt	caag	actag	c	ctg	gcca	aca	tggt	gaa	acc	ccat	ctct	ac	37620	
35	taaaa	atata	aaa	attag	tt	ggc	gtg	gtg	gtgc	acgc	cat	gta	atccc	ag	ctact	tgg	ga		37680		
	gact	gagg	ca	ggaga	att	gc	tttag	cccc	gg	agg	tgg	agg	ttg	cag	t	gag	atc	ac	37740		
40	gct	gc	actcc	agc	gtg	ggg	ca	acc	gag	t	gag	actct	gtctc	aaa	ataa	ata	aaa		37800		
	taa	ata	aggc	agct	gg	agat	agg	ttg	catg	ccat	catt	ct	agg	gagg	tgt	gag	ag	ctg	ac	37860	
	gga	ag	catcg	gtt	ga	acc	ag	atg	gtac	at	ccg	cac	ctga	tgt	gga	ac	ct	ggg	ctccc	37920	
45	agg	cct	gcat	tgag	ctatt	g	tcg	cccc	caa	ggag	tcag	aa	gcc	ctg	ctct	aag	ctcca	at	37980		
	aag	ga	atctg	gact	cccc	ct	gg	tag	ggg	ct	gt	atct	ttgc	cag	ag	cag	cc	ccc	agttatg	38040	
50	ctat	gtt	ccac	att	gag	cttt	ctg	gc	ctcta	aac	cc	act	at	agt	atg	ttca	taag	ggg	ccgc	38100	
	atct	cccc	ca	gag	ctccc	ac	aag	tgg	cccc	gac	cc	ctg	cc	aagg	gg	ccag	t	agca	agg	agg	38160
	cag	tct	gtctc	ccg	ctcag	tc	ccat	gg	agcc	acct	gcatt	g	agac	agac	at	cat	ggg	cc	ct	38220	
55	ggc	acac	ata	gact	cag	aaa	ccac	atg	gtc	tgt	cct	ctag	ggc	cc	tggg	g	agag	cc	ctc	ac	38280
	agg	ca	acac	ccc	acc	gaag	tag	acaa	aca	cact	aacc	ac	agg	act	taag	gcat	att	cc	ct		38340
60	ggt	gtg	tttt	ata	agaa	aga	ttt	acaa	agg	gaa	atatt	ttc	tcg	gtc	ctg	g	gaaa	agg	ag		38400
	gaag	ccc	acc	aat	ctcag	cc	tag	ctcc	atg	ggac	ctc	ttc	gcag	ctg	cca	gca	ac	ctag	t		38460
	gag	ccag	cag	gct	ctg	aaag	tgg	cca	atag	aaaa	atg	cca	tggt	cgg	cat	tat	gga	agg	c		38520
65	cct	cggg	agg	agg	tgt	ctctc	tgag	ctg	ag	ctg	aaat	agc	cct	ag	tc	ctc	tctag	act	ca		38580
	gtc	gct	ttttc	cata	aaat	ga	gag	tga	aatc	aga	att	gg	tg	att	tcca	agg	gct	ctt	ccac		38640

ES 2 374 244 A1

	ccagcctggtt aattcagtgg caggaggatt tcccagttga tctcctgggg ccaatccctt	38700
5	cctgggtctt ttcagaaaga atcctgcagt ttcgttgcaa ccattcttgc cagaagtga	38760
	atctatcatc agtatgagaa atgttcaaag gggtagtga cccttggcca ctatgtccac	38820
	agaccaggtc agggggtgct ttgctggcct tgaatgggat acttcaggcc aaagagactt	38880
10	tagcctaaca attgaggcag agaccagttt ggggtattga gctgctgtcc atcagtcttc	38940
	actttgttcc cttcgagaca tgcaggtctc cagcccagta aaccaccaa agggtagagg	39000
15	aagctctggt acagatgagg agctctggac catgaagagc ttgtgaatct caccaccgcc	39060
	actactctgg acccagacct gtgaggcca cccactgccc aggcagttgc caacatctgc	39120
	caggaacgat ttccacaagg aaggctgagt gcctctgagc cctgggtggg cagcaatgtc	39180
20	agtggcacca tggggagggtc atcctctccc catcttgtgt ttgctcatca tggcctccct	39240
	gcctgtgggt cacaggcca gcagcagcag gcacagaagc cacaggcgct cctaacacat	39300
	taaccggctg gacagtggat ggatggagct taatctgaga tctggccgct tgggacagg	39360
25	acatgagggg cagggccctg ccgctggcag aggagcctcc tcattcccca tgctctgctt	39420
	gcacttgtcc taggacagtc gctaagggcc agactgggtg ctacacatgc ttttctgtca	39480
30	ttctgctatg tgggtgctggc ttctgcaggg agctaggctg tgcaactaac agaacacagc	39540
	ctctcagcta tgggaaatgg gatggatggg ggtgtgggga ggttctagag ggacagggca	39600
	agtgagaaga tgcaatgcag gtcagtcctg ttcctgaacc ttccttaaag gtgggcctga	39660
35	gccagcgag gcccttaga catcacccgc catgaccccg ccagaccgtc acccagacc	39720
	cccagcacac acctgaccac agccctcagc ccctaccga ccagaccctg ggcccctagt	39780
40	ttcctccaaa caatccacac tccctgtaca tcaaataag ccagccccag cagtggggca	39840
	ggaggacctc cagcaggaat ggctctattt ctccccatct caagatcaag gctgaggccc	39900
	ctcaattgcc tccatctcct tttccatgga ctacattaaa aggggtaggc ctagcacacc	39960
45	ttcagactag ccaaaggggg tcatgctctg agtatgtgt gtctcaagaa agcagcactt	40020
	tccacacca tgccatatat ttggctggtg gagagcaaag aggagcaggc tccctctgaa	40080
	actacaaagc cagcctagac tcctgcccag ggaaatcagg acagaatctc agctgtgagg	40140
50	aaagtggggc ttgggtctca aagcccagga gaagcctccc ttattctgtc cccacctctg	40200
	gttgccctaca ctggccccac cccagctcaa ctgaggcca gccccacc agtgagcac	40260
55	agagctcggg gccctgggt gaccccgctg ttgttcttgc cttcccagg gctgaagacc	40320
	atcgtagggg ccctgatcca gtctgtgaag aagctggctg atgtgatggt cctcacagtc	40380
	ttctgcctca gcgtcttgc cctcatcggc ctgcagctct tcatgggcaa cctaaggcac	40440
60	aagtgcgtgc gcaacttcac agcgctcaac ggcaccaacg gctccgtgga ggccgacggc	40500
	ttgggtctggg aatccctgga cctttacctc agtgatccag gtgcgaactt gctctgcagc	40560
65	tggggaagac tttgtgagac cagcagaccg gggtcacctc ccacacacgc gtcaccagag	40620
	ggcaggcctc cagggtgtt caagccctgc ctgatcccc agagaccag acagaggaca	40680

ES 2 374 244 A1

	gacgggtagc	agacttaggg	cctgccttgt	gacttcccag	gctagacgga	gaggcaatgc	40740
	ttgaggagtg	gaaagtatgg	agttagatag	agggccagtt	ggctgcggca	tttgagagtg	40800
5	ggactgaccc	tagagtgttg	caatggcaag	gtgaccagcc	tgcccacaga	gtgtcagctt	40860
	aggaaagggg	tggacatgga	gccagcgtag	ttgatgaggc	ttcagagtga	agccccacct	40920
	agctggcatg	gagatttccc	agttgccgtc	agtgttcctt	gccaggatgc	tcgttccata	40980
10	tacgtgtacc	ccagaaccct	gcaagagggg	tggaaacaagc	ccaatgattg	tgccaagtgtg	41040
	tgtgagcccc	tctgttggtt	cactgccccg	tggctcacac	ttccattctc	caggctgatg	41100
15	gccagcacca	ctcttgacta	gagccattgg	tctgtttcgg	aggtacatgc	tgctgcaagg	41160
	ccagattcca	ggccacagga	ccctggggcca	gaatgaccct	gagggccatt	ctgaagttag	41220
	ggcctcttac	atacaccagc	agtccacttt	ggaaaacaaa	acatagacac	tcaatgagta	41280
20	gttcagcagt	ggcctcataa	cagcagttct	aaaacttcca	tgtacaccca	agtcacctag	41340
	aaggctctgg	aaaacagact	tctgggcccc	acccttagag	tttccgagtc	agtaggtctg	41400
25	ggtggcagtc	aggaagtgtg	atttctaagc	agtttccact	tgatgctgat	gatgctgggt	41460
	cgaggaccat	gctttgacaa	ctgtgccta	agacaaagcc	aggtaatggg	gagtgttggg	41520
	gactgatgac	ttgccacaga	aaggagagga	caagacgggc	agtcctgtct	ggtgtagccc	41580
30	catccggaca	gaccacagcg	ttagcatggg	gactattgca	ggcatcactt	ccagcatttt	41640
	atgtgatgga	agtgagtaca	gagctgggca	gtagccggcc	aaggccccac	agtgactcgg	41700
35	cagccaagcc	gtaactgccc	agacccttgc	ctcctggcct	tggtgggccc	cctgagtggg	41760
	ttcgggtagg	gtgcagaagc	ttcctgtggg	gagagctgag	gccctgccc	gggcttccc	41820
	tgtcttctga	gagcatgggg	acactggcag	caggatgtct	tcagaggaac	agaaggaagg	41880
40	ccagaggcac	agccagagtt	gcctgaagcc	tggccaggca	gagggcaggg	gcaggggcag	41940
	ggaaggggca	gagaagaagg	aagaccgcta	gtgaggctct	cacctcccca	gagccctgga	42000
45	tgcaaggcgg	aaacttttgg	gccagagtgc	ccctcaccag	catgatgttt	ctcttacaga	42060
	aaattacctg	ctcaagaacg	gcacctctga	tgtgttactg	tgtgggaaca	gctctgacgc	42120
	tgggtatgtg	gcacctacca	ccccgggtct	ccttgtcctg	ccaggggagt	ctcctggtgt	42180
50	tttctcaact	gactgtattt	tctatttatg	ccctgacccc	agggacagcg	aggccttctt	42240
	ttgtctccct	tacctgccag	gacccttccc	cagcttcccc	accttgcccc	cagcacagag	42300
	gagacagctt	ctggagaaaag	gtcagggaca	gagctgcagg	gagagctaac	ggagccctga	42360
55	aggtgggctg	ggactgaggg	atagcctggg	atgccttcta	cagcccccca	accagcccac	42420
	ccccagctcc	attcccttcc	agaagctccc	cagaactgct	ccctccagct	ccagtcttcc	42480
60	ctccgttgct	gctgatctgt	cccttgagag	aaatgtgggt	tctccagcag	cctggacttt	42540
	ccttgagatg	cccagtagcc	atgtgcagct	tccagggccc	tgtgcacacc	agggcctgga	42600
	tactgtgac	agtgccatgg	agtgttggag	aaggggggtca	cagagggcca	cctcaaagga	42660
65	gaagtaccaa	gtttgttgcc	tccttctgtg	caccaaagag	attgtctgga	gggtcttggg	42720
	gcattagcaa	gacacagagg	tcccttggat	gcatccatcc	acttgctaag	tccctcgtgt	42780

ES 2 374 244 A1

	gtgtgtgtgtgt gtgtgtgtgtgt gtgtgtgtgtgt gtcatacaca catacatgca cacatgactc	42840
5	cagaccagca tttcctcttt ggagagaggc taccacctcc agctctgtga actgtgaatc	42900
	tgcctcagtg aaccagtggc tgtgtgcaca gttgtgcaaa tgagctcctg acatggccaa	42960
	gccccagccc atccccctcca gaatcatttc tcaaccccat ggccctgcct ttgccctggg	43020
10	ctcatcctgt tcagctcagc cgaggctcac tgctctcccc aaccctgctc tcccccatgc	43080
	ccatgctgta ctcaactcct catggggtag atgggcagag gaagagacat gagccaggct	43140
15	tgtgtgcttc ctctctgtga ggagaggcaa cttgatagta gctggggatg gtgtgacgta	43200
	tgggcagaag ggagcttgat ttaggcctag cagagtacat ataagaagag taaagaggaa	43260
	gatagtgtcc cagtgggagg cacagcacga acaaagtcac ggaggcagga tccagcagcg	43320
20	tggcactagg tttgtgaagc tcagcttcac tgagctgtgg ggcataaact gggttgccca	43380
	gggagacaag tccagcccag caagggtctc aagggcagca gaccctgac ggcattggaac	43440
	aaagtctctg tgtgtggctg caggacatgt ccggagggct accggtgcct aaaggcaggc	43500
25	gagaaccccc accacggcta caccagcttc gattcctttg cctgggcctt tcttgactc	43560
	ttccgcctga tgacgcagga ctgctgggag cgcctctatc agcaggtgtg tgtgtgccca	43620
30	caagggacag caagtgtggg ctgagggctc aggctacaca agtgactagc cagaagtggc	43680
	cccagcagcc tccccactgg tgggagcttt ggaggggaca ggggacaagg acccttgctt	43740
	ctgagggaga agggatcagc agcaaagaaa ctttcttttt gctgggtgatg aagtaccagt	43800
35	ccctttgtat aggatgctct ctgctctgtg agtgggacac tctttctccc tgtaggatgg	43860
	aatattctcc ctctgtgggc acagcatgcc ctgagttggg tggaacattc tgcctccctc	43920
40	ctcaggtggg acacagtccc gctgtgtgca ggtcattctc ctctgcaggt cagtacatgt	43980
	ccctctctat aggtgggaca tctctaccct cctccctagg ctatggctat ttgaaccct	44040
	ggcacaacta gactaggtga cttggaaatg ccataacca gaaggggccc cagtgaggg	44100
45	gacctctgcc cccttgctcc cccagaccct caggtccgca gggaagatct acatgatctt	44160
	cttcatgctt gtcattctcc tggggtcctt ctacctggtg aacctgatcc tggccgtggt	44220
50	cgcaatggcc tatgaggagc aaaaccaagc caccatcgct gagaccgagg agaaggaaaa	44280
	gcgcttccag gaggccatgg aaatgctcaa gaaagaacac gaggtgggtg agcagtgcc	44340
	ccgaggagcc tctaagccct cacctgactg taggtgccta taggtgggggt atatgccagt	44400
55	taaagctggg gcctgtgggc gtggtacatg ctgggtaaag ctggtgcctg tgggcatggt	44460
	gcatgctggg taaagccagt gcctgtgggc atggtgcagt gcctgctggg taaagatatt	44520
60	ttctgtgaat gtggtatcgc tgagtaaaaa tttggaacct gctgggttaa gacgtgcctg	44580
	ttagtgagga gcctactagg taaaagtgc atctgctggg taagggtgggt cctatgagt	44640
	tggcttgtgc tgagtaaaact tgttccctat ggtcgtcatg tcctccagggt gaaggtggcg	44700
65	ccagctgggt aaaaatggtg cctgctgggt ggtagctcct gggtaaagat ggtccctgtg	44760
	agcatagtgc atgctggata agagatgcat gtatacatgc acatagttaa ttctgggtcaa	44820

ES 2 374 244 A1

	gggatgcctt	ctggtggggt	agtgaagaag	gtccaatgtc	agagaacaga	gctgtctcag	44880
	aaaataagca	ctgacaatgc	tgccctagcc	atccctagtc	ccccacatgg	tggagccttg	44940
5	aggctggcta	tagagtgagc	tattagaagc	cagagctatt	agaagcatcc	acttgttctt	45000
	ctcactaccc	catgccacat	attccagtac	acttttggcc	agctaaacct	tctagaagag	45060
10	cctctgcctt	ctggttctgc	cacttctctg	ctcatctaca	cccacctccc	acctgttcca	45120
	cacactccag	tcttccgagg	ctgcccactt	tagccactcc	tatcttcctt	cctggatctt	45180
	gatctttccc	aaaacattct	gggtctgtct	gagtttatct	ccatgatgtc	ctcatttttg	45240
15	ggtaggtgtg	caagtccact	tactgatagg	gaaaaccaag	tcactgagag	ttgcctggcc	45300
	tgcttgagcc	tgaggctgca	caaagtctca	atgatggaaa	cgtccgttcc	tccactcttt	45360
	tccaggccct	caccatcagg	ggtgtggata	ccgtgtcccg	tagctccttg	gagatgtccc	45420
20	ctttggcccc	agtaaacagc	catgagagaa	gaagcaagag	gagaaaaacg	atgtcttcag	45480
	gaactgagga	gtgtggggag	gacaggctcc	ccaagtctga	ctcagaagat	ggccccagag	45540
25	caatggtaat	cccagctgtg	gttctagctt	ttccaggggtg	ggtctggcat	gaaaatccca	45600
	tcattgctagg	cccctgtaca	gtcacagccc	ccatgggttg	tcattctctg	gcttcctgtt	45660
	tcccatggcc	ttccttagag	taggggagct	ctgggcagag	ggacagggta	gttttgggtg	45720
30	ttgtgatatc	cccaacctga	ggccagtatc	ccggcactgg	agccggggct	gggggacgag	45780
	accccatggt	atgggttgg	aggagttcaa	ggacatgccc	ataagagtga	gggtccattc	45840
35	cgagtgcccc	aggctctcct	caggccgggc	ctgtctgcaa	caccaggagc	cttcctgcct	45900
	ccttctccct	tgcccagcct	gagctctaac	tccaagccca	gttaagtttc	aggctcccag	45960
	ctccagagac	atagatttga	ggggagtaga	catcccagaa	gatacaggat	tatctctaac	46020
40	cccacatccc	ctcttccaaa	tacccccggc	ccaaccacc	tggttcctgt	gtggccaaaa	46080
	aagccctcaa	tgctctgaga	agtttagctg	aggccagtgg	cacaaaagac	aggctgggag	46140
45	cacatgaaga	gcacatgtca	tggtcgtgtc	ccctctctc	atgcccttag	aatcatctca	46200
	gcctcacccg	tggcctcagc	aggacttcta	tgaagccacg	ttccagccgc	gggagcattt	46260
	tcacctttcg	caggcgagac	ctgggttctg	aagcagattt	tgacagatgat	gaaaacagca	46320
50	cagcggggga	gagcgagagc	caccacacat	cactgctggt	gccctggccc	ctgcgccgga	46380
	ccagtgcccc	gggacagccc	agtcccggaa	cctcggctcc	tggccacgcc	ctccatggca	46440
55	aaaagaacag	cactgtggac	tgcaatgggg	tggctctcatt	actgggggca	ggcgaccag	46500
	aggccacatc	cccaggaagc	cacctctctc	gccctgtgat	gctagagcac	ccgacagaca	46560
	cggtgagcca	gccccgagat	gcaggcacca	cagcaggctc	ggtctcccaa	actgatcacc	46620
60	agtgccaaagt	ccaaaaatac	acgtcaaata	tttgttgagc	acctactgtg	tgctgggctc	46680
	taggtgcata	aacttacaaa	aaaaaaactg	ggccctcata	gagcatccat	gctaattggg	46740
	acagacagac	aaaactcaaa	agaaagccag	gtgcgatggc	tcacgcctgt	aatcccagca	46800
65	ctttgggagg	ccgagggtgg	gagatcacct	gaggtcagga	gttcaagtcc	agcctggcca	46860
	acatggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaatta	gccgggcatg	gaggcgctg	46920

ES 2 374 244 A1

	cctgtaatcc	cagctacttg	ggaggctgag	acaggagaat	cacttgaact	caggaggcag	46980
5	aggttgcagt	gagctgagat	catgccattg	catttcagcc	tgggcaacag	agtgagactc	47040
	catctcaaaa	aaaaaaaaaa	aaaatcaaaa	agaaaaaatg	tctatatattgt	gtgtaatgg	47100
	gataaagagg	gatgatagtt	aactatgtca	caactagtaa	agccttcatt	accatcatct	47160
10	ggggaagcct	gttccagaca	caaggaacag	caaatgtgaa	ggccctgagg	cagaactctg	47220
	cctagcctgt	tggaggagat	gccacgaggt	cagtgtggct	ggaacagagg	gagcgacggg	47280
	gagagaagtt	gcagtgactg	ttacaaaggt	gataggaagg	gactggccag	attgtgaaag	47340
15	gccaatcaga	gcttttggtca	cttagtcagt	tctatgacag	actgatggct	gccaatcag	47400
	ccatcaggtg	tccttgctga	ccccaggccc	ccaacacagt	gaccagagca	gcccaccag	47460
20	gaaaaagctg	aacatctggc	tcaacccccca	aggcctgcag	agcgcaactg	gagaggaagg	47520
	tagaacagat	gggaggcttg	accaggaagg	tggaggatgg	cctgaagatg	caggggtccc	47580
	agccacgtgg	cttattttgt	gccactcaga	ctctcgctca	atctgtggga	cttgggtacag	47640
25	gttaattaat	ctctttgtgc	ctcaatttcc	tcactctgtaa	agtgaaaatt	atacgccagc	47700
	aagttgtgg	gaggactgaa	agagtgaac	taggtccagt	gttgagacca	atacttgcc	47760
30	ggtccttagag	ccattagtat	tatctgttat	tggtattagt	aagcaggaag	gagtgaggat	47820
	cctgggggtac	actgcagaat	gcccagggcc	ccacactcct	ctggagcaca	gggtgaagg	47880
	aggaaactgg	gcacccctgg	gggcagacca	cagctttagg	tagagctggg	gaggccctgg	47940
35	cccatctgaa	gggtgggggtg	tctagtttcc	aggaactg	aaccaggcag	gttcagccct	48000
	ggagcctcag	cctcatggaa	tcgggtcagc	agctgggagc	gctaatagaa	tttcctaate	48060
40	tcattaagga	gaaaatcatc	tcattgtact	gcacatgtcg	ggaggaatcc	aagttcaagc	48120
	acttcattac	caggaattct	gacttcaccc	attctcactt	ctgtggggcc	catttgtaac	48180
	cttaaaggga	ttagcaggcc	aagacaggg	catttgcaaa	gttaaaggaa	ttagcaaacc	48240
45	aagatggaga	catttgaaga	gtcaaagaga	ttagcaggct	gcaggcccct	gggaatgcct	48300
	tctgtgcttc	cactgggtcc	ccagtgagac	gtttctgccc	agttctagtc	tgaaaacaaa	48360
50	gcacaggggt	gggcacactg	tgggtgccta	atcaacaagg	atgggaagga	agggccagcc	48420
	cagcagacag	ctcacgttca	gtttatccag	attgggaggt	aggggctgaa	gacttacttt	48480
	gccccttgct	tgtatgagac	tgcttggttc	caaaagtcca	gatggaggtg	ggagaagcac	48540
55	actgaatatc	cattccctttt	ctccccctac	atgttaaate	ttcatcctca	tttcctgtgg	48600
	ccacctagca	agttaggaac	agagctggaa	ctctaacc	agccttccga	ttgattccca	48660
	agaatttatc	catccaacca	atatctatct	agtgccagcc	tgccatgtgg	cgtgccaggc	48720
60	agtgttgaga	ctccaggggt	atagcagtga	acaagaagg	caagatcact	gtctcttgga	48780
	gtttataaccg	tagttaggaa	gacagtaa	tgatcaatat	tttcaggtag	caataagtca	48840
65	tgtgatagaa	agctgctaag	gggagggatg	aggatgaggg	ctattagaat	actcaggaaa	48900
	ggccttccca	agaaggtaac	attaaaattg	acaggcaaat	gattttaggg	agccagccct	48960

ES 2 374 244 A1

	aaagatgcag	aggaacagcg	ttcaggcaga	gggaatagca	agtgcaaagc	ccctgaggag	49020
	gacacatcca	agggatgaga	gggactaaca	gggccagggtg	tggtgaaaca	ttaaaatgaa	49080
5	tttcatgagt	taggatttgg	actgtgcagg	gccttctaga	ccatagataa	gtttggatat	49140
	actgtgtgag	taagatgggg	aggagtaggg	tgggaggagt	tgttgaacag	aggagtgaca	49200
	ttatctgatt	tactttttta	aggaatccct	ttctactatg	cagagaatac	agggatgaga	49260
10	agaagaaaag	aagccagtta	ggaggctggt	gcagtgggtt	tgggaaagag	aagatgactg	49320
	cctggactag	gatgggtgat	tagtcagcta	ttataataat	aatgctgtgt	aacaaactac	49380
15	cccagaagtc	aatctctagc	aacaagcctt	tattctcatg	ctcacttatc	tgcaagttaa	49440
	ctacaacatg	gccccatgtag	gttaggctta	gctgggaagc	cctgctccag	acggcatgct	49500
	ggctgggctg	ggctccatgc	tgtgggtag	gctcagggct	gctctgcac	tttgttctga	49560
20	ggcttaggct	gaaaagggtga	cagctatctg	gggaagctct	tttcatggag	aattcctgga	49620
	gcacaagagc	aagataaaca	gcactagccc	agttgagggt	tctgttcaca	gcatgtccac	49680
25	taacattctg	ttgtccaaag	caagtcattc	atgcccaggg	caggggaagt	aattcacctt	49740
	cgggtgggag	ggaaagagag	tgcatatgtg	ccaagtgata	accaaactat	catagatggc	49800
	aaagaaggag	gggagaagtt	gggagaat	aaaacttgct	tgtgagttaa	gctggccaaa	49860
30	ttcatgggtg	cggttgacct	agggtagtac	cattgcacca	gccacctcag	ccctctcagg	49920
	tgcttccact	tgaatacttc	catgactggg	agctcactac	ctccctaggc	aacatttcag	49980
35	agcagtccta	ccaatggccg	ggatgtcctt	aacttgagcc	cagatctatt	tggtatccac	50040
	cctatgccct	gcttcttcta	ccctggctaa	tctaggccca	tcttccctct	gccctatgaa	50100
	gattagagtc	ttgtatttgc	atgctgaaca	gctcagcacc	tgggccgtgg	tcatgcaggg	50160
40	ccctgctgaa	gtgaaggctt	tattggccct	ccttggttct	gtgggaggct	ccaggtaagc	50220
	ctagagaatg	cctgcctgcc	acctcccttc	accagggctg	tttccaggcc	tgggtttttt	50280
45	actgataaaa	atggtgcatg	catggtgaaa	acaaacccca	cagtgcagaa	gtacatgaag	50340
	tgaaaagggg	acttctccct	ctttttcccc	tccccacaaa	tcccattccc	cagatatgtc	50400
	cactttaatt	atttggtatg	cattttccag	atctttttct	tgttttttca	tcaaactggt	50460
50	tgtcttggag	atgtccgcat	gggagcatcc	aaagaactgc	ctcgttctct	ttgttgtcta	50520
	tcagagccca	gagttggact	gtgtctataa	ttgatttgaa	tatgggtgct	attgattggt	50580
	gttttgttct	tatgggtatta	ggaacactgc	tgcaatgaac	atcatttatg	tgtatttttg	50640
55	atgcacatgt	gtaattat	atgaagttag	attactagac	gaggacttga	gggccaat	50700
	aaaattttct	tggtaa	atcc	agcctaactg	cctccacaaa	agacacagcc	50760
60	catatgtaag	cattgtactt	tatcctgcta	ttagcattat	cttagagcat	gttagat	50820
	tttttcagct	tctttatgct	cttgacgcta	ggaaacttgt	ggtcagttaa	gactcccaga	50880
	tcatttttgc	atgtactaat	gtgtatggca	gcatcaggct	cagggaggac	ctgtgatatg	50940
65	tgtagcttcc	tgaccacact	caggaatcac	tgctgatgag	aggcagtgaa	gaagaaagga	51000
	gaatgaagga	gacagtgatt	gggaggaggg	gtggaggagg	ttcttaactg	ggaggagggt	51060

ES 2 374 244 A1

	gggaacagag aagcccagca tccagtgtcc catcaagacc ttcacccat ccctgtggca	51120
5	tccccagcct gagtctggac cggcctcccc aggtccagca ggacaggagc tgggggcagg	51180
	acccttttcc ccaggctgac gcaaattctcc tgattgcact cagaccacgc catcggagga	51240
	gccaggcggg ccccagatgc tgacctccca ggctccgtgt gtagatggct tcgaggagcc	51300
10	aggagcacgg cagcggggcc tcagcgcagt cagcgtcctc accagcgcac tggaagggtca	51360
	gcaaccccag gtcattttaag cccccccac ttccgctgca ggtaccctca tctttatccc	51420
15	agcctgaccc aggcattcccc catttgctctt ggctgcttt agacatcccc acactgtccc	51480
	agccttctct gttctgtgta gccttgccctg tctttccatg tcttttcatc tgtttcagct	51540
	tgttctctcc tgggtatcac catgcctgtg tttctcccaa atactccac atctggcctg	51600
20	tcccagatgc ttgtcagtct cattccatca tctcccaacc ataaccatgt ctatctagga	51660
	ccatcctgtc ctgagcatac ccatgcctgt tctagctatt cccatatcta cttcagacta	51720
	ttccaggcat cctacatctt tcccagccat tccctgccctt ggcaactcca catcccttcc	51780
25	agtctgaatg gggcaccccc catcctgatc ttgttccctc ctatctcgga tgtatttca	51840
	tcttttccag cctgtccttg gcacccccctc tcccatttgt cctgacacat cccagatgtc	51900
30	cacatctgtc cctgcccatt ctgtcccagg tgtcctcgtg tctgaacttg catgtcccca	51960
	ttactgtctc atcattttca gcctgtcctc ccctgagtgt ccccagggtc atgtgggact	52020
	gttgtcttaa gcagttgtac gtttgcctg ataattctct ctgtcccat tttccccacc	52080
35	tccatctttg tttcctgtcc ctatggacct cttctctcat atttccagat taaggagcca	52140
	ggacacaggc caccactcc cttggccttc cctgctccca ctgtcccgct gtcacctagc	52200
40	agccctgtca tctcccagag caagtcataa atctttcctg gaaggattc cagttacata	52260
	tgactcagtc aacagaatca aactaactca ttggctgtcc cctcagagtt agaggagtct	52320
	cgccacaagt gtccaccatg ctggaaccgt ctgcccagc gctacctgat ctgggagtgc	52380
45	tgcccgtgtg ggatgtccat caagcaggga gtgaagttgg ttggtcatgga cccgtttact	52440
	gacctacca tcactatgtg catcgtactc aacacactct tcatggcgct ggagcactac	52500
50	aacatgacaa gtgaattcga ggagatgctg caggctcgaa acctggtaag ggctgcctgc	52560
	agctggctct caaatgggca tcctggcagg aggggacctc gggcagctgg cacagccttc	52620
	atgggtaagg aagaaggat cctgcacaca gaaggatctt ttgagggtgg gaatcatcat	52680
55	agaggacatc ttggaggagg gagggaatct cagggtcggc ttctaaggag ctgagaaatg	52740
	tagattttgga gtgggagggt ggagtgaataa gaagtttatg cagatgccca gaatctagaa	52800
60	aacaaaagtg agctgggggt aaacctgaaa tgtgtggaga cttgagattt tgtaatttgt	52860
	agggtggagga gaatgcgtgc agaaggaagt agttctctta tggacggagc ttgcatcagt	52920
	gttggtggat gggggaaaatt gtggatggat ggttggatag aaggaggga ggatggaggg	52980
65	atggatggat ggatggatgg atggatggat ggatggacag atggatggat agctgggtgt	53040
	agtaagtaaa tcaggcagag ccagatttga attctgactc agctcttact aactagctga	53100

ES 2 374 244 A1

	tctcaagcag	tttactcagt	aattggccca	ataaatat	gttgaattca	ataaatgtga	53160
	aattagtatg	acaatatcaa	cctcatagga	aggtaatgag	gactgtataa	gataatgtgt	53220
5	ataaatatgct	tggctcatag	attgataaac	agtaagcact	caaaacaaat	gatagctgtg	53280
	ctattgtttg	tgttggttaga	ctgctcctgg	aagtcagaat	gtctggattc	taattctgat	53340
	tttttttttc	ttgataccaa	atcaagtcct	gcctctttat	tatacagata	gggaaactga	53400
10	ggcccagaga	caggagggat	gacatggcag	gggcagagtt	ggatcatctct	caactcccag	53460
	gacagggcca	tattggatca	gtcgaggtaa	acagagtcag	cccatcttta	gaggatccca	53520
15	gggcagagtt	gccatgatcc	cactggcctt	aaaaaggagc	ttgtgagatc	atcatcgagg	53580
	ctgggtgtggg	ggtggtaggg	ggacttctgg	ccccatttga	tctaagcttg	ttcttactga	53640
	agaccagcc	tgtctcaggc	ccagctgttc	aagtgacccc	ccataggcag	gtaggtctct	53700
20	cacactgtgg	ggtaggagga	ttttcttttc	ttcttacttt	ccaaacccag	gactctaggt	53760
	agttctctgc	agggcctatt	cagatTTTTT	caccaatttg	agtcaacttg	ctgtaatttt	53820
25	acttttcttt	ccttctatgt	gcaaacagaa	ggcaaagcta	catctcagtg	ggtagaagtc	53880
	tcatggcact	gttggaatg	ttgggtggtc	ttcagatggg	agttatgcag	ggtttcagtt	53940
	gagtgtgttt	ttatcagggt	gtgaccattg	ggttggactg	agcagcaagt	taggtgtgat	54000
30	gaacagcact	ggtggcttca	ctgggtcagc	aagttgtagc	tgaactgcat	tgtactaaac	54060
	ttgtcgttaa	aatattgata	acaggcaatg	tagttgtgtt	atagctatat	tttgttctgt	54120
35	ttgaatagct	ttattactaa	tatgtaagg	tttgatttta	ttgcatttaa	tatattctag	54180
	gtagtttaaa	tattaagtgt	taagaaacaa	aaccataaaa	ataagcatga	gtaaataatc	54240
	agcatgggaa	aagcctttct	aagcatgtct	ctgaagacaa	attccacaaa	ggagaagact	54300
40	gatagattta	gctaactttt	tagcccatca	cacaaataaa	agtaaaaaggc	aatgaaact	54360
	tctgtttcca	gcaacattat	ggacaagaaa	atctgaaaag	tctcctatta	ataaacaatt	54420
45	taaaatacag	gaaacatcct	ttgaattaca	tagctaagtg	catgagaaa	tacagtagtt	54480
	cctcttatcc	acaattttga	aaccatggaa	acatggtttc	agttacccat	ggtcacccat	54540
	gacgtgaaaa	tattaaatag	aaaattccag	aaataaacia	ttcattagtt	ttaaattggca	54600
50	caccgttttg	agtattatga	tgaatatctca	cactgtcctg	ctctattctg	ctccgggaca	54660
	tgaattgtcc	ctttgttcag	cgtatccacg	ctctatatgc	aacctatcca	ttagtcactt	54720
	actagctatc	tctgttatca	ggtagactgt	tgtgggtatca	cagtgtttgt	gttcaagtaa	54780
55	cccttatttt	acttaatcat	tattcccca	agcagaatag	taatgttgct	ggcaatacgg	54840
	atgtgccaaa	gagaagccaa	atatatgaca	aagagaagtt	gttaatctct	tattgtgccc	54900
60	aattttataaa	tcaaacttta	tcagagggtat	gtagatttag	gaaaaggcat	agtatataca	54960
	gggttcagta	atatccatgg	tttcaggcac	tcactaggag	ccttggtggga	atgtattccc	55020
	cgtagataag	aggggctact	ttaacagaaa	ccccaagtgc	caaaaacaaa	aagaagctta	55080
65	aaaaccatag	cagtaaacad	gtgaaatggc	tctgtgggtg	ctctgggtgg	gggtggggagg	55140
	tgttgatttg	cataatctgg	aggcttggat	tttaatgagc	atgtagagac	aagacattca	55200

ES 2 374 244 A1

	accttgggac agtgtgagta ggggttgaaa ctgagtagcc ccgtaaggat atgactatac	55260
5	attcagaaaa atggtgaacc agaaaaaacc tacacacagg ccctgggaaa tgataaagaa	55320
	tccctgtctt ggccagggct ggaaaggaaa aaagtaaccc ctgaaaggct tgtgactatg	55380
	gattttggcct tatacagatt tggggttcaa atttacacct gagtagtcct ggaacctaca	55440
10	tctaaaaaat taacatagaa agtgatccta gaatgatgtc ttggggcccc taaaagggaa	55500
	caaaacttct ctggaaggac acacctttag cctaggtcag gctggatttc ccaaattata	55560
15	aaacacagaa ggaaatattc caccatgagg aagagtcagc agacatacac acacgcagac	55620
	acaatcaggc tatcccccta aaaatgtcac atagtagaac tgcttgatag agatgataaa	55680
	aatgttcata attggccagg cgcggtatct cacacctgta attccagaac tttgggaggc	55740
20	tgaggcaggc agattgctcg agctcaggaa ttcgagacca gcctgggcaa catggcaaga	55800
	ccctgtctct actaaaaata cacaaaaata gccgggtgtg gtggtgtgca cctgtgtgcc	55860
	tagctacttg ggaggctgag gtggcaggat cacttggatc cccagcggga ccgagattgc	55920
25	agtgagccaa gatcgtatca ctgcactcca gcctgggtga caggaccaga ctctgctcaa	55980
	aaaaaaaaac accttcataa taactaaaga cataaaataa gggattaaaa acataagaaa	56040
30	ataatacaac tttgaaaaag aaccaaataa aatctccaga aatgaaaaat atagacattg	56100
	agattaaaaat ttcaatgtac gcatcaaata gcatattaat acagttggga agataattaa	56160
	atgattgtaa atttagatct aataaagttg ccccgaaagt aatatagaga gatgaagaga	56220
35	agacatagaa gaaagaagga agaaaaacat atctgacatt attttccaga ttatgttggt	56280
	gtctattttag atcatttttag aaaatctaca gagaggctgt tagaactaat acgagagttc	56340
40	aacaatatta gggggtacag cctcagtatt ccaagtagtg ttcctagtca ccatcaacaa	56400
	tcagctggag aaaataaatt tttaaagttt ccacttatga tcacaataaa aactatgaga	56460
	aatttagcaa taaatagaac aaaagatatg caaatttcat atgaaaaaat tatgaaactg	56520
45	ccgaaaaaca taaaagaaga cataaaagta gagcgatgta ccattttcat gaatgaaagt	56580
	atgaatatgt tagggataca aattcttccc aaattaacct ataagttcaa tgtaattcca	56640
50	gtcaaaatct caatactttt ttttaatgga acttgacaag ataatcctaa gactcatatg	56700
	gaaaagtaaa gtagatcaag ataaattaag gactaaggta gagaatttac catagtatgt	56760
	taagatatct tataaagcta aaaatattat agtattggtg caggggtgga aaaacagatt	56820
55	gtgctacaga attgagacca cagaaataga acaatccata tttggtgact tgataaataa	56880
	cagaggtggc attataaatc agtaggagaa ggctggacgc agtggctcat gcctgtaatc	56940
60	tcagcacttt gggaggccag ccgaggtggg cagatcacct gaggtcagga attcgagacc	57000
	agcctggccg acatggtgaa agcctgtctc tactaaaaat acaaaaatta gctggatgtg	57060
	gtggcatgca cctgtagtgc tggctactca ggaggctgaa gcaggagaat tgcttgaacc	57120
65	tgggaggtgg aggttgagc gagccaagat cacgccacta tactccagac tgggcaatag	57180
	agtgagaccc tatctcaaaa aataaaaataa aataaaaataa aacaatcagt agggaaagga	57240

ES 2 374 244 A1

	tgggactggtt	taataaatga	tgctgggaga	atggttatct	gcatggaaga	aatcaat	57300
	agatccctac	ctcacatcac	attcataaat	tagatgcagg	ggaattggac	ttaacaccta	57360
5	aatgtgataa	agcaaaactt	taaagttttt	agaataaaaa	caagcaaaaa	agctttaaga	57420
	tcttgggatt	gggaaggcct	tcaacaatcc	aaaaagctta	tatcatgaaa	gaaaagattg	57480
	ctaaattata	aattgtttaa	atttataatc	tctgtacaac	aagagatggt	acaaactaag	57540
10	tgaactcact	accacaaact	ggaaattgat	attatgataa	gtattttaacc	agaaatacat	57600
	ggaatccagg	caatattgaa	gagttacaca	tcaataggaa	aagagggata	gtgataaaat	57660
15	gataaaaaaca	gaaccacaac	aatggacaaa	ggaaatgaca	agcaaatcac	aagaggtaat	57720
	tcagatgggt	ataaacaat	gaagagaaac	agaggaatgg	aaattaaagc	aacactgaaa	57780
	tactatTTTT	taccctaaca	gaataaaaaa	tagacttctg	tgtgttgaca	gggttggtga	57840
20	acagtgggaa	ctcacagctt	gtaagagtgt	ggatttggtg	caaccatttt	ggggagcaat	57900
	tgaacaatat	ttggtaaatac	acagatataa	actgtgtacc	ctacaactca	acaattccat	57960
25	atatatatat	atcttcttaa	gaaagtctca	cacatctgta	caaggaaaca	tgtataagaa	58020
	agttctttac	agtactttta	gtcatagggg	aaactggaat	caacataaat	gtccgttaat	58080
	tttataaagt	ggataaataa	attgtgggtg	actcatacaa	tgaaataactg	tacacgatta	58140
30	gaatgaatac	ttatacatgt	gtcaataaat	ctcaaacatg	atgttaagaa	taaaaggaac	58200
	aaagaataaa	aaacatgtta	agaataaaag	agaatatata	aagcatagcc	tatttacata	58260
35	aagttaaaag	aatacagaaa	tactatgtgt	tgttggtata	tacattaaaa	atgtaaaaat	58320
	gtgtagaaat	gataaacatc	aaatttggga	tagtgattac	cttggaatga	atatagtact	58380
	atgggtggct	cctggtttat	ctgtgatggc	acatgatggg	taagaattca	tagtggaagc	58440
40	catcatttga	attactgggt	taactccttt	gtatctcagt	ttccctatct	gtaaaatggg	58500
	gataataaac	attacatatc	acttacgggt	attgtgaggg	ttaaatgggt	tagtatatgt	58560
45	aaaacactag	aacagtgcct	ggcatacatc	aaatgctatt	taagtatttg	ctattttttt	58620
	ttttttggta	aggaaaaaga	aagcaagatt	tgaaacaaat	atggcataat	gttaatatc	58680
	attagagttt	ggtgggtgggt	gcacaggtaa	tcattttatt	atcctatact	taaagtatat	58740
50	atcctgaaat	atttttaaat	gtaaacaaat	acaataaagg	taaatgacaa	atcaggaaaa	58800
	ttgtgacaat	acaaatagta	ctaatagaca	aaagggtaat	atccttaata	tataaagtat	58860
55	gtttataaac	catataaaaa	agcaaacacg	ttaatagaac	aattaagagc	aaaggatatg	58920
	aacaggaaat	ttcaccaa	aagaagtaca	aaataaaaag	aatgtccaa	taaaacaaga	58980
	gtgtcctggt	ggatgagaaa	aggtcatggg	aatggaatac	ccagtgttag	catagttaaa	59040
60	gggaagcagt	tactcacatg	cagcttgtgg	acttggttaa	aacctttctc	ctaggatcat	59100
	ttagcactat	gtgtcagaat	ctctaaaaac	gttcattgac	tacacaattt	catctccaga	59160
	aatctttcct	aagaaaagaa	ttagacaagt	tgtttttaaa	caagcacgta	aaaggatatt	59220
65	tattgtggca	atgtttttta	tagggaaaaa	ggaatgacta	tcacagggaa	atggctaaac	59280
	cagttatagc	acatctgtac	agtggaatgt	gccacaaatg	taaaaaaaaa	aaagaaagaa	59340

ES 2 374 244 A1

	aaagagtgat	gctgtagatt	gtgtttaatt	ggcatggaag	gatgttcata	aggtattatg	59400
5	ttttaataac	aggtttgcag	tgcatggagt	atgggtcccat	taaagtcata	tgccaaggctc	59460
	aaagagaatt	tgggggttccc	cataagttcc	cccaattcct	ggaaagcggc	catttgcact	59520
	cattgctcag	tgaacctcct	gccaggagtt	aggggaagtg	ggtcaccatg	ctcagagcct	59580
10	ctatctgcca	gatcccagtg	agcctataaa	acatgcagag	ttgtttatat	ctgaaggcag	59640
	cccctgcctg	ggtctggagc	tcttggccac	tctcagcaat	cataataaat	gctgctgaca	59700
15	gtaacaataa	tcgcccgtgc	atagagagta	tccactttac	agccattagc	tgtaactcct	59760
	agaaacctcc	tatggagtta	ttattatccc	cattttatat	atgaggacac	tcaaggctca	59820
	gagagatgaa	gaaactggcc	caagatcaca	cagaggcagc	ccctgctctg	gaacccgggc	59880
20	ctggccacaa	ttctctgcac	atcttaaacc	atgaagcttt	gatcgcatgg	ccttagaaag	59940
	cctggcatga	gcctgtggaa	ggaagaggtc	tgttaccaa	atgtatgtac	ttctcaagct	60000
	tagctgcaca	ttagagtcac	ctgggaagt	gttgggtttt	tttttttttt	ttaaatcccc	60060
25	acacctgggc	tccactccag	tccaatgtaa	ctagaatctc	ttggatgcga	cccaggcatc	60120
	catattttta	aagctccccta	ggtgattaca	gagtgcacca	agtttcagag	ctcatggtca	60180
30	aaaacagcac	ttgaagttcg	aatcccagga	acctggtcaa	aatgtagatt	ctaattcagc	60240
	aggctctggg	ccttgcaagt	ttctgcattt	ccaaagagct	tccagggtgat	gctgttgatc	60300
	cctgaaaatt	cttttatcat	ttccccgaag	ggcattcccc	acgagcctct	cctgtctctt	60360
35	ttttcctgag	tcctagctcc	acctgataac	tgccatctca	ccaccaaacc	agctgagagc	60420
	ctgcgcaaag	tgagggtgcag	ggcttttcct	gagctccatt	ctctagaaat	gagcgtcggc	60480
40	actcatgggt	gccagaccca	ccctggtgca	ccccggcagt	gctggggaag	accaaagtg	60540
	gggggtccaag	tgaggcgcta	cccgggcccc	acctgtagga	gctctcagca	aagctgtgca	60600
	ggctgtgctg	ctgagtgagg	gctctaagca	cagctgtgtg	tgtctgaggc	tgggtagggg	60660
45	aggctcctgg	aagtcaagca	gagcagcacg	gaacaggcag	gatatggcgc	acggaaggcc	60720
	aaaggctcaa	acatttgtac	atctattcaa	cagatactag	aggacgacct	atgggctggt	60780
50	taccattcca	ggtacagtag	ggaaagggtcc	ctgccatcac	acagcttatc	ttctaaacag	60840
	aagaggctca	ataaacaat	agttgttaga	tgggtggcgtg	aagcagaggg	aaacgaagca	60900
	aggatgaggg	ataaggaatg	tgggtgggagg	gaggcacatt	taaagttacc	aggacgcccc	60960
55	tggatcaggt	ggctctgaag	ggagtgagtt	atgcggctgg	ggaaaggcat	gacccgggga	61020
	aagggagcag	cagcaagtgc	aaaggccccg	aggagggaac	agcaagggaac	aggcgtggct	61080
60	ggaacaggag	agcaacaggc	aatggggctg	ggggttggaa	aagttatgaa	agcaggtttg	61140
	ggtgctgggg	agagaagcag	gtctcaaggc	tgtctctcta	cgtgtgagga	atgcaactg	61200
	aggctggagg	atttcagggt	ccctcccttt	ccaagaccc	ggctgaggga	ggaacagttc	61260
65	cctctgggca	caagcactaa	agggaccct	gaagtcagga	gggctgggct	ggtgggtggt	61320
	gccctgtgtg	gcagtgtgta	ggagcccacc	cacctgccct	cccgggtgcct	ctctctgagc	61380

ES 2 374 244 A1

	caacagcatc	ccgctgccct	ccagcccacc	tccacagggc	ctcttctgag	ctgatggtga	61440
	gaggatggca	ctgggggtgac	cagcaaatgc	ctctcctagc	acagagcccc	gtcagggcg	61500
5	gtgcccagac	cagagtgacc	tccccacctg	attgccaacc	ccagcgaggt	gcctcagcca	61560
	tgcccgtctt	tgacccccac	ctcctcacia	ctgctgcagg	cctgacactg	ttctcagggg	61620
	tactctggcc	ctctggcttt	agccctcccc	tccaaaagac	cctgagtgcc	tcctcactgc	61680
10	cctcaggaca	gccccccaac	tcctcagcat	ggtcaagagg	ccctgcgtac	aggaccctga	61740
	cttcctgcca	tccacaccgt	cacagaacat	tctctcctct	gggaaccagg	ctcccatcaa	61800
15	ttggcacact	gcagggcagc	tggcacagg	ttctggtcca	ctgcaccatg	ggatccttga	61860
	ccacaggttc	tgccagccaa	ggctgggcag	ctcaggacgc	gtaagtcaat	gaaccgggca	61920
	gagctcagcc	tctgcccact	caggaatggt	cctagaagag	agaggaagtt	tccctaaatt	61980
20	ctgaagagca	gcactagttt	cctctcctca	ttctcaaact	taatagctac	atgaccccag	62040
	acaagttact	taacctctca	gtgcctcagt	ttccttacct	ataaactgca	ggcaatgata	62100
25	cttcctcatg	gggttggttg	atgaatcaaa	agaaacaaca	tgtgcaaagt	gttgtgacca	62160
	gcacttgga	cgtagccctc	aggaagcaat	ggctgctgat	tatcacagt	ggcaggggtcc	62220
	agcaggtaga	tgaggaggaa	gggcctcctg	aggagcagga	acagcaagga	cagaggccct	62280
30	gggtcagggg	agccatgagc	atcgtgttga	tgcatggatt	tggcatgtga	tgggtgaaag	62340
	cccttcctgt	ggacacacgg	atcagaagtc	tagtgcgagg	tcattgtcact	gtccatcgca	62400
35	gggtgccccct	agagctgtga	gtctctgtgg	agcctgcgaa	gggcccaggc	cattcctgaa	62460
	ggccaagctg	gtgtgcctgg	tatgcttggt	gagcagctgc	aagggtggg	agagcaggct	62520
	ggagaagaga	gctgtcccca	aggggtggg	ccacagccaa	gcaaaccct	actgggagcc	62580
40	tgggcgcaat	cagagctggc	agccctggag	ggagccccctg	ccacagcaag	agtcaagagg	62640
	cagggtgcccc	tgctggccag	ggagtctttc	catcccaaac	aattcctgct	ccctcctcag	62700
45	gtcttcacag	ggattttcac	agcagagatg	accttcaaga	tcattgccct	cgacccttac	62760
	tactacttcc	aacagggtcg	gaacatcttc	gacagcatca	tcgtcatcct	tagcctcatg	62820
	gagctgggccc	tgtcccgcat	gagcaacttg	tcggtgctgc	gctccttccg	cctggtacct	62880
50	ggctggaccc	actgcatggg	ggatggtggg	gggtgtggaa	ggctcggcac	aaccaatct	62940
	gagggtcatca	cttgggtcatc	cctactttga	tctgtcatgc	cttcacccaa	cagccatttg	63000
	cttgggtaccc	ctggatgcct	ggcccagtg	tgggtgaggta	gggggtacag	aggcaggaaa	63060
55	ggcaggagac	attcttccag	aggagcaatt	gtggtggcca	tcaggatgat	ttgcaaagcc	63120
	ctttgtggtc	cacagtgaac	ccttttagccc	tcacaggatc	caggagtggg	gctggtatta	63180
60	ctacatttcc	atttcacaga	tgaggagact	cagagagatg	agacgaattt	cccacagcca	63240
	catggcagat	aacagaggga	gctgggctgc	taactgctca	tccgagggtc	tgctgctgc	63300
	tttctgaatc	agcatcttta	aaatattaat	gcacacacaa	atcacctggg	gatcctgtta	63360
65	aaatgcagat	gctgattcag	tcgggtctgag	gtgatgtcaa	agctgctggg	ctgtggacca	63420
	cacttgagac	ttgaaatgct	tgagagggtcc	agacatgggg	tgggagggtat	agtcagggaa	63480

ES 2 374 244 A1

	ggcttcctgg	aggaggtcct	gagcactgtg	ggttgctgca	catacagtgg	atgggagtgg	63540
5	ggtcggggga	gtgtgtagga	aggcaggacg	gtgggggcag	gagggaaagc	caaggccgtg	63600
	ggttctaatac	ctgactcagc	tgctatgaac	caagggactt	agacaagtta	ctccacctgt	63660
	gaggggttggc	agcttcttct	gtcaaatgag	gtaatagcgg	tgccaacctc	atgtggttat	63720
10	tgggagttct	gattgagttc	atccattcta	agcacaaggc	ctggcacgta	gacattcagt	63780
	aagtgttaag	caccttcccc	cctttctctg	tgatgactgg	gaggcagagg	tgaccagtca	63840
15	gagatggttt	gagctgtccc	aaaggatacc	tgatgaggac	aggtgtgaaa	gagcaaggac	63900
	attccctgtt	gggagaatct	agtgggcagt	tcctggaagt	gaggccaagg	cagagaggag	63960
	gctgggtgtg	ggacaaagag	aagggctgag	ttgggaaggt	gaggctggag	ctgttgacct	64020
20	gactcccaga	gcagtgcccc	gtgaagctgc	cctcaggctg	tggagagaaa	cagtagtggg	64080
	tgctctggga	gaaatggcgg	ggggggaata	ggtgtcagtg	ccctccaagg	gctccttggg	64140
	ctttcaggca	ggagctagag	agagtgaggg	tgcccatggg	cagcaggagc	cagagccctt	64200
25	cacaaggtcc	cctcctcttc	ctccttcccc	agctgcgggt	cttcaagctg	gccaaatcat	64260
	ggccccacct	gaacacactc	atcaagatca	tcgggaactc	agtgggggca	ctgggggaacc	64320
30	tgacactggt	gctagccatc	atcgtgttca	tctttgctgt	ggtgggcatg	cagctctttg	64380
	gcaagaacta	ctcggagctg	agggacagcg	actcaggcct	gctgcctcgc	tggcacatga	64440
	tggacttctt	tcatgccttc	ctcatcatct	tccgcatcct	ctgtggagag	tggatcgaga	64500
35	ccatgtggga	ctgcatggag	gtgtcggggc	agtcattatg	cctgctggtc	ttcttgcttg	64560
	ttatgggtcat	tggcaacctt	gtggtaagtt	ggccaagggc	cacacacaca	ccatccactc	64620
40	atctacccag	ctacccaccc	atccaattat	ccatttactt	acccttctat	caatccatct	64680
	acccatccgt	ccatccatct	attcatttac	ccacctttcc	atctaactac	tcactcattt	64740
	atttcaccta	cccccccat	gcactcactt	acccatccat	ctatgtactt	atcaacaaac	64800
45	catctattca	atgtacccat	ttattcttgc	acctatatgc	tcatacagcc	atctatctat	64860
	tgatcatcca	cttatcaatc	accacccac	caatgaacac	accaatctat	ctgttcacca	64920
50	ctccagcaat	cagaaggatc	agtagattct	tccccagtta	ccaaaccacc	catccattta	64980
	tccactcatt	caccttgtca	ttcatccacc	aaccactttt	tactcattca	ctcatccttt	65040
	cattaatctg	cttatcagtc	acctattcat	caaccctat	tcacacattt	atgcatccat	65100
55	atgcccatc	atctatgtac	ccaccatc	acttacacaa	ccatccatcc	ctcccttcat	65160
	ccatcaacca	tctgtccact	cacccaacca	ttcactcctc	tactcattca	tccacctccc	65220
60	atctatcaac	tcaccattca	ctcattcacc	aattccatct	atctactcat	ctatctatcc	65280
	agttgtctac	ttactcactc	attgacccat	ccatccattc	actcactcac	cgcatttttt	65340
	ttttttttga	gactgagttt	cactcttgtc	gccaggcta	gagtgcaatg	gcgccatttc	65400
65	gactcactgc	aacctctgcc	tcacaggttc	aagtgattct	tctgcctcag	cctccctagt	65460
	agctgggatc	acaggcatgt	accacgcctg	actaattttt	tgtattttta	gtagagacgg	65520

ES 2 374 244 A1

	ggtttcacca	tgttggccgg	tctggtctca	aactcctgag	ctcaggtgat	ccgccacctc	65580
	ggcctcccaa	agtgccggga	ttacaggtgt	gagccactgt	gcctggcctc	ttcactgcat	65640
5	tttgctcatt	cattcattta	cccacttact	tacctattta	ttcattatnt	actcattctg	65700
	ttttcattca	tttacttata	tgttcatcta	cccattatnt	tactgtcata	cactatcaat	65760
	gaattatcac	atgttttttc	aatttatctt	aaacattttc	taagccctta	ttgcatggaa	65820
10	aacatttgtc	cacatgctgt	tgggaatata	gaggcaaatg	aggtctagcg	ccagccctga	65880
	catcattcac	cagcttaaga	gattattggg	gaggtagaga	gttcaaacag	gcctgaaata	65940
15	actctcagac	tagtcagagt	gatcagaacc	attaaggagg	agaccatggt	actgttccca	66000
	ttcagctagg	aaaatcaagg	aaatctttct	ggaagagatt	ttggagctga	cctgataaac	66060
	aggcaatgct	gaagagggaa	ggaacaggat	gagcaaagca	caggtgcaga	caggtgggtg	66120
20	tccaggtaag	gtggggccca	taggagcttt	atatgtcacc	ctgagtagcg	tggtaggagt	66180
	ctctgctgtc	ccatcatgag	gggcccacac	ctttgctcct	gtgggtacct	gtctgtcctt	66240
25	gggcaggtgc	atctcgtctt	gtgtctttcc	aatgtgggga	attctggaac	tgagaaaagc	66300
	caaaatttaa	ataccagaga	aggcacctta	ggaagaggga	aggttggggg	cgtcagtggt	66360
	tcaggcagca	atccgtgtcc	gctgtggaca	tgaagccacc	ttgctgggta	cacagttggc	66420
30	ccacacatgc	tcaagaagca	tacctgcatt	gtctggctcg	cacctgtagc	tgtatgtctc	66480
	tgtcgtgggc	agtgcagtca	catcagctca	cagagagggt	ttacattcac	tttttcaggc	66540
35	tgtctgtggg	caagtactat	gggctataga	ttccagagcc	tttccccaaa	cctgtctgct	66600
	ctctttctcc	atgtgcctta	tccaggccag	gacaggacag	gccaatctgg	gagcagtctg	66660
	ccaccagccc	atgagcccag	aggccagagg	agtgcagagc	ccagagagag	aggagccagg	66720
40	gcatcagtgc	atagtgccac	tagaaccctg	ctctttggct	ggcccccaac	tcccccttat	66780
	gtccccccaa	actagctatc	ccttgggggt	aagggttgct	cagcccatcc	caaccccagg	66840
45	gcctaccaga	ctgtctattc	tggggagaa	gagaattgcc	aagcactcag	cccaggggca	66900
	ggctgagcca	cccctcacac	acggagccct	gcgatttccc	agcagatctg	cctgggggatg	66960
	agaaaattag	aggctgctgg	aggagggagc	taatgccagc	ccacacagcc	ccctccccag	67020
50	ccgcctaagg	aattgggccg	ctgccaggcg	tgggaggaag	caagattgcc	attgaaatgg	67080
	gaagtgatga	tcaggcaggg	ctgggagcag	cagcagcacg	attgatgggg	aaagcactgg	67140
55	aagaagctga	acttctgaag	ccagcgacag	ggagggccct	agactctgtg	ggtgggcatg	67200
	gctgcccagg	taccacacac	acccgcccta	ctccagcct	aggcccagga	ctcctggagg	67260
	ttgggggatg	cagggcctgg	tgtgagtgag	gctgtggggg	aaggatccag	tgggcatcct	67320
60	tcctgggaat	ggaggtggcc	atgcctgggt	ccttgtggac	aaaggccagg	gaccaggccc	67380
	gaggtcggtg	tagatagcag	ctcagaatgg	tatcacatgc	cttacccta	gtgccaagtg	67440
	tcaaaagtga	tcattctctc	gtagagatag	tacgggagag	gctacctctt	caccttctgt	67500
65	acatattcca	catgaatatg	tattactttt	aagccaaaagg	catgtttctg	aggccgcttt	67560
	tatcagaatt	ctcattccca	gcttgctgat	aggtatgggg	tccctggtag	aggtgtgttt	67620

ES 2 374 244 A1

	tagaggctct	tgagaaaccg	gaacagagtc	tcagagtgga	tttccaaaaa	gaactgtgca	67680
5	cccacccctca	cacaccaccc	tgctataaag	gtgctgggag	ggaggagaca	ccaagcccat	67740
	gggtggcctgg	cggcctgggtg	agccatgggc	cagtctgacc	catgcatgtg	ggaatcgacc	67800
	caccgtcagc	ttaactgacc	ctccatgtga	ctgggaaatg	gacacaagcc	cagccgcttg	67860
10	tcacacatca	aaggccttct	ttttaaacia	aagctaaagc	ttcacacttg	caggagggct	67920
	taacgacaag	caatttctcca	gaaccatcca	aaggcagagg	gttatgcaaa	cccccttaag	67980
15	aagtctcaag	tccctaagcc	ctgatgatag	acctcaacia	aatactgctg	cctgtggaac	68040
	ctccgacact	gccacctccc	ccggctccct	gcagaatagc	aggccttgac	cttcacacag	68100
	cacccttcct	agcacccttc	acagcctaga	catggtcagc	tctccatgtc	ctgaccccat	68160
20	gattagtcca	aatgcctgaa	ggctgcctgt	gccttcctga	cctcttttcc	agctattgca	68220
	cctttctctg	ccctgtccca	gcgtccctca	cctggaaagt	gtggcagacc	tgggcctcag	68280
	gtagtgtgtg	ccctacagca	gcagccccag	gcctctgagc	accaagctgg	cttcaatagg	68340
25	gaactcagag	gcaggctact	gctcctcctc	tttccaacia	agtcccaaaa	gctctgtgtg	68400
	gcttctcggg	gggattctgt	cttgtccctg	gactcacact	tcccaggaag	gagacctgtg	68460
30	cccatcctga	ccccactgcc	cctcactact	cctaaggcag	caggaagagg	taaagggaga	68520
	agaaggccttg	catgtagaag	ccgctgggtg	caagacaggg	ctcaatgtgt	gtgactttgt	68580
	gctagcccct	cgctttgaca	ctgaatgcac	gcatagttct	cccattgaac	ctgagccagg	68640
35	acacgacatc	ctcaattcag	actgtgtctg	ggcccttgga	aagagggatt	caaatttgta	68700
	ttttctttta	tagccaaacc	ttccacattc	aataaaatga	gggggttagga	tgagggtcca	68760
40	gggcccctgga	ttcaagcctc	ggagctgttt	gtcacaggca	gtcttaaagg	tctctgggcc	68820
	tcagtttccc	catcatagaa	ctgggactgg	atggcttggc	atggtgcagt	gccttggtga	68880
	gcctgaccca	ttatctcgac	aggctcctgaa	tctcttcctg	gccttgctgc	tcagctcctt	68940
45	cagtgcagac	aacctcacag	cccctgatga	ggacagagag	atgaacaacc	tccagctggc	69000
	cctggcccg	atccagaggg	gcctgcgctt	tgtcaagcgg	accacctggg	atttctgctg	69060
50	tggctcctg	cggcagcggc	ctcagaagcc	cgcagccctt	gccgcccagg	gccagctgcc	69120
	cagctgcatt	gccacccccct	actccccgcc	acccccagag	acggagaagg	tgccctccac	69180
	ccgcaaggaa	acacggtttg	aggaaggcga	gcaaccaggc	cagggcaccc	ccggggatcc	69240
55	agagcccgtg	tgtgtgcccc	tcgctgtggc	cgagtcagac	acagatgacc	aagaagaaga	69300
	tgaggagaac	agcctgggca	cggaggagga	gtccagcaag	caggtggggc	ctcaccctg	69360
60	catgtataag	gcacctacat	atacagggcc	cagagctctg	ctgtccgggc	caccagcct	69420
	ctctcaaagc	agcttccccct	cccagactgc	cttggcagtg	ggtaggggta	gaaggcaggc	69480
	cctccccaca	acagccagcc	tctcagaggg	gtgctgagac	cagccctcaa	ccctcccttc	69540
65	ctaactcagt	ccagaagctg	acctggggag	gggctgctat	ccaccactca	tgccctggct	69600
	gggcatgggg	agctcattgt	acagacaggg	aaacggaggc	atggcaagag	agacttgctg	69660

ES 2 374 244 A1

	ggtgttcctc atgagtttag aacagagcct ctagcccca gttcccacac tgaccattgt	69720
	ccccctcca ggactggcaa ggtagagtgt cttggcgaaa gagaagtatg gttttctgac	69780
5	ctccagactg ccccttcccc tcctcccaca ccagggctc attctgagat ttaaaaaataa	69840
	gcatccctaa gactgaggtg tcagggacag cactatctta tctcgcaacc tgttattttt	69900
10	aacacttggg accagagtct gcacaaagca ggcagggccc acccctcccc tcccctccgt	69960
	tctcccttgg cctgagccag gctcagatgg cttcttctca gggctttagg tcaagcccc	70020
	aggagtgttc tccctgttga gtcaggccca tcttggtgc ttcctctggg cctgcactgg	70080
15	ctgggcctgg ctgtggagag cagctgctcc catgtgtgg aacttgatct aaggctctgg	70140
	gcttggtttc acatcctcct gcctccctgt ggtcccagag gccacccttt caagtcaggt	70200
20	tgcggggcag tggcaatgtc tgctcaggga gagggagtgt tgggtgtgcc aggaccacag	70260
	tttccaatga tctccagcac aggaggggaa ttccggctgt ctctcatttc ctttctctgt	70320
	tccttctctt gagcccattg actctggctc ctgggtgtgt gtggtgtgtg tgggggtgtg	70380
25	tgtgtgtgtg tgcgcgcgcg tgcgcgcacg caagccggga gtgccacagg gattcatgag	70440
	ggaagtcagt gtgaccttc taagtacagt ggccagcatt tgtgagctgg gcatcgtggc	70500
	ccagctgcac ccttccaggg agtctgggga gggggagtta tgccaggccg gccaggggct	70560
30	tcctgtctct aggccctttg cttggacctt ccaggagcct cccacctgcc tgctcaggcc	70620
	ccttgaggga ggagtcttca gtgagatgga ggcccatga agacagctgg aggcaatgcc	70680
35	ccagatgcat gggcaggggc tgaaaccccc agggtcaggg ccctggagac cctctggctg	70740
	ggtgtgtgga ctcagctcat aggctggggc cttttcagca ggaatcccag cctgtgtccg	70800
	gtggcccaga gggccctccg gattccagga cctggagcca ggtgtcagcg actgcctcct	70860
40	ctgaggccga ggccagtgca tctcaggccg actggcgga gcagtggaaa gcggaacccc	70920
	aggccccagg gtgcggtgag gtaatgcatg cctttgtccc tgaagccagc tgggcgcgcg	70980
45	tgcttgggtc agagccaggc tgtgagaggt gcatgcctgc atttgctgtt gggagccaca	71040
	gccactgtca caggcagcgt ggaagaccag tctgcagagg ggaggggtgg catccctgtc	71100
	ctgacagggg agagacggta cagggccag ggccaatggg aaattctgga aattctggtc	71160
50	ccaaactctg atgcaggact aaccactac ctccatgtgt tcaccctctc cacatactcc	71220
	atccctgtgt tttggctctg tttggcaaat gtttgcctg tgaatctccc catccaaaga	71280
55	agacttcagg aggctgggca cggtggctca cgctgtaat tttaatactt tgggaggccg	71340
	aggcaggtgg atcacttgag gtcaggagtt cgagatcagc ctggccaaca tgggtgaacag	71400
	gttaccgcgc tgattctgta agcattggag ttcgcaaccc ctgagcaaaa ggcttgtggc	71460
60	attgctgact aagccgcccc gcctcactca catctagccc acggaagggtg gagggcacgt	71520
	gttcagagtgt cttgggtggc actgtcctgc agcttgacct cactccgtcc agcacttgtg	71580
65	ccttctcctc ttttgtgaga tgggcccatt tgagctttgc aagcatgggtc agtttttggg	71640
	gcacaagggc ctactggagt catcttcctg actgtgcaga tcacgggttct tcccctgatg	71700
	gtctgagctg tgaaggcatg tggggacagg aagacacagg agagaggcaa aatgccatgg	71760

ES 2 374 244 A1

	gagagaagtg	gctctctcac	acggatgcta	acctttgaat	gaattttata	agtcttcctt	71820
5	tcttcaaadc	agttcatggg	ggagcctata	taaggagaaa	caggctggag	ttttcccggg	71880
	aaagggactc	cctcgtctca	cctgcagtag	gacctgagaa	cgtgtcctct	cacatgacag	71940
	ccccatggac	ttcagacggc	tccagtgttt	ggaaagaaaa	aataagcatg	ctgctctcct	72000
10	ctggcctgcc	cctttcatca	cccaactcct	ttcatccccc	agctgagcta	ggaggagagg	72060
	ggaaggaacc	ctcaatgcca	tgggggacca	caaaagactg	agcctcacct	ctctggccaa	72120
15	ggatccacct	tctctgagca	gtaggctctg	ttttccctcc	agaatccacc	cctttcccat	72180
	cacagatctc	aaaaatggaa	aagaagcccc	tgagacatca	gcagattgat	tcatcaaagg	72240
	aaaagagaag	agagaaggca	gctgtaggag	catagccatg	ccaagaatt	cagacaagcc	72300
20	cctctctaaa	tggagcctga	gcctgagatg	atgtgaggcg	ggggcagcgg	agatggggtc	72360
	tttggaacctg	acctgatgca	aacgatggat	tttcttcctt	cactgacact	cctcccctga	72420
	cgtaccgttc	cctagaagca	gagggattcc	tatgcaaata	acttgttgag	gggtgttctc	72480
25	aggagaaaagt	aagagaaaaca	ggatgaagca	aagaaggaag	ctacggaaaag	gctttccagc	72540
	tggagtcagc	ctcatcctgt	cccaagtaga	gctctggggc	atgaattgca	ccacagcatt	72600
30	gccccaaactc	aaggctaggg	gctggccttc	tgtattcttg	tatcagtggc	tgctgggcac	72660
	cggccacccc	ttgggacggc	agtccccccag	ctgaagatga	ttttctggag	gagggccagc	72720
	taagcagcta	gcattcaagt	ggctgggaat	gggtgcagtg	gtcttatgta	gtggaattgg	72780
35	gcaggggtacc	cacagtggcc	cctgtaacac	ccctttacac	ccacaccac	aagtgcacac	72840
	cacagacact	cacaagggca	cacctgcatg	cacatgcctc	tctgtagcct	ccctataatc	72900
40	aagttattga	ggtcagggca	gcagacttgc	aaggacagga	agtggagggc	tccatcacct	72960
	tctcagtctc	cgggctctgt	ccagcacacc	agaaccacg	ggaactgcgc	aaaatgtgtg	73020
	gggtgggggtg	ctggcctgtt	ctctgcggtc	tgacctgtgt	gcctgtgtgt	tgcccgggat	73080
45	cctggttctg	actctgttct	ggatgtgaca	tgctgtttc	cactgtgtgt	gccacaccac	73140
	cacgatgtgt	ccatgtcca	ctgtgtgtcc	aggttgctac	cccatgtccg	ttttgctccc	73200
	agctagatgc	agtccccatc	cccagtggct	tcccagagct	ctttcacagc	ccccacacc	73260
50	cagccttaga	ctccagcaga	ccagaatcac	agaccggga	accccgaggt	ccagccttgg	73320
	cccagccctg	acaggcaaaa	gtggctctgt	gcaggtccca	gggtgcgtca	tgaagatgct	73380
55	gcctcccctt	agggagccct	aagctcctgc	agactctggg	ctcgaggcca	aaggctgcta	73440
	ctcagcccac	actcacaccc	tttcccaccc	tgtcccacac	ccctgtccat	agaccccaga	73500
	ggacagttgc	tccgagggca	gcacagcaga	catgaccaac	accgctgagc	tcctggagca	73560
60	gatccctgac	ctcggccagg	atgtcaagga	cccagaggac	tgcttactg	aaggtaatgg	73620
	cccgggcagc	cctctgccct	agcctcagtt	ccaccagag	gggacaggag	gaccagcagc	73680
65	tccttgagagc	ccagggccac	gtggcaccaa	caccctgcct	tagatatctg	cccacctcct	73740
	ccattcctct	gtgaccctgg	gggttcctcc	atctgcctga	cgtgtctgcc	catggagtgc	73800

ES 2 374 244 A1

	tgggctggac	agctgcacca	aggactggag	acactgtatt	tgtggtgtgt	tggcaccact	73860
	gtatgcccac	cagcagtagg	gtctgggtct	aattcgctcc	tgtaccacca	ggccctggca	73920
5	cggtgcctga	cacatagtag	gccctctgta	aatccttgag	gcagggatga	catgtggcca	73980
	tgttgattgg	catctatagc	ttttatggat	tgggtgtata	tttggaggat	agctggggat	74040
	aaaatgagct	ggggataaaa	taagcttggc	ccggcacggg	ggctcacacc	tgtaatcccc	74100
10	actttgtgag	gctaaggcag	gtggatcacc	agaggtcagg	agttcaaaac	cagcctggcc	74160
	aacatggtga	aaccccatct	ctactaaaaa	cacaaaaaat	tagttgggag	cgctggcagg	74220
15	cacctgtaat	cccagctact	caggaggctg	aggcaggaga	atctcttgaa	cccgaggagg	74280
	ggaggttgca	gtgagccaag	attgcaccat	tgcactccac	actgggcaac	aagagtgaag	74340
	catctcaaaa	aaagagaaaa	acaaaatgag	agtttgcctt	ccatgtgaca	catccatggg	74400
20	ggctctcatt	gagggatctg	cccttcccaa	ggctcagaaa	ctacaaacat	ggagaagacc	74460
	cagggaatgc	ccaggagtgc	ctaccatttt	cccaggggga	cagtttccca	gatgagcagc	74520
25	ggacaagctg	gaacctatcc	cagcccagcc	ttgtccctgc	ccagacctgc	caggctgttc	74580
	accactcgc	tgggtgctca	gtccatccat	cctcctcaaa	gagtgcccg	agagcgtgtg	74640
	gccccacagg	gtggtgcccc	cggccctcgc	tcacacggcc	ctgctcacca	tattgccctg	74700
30	ttcgccaccc	ccatcatcgt	agctctttct	ctcagtcac	tcttcaacca	tccaaccttc	74760
	tgccattaga	tgtgggcatt	cacaggccct	gaggtgggcc	tgaccctcac	tctctcccat	74820
35	aggctgtgtc	cggcgctgtc	cctgctgtgc	ggtggacacc	acacaggccc	cagggaaagg	74880
	ctggtggcgg	ttgcgcaaga	cctgctacca	catcgtggag	cacagctggg	tcgagacatt	74940
	catcatcttc	atgatcctac	tcagcagtg	agcgtggta	ccctcctggg	gatgcagggt	75000
40	tgtggcaggg	acggctggag	gaggagggga	gggcagggaa	aggaggtctc	cagctggaaa	75060
	gtcaggtcag	aaactggggc	agagcctctg	ctgaaaatgt	gctctccaga	ccccagagc	75120
45	agggaaacag	tcacaaactc	tcaacccac	ggcacgtatg	gaggccagag	caggaagggc	75180
	tcacagaggg	catgtgtcca	ggcctttgtc	tttgttccac	aaaagggaaa	tgatttgccc	75240
	cagatcacca	gcctcctaca	ccagagctct	ggtgacacac	ccacctgcac	acagcatcag	75300
50	tgttctgtca	agctgtcaca	gtgcagttaa	ccacgtggc	tcacagtaca	gtgctggctc	75360
	cactgagtct	atgtcttcag	gctggaggct	gcgccctata	gttcacacat	gatgatgcgt	75420
55	aatcccatg	acaactcttt	gtagaagcat	taagtaactt	gctcaaggct	ccaccactca	75480
	ggaaccacag	atctggcatt	tgaacccaag	cagtcagatt	ccagagtcct	ttgccttgac	75540
	ttctcatttg	ttcagtcagt	cttctaaaaa	ccctccttgt	atctagctct	atgtattcag	75600
60	ccatgtggga	gctacaggag	gaggccccag	ccctggcctc	aggaacaccc	aatcagggtg	75660
	atgggaggcc	agagtgggtg	gagcaatcag	ggtagtctcc	ctagaggaag	cagatagagc	75720
	tggactgtgg	agaatagggg	ggtgttgaag	ccaggaggag	cagtgaggac	ctccagggtt	75780
65	gccccatctg	gctcccaggc	atgctgctct	aatctctcca	agcacttcta	ggaagagatg	75840
	gaacagccct	ggaggggggt	ctggaagggt	ctggtgaagc	agggagaggg	gtgattaaga	75900

ES 2 374 244 A1

aggcagaaga tggccgggca cagtggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggccg 75960
 5 aggcaggcgg atcacctgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca tggcaaaagc 76020
 ccatctctac taaaaataca acaatttgct gagtgtggtg gcactcacct gtaatccaag 76080
 ctacttggga ggttgaggca tgagaattac ttgaactcgg gaggcagagg ttgcagttag 76140
 10 ccgagggtcac accactatac tccagcctgg gggatacagt gagactctgt ctgaaaaaaa 76200
 aaaaaaagac atggaaaactt tgctggacca gggaaagtaa gagcctgtat tgctggggag 76260
 gtgagaaccc catagatgag caactaacag agaatgcttt agactgcaga gtgagagaaa 76320
 15 gggcactttg atccaaggct atgtgcctcc attccatgct gcctcctcct gtgggggttag 76380
 accatgggga ggcactgtgg ctgtcatttt taaacctctg ggctcccccac cccacccgat 76440
 20 gctgcctcgc ctctgttcca gaatgggcct ggagccatga cttgcagcct gcctgctggt 76500
 ttaccattgg cagctagagc caaatctctg taggcttcag agaaagatgg tttgacaata 76560
 tgттаactag ttttgttttt aaacagccac aaacaagggc agccagagcc atttcgtctg 76620
 25 ggctgtggag ggaaaagctca gcttggcata agtgaggagg agttttggca agcatctggt 76680
 gaatctaate agggtagaca gccaagctct gttgttaaaa aaccacgtca atgatataat 76740
 30 gagaaaaaga gaaatctgag tgtgttattt aaagttgtaa acttgtttaa cagaaagcaa 76800
 actatatcct ttccaaattg ctgagggaaa atttttttta aaaaaagaaa aaacagagat 76860
 ctcacagcaa aaggtagaag gaaaaagaag caacaagaaa acaaaatcag aaaacaaaat 76920
 35 aatataatag aggcaagatc aaacacatgt tttataataa aatgtaactg gataaaattc 76980
 atctttttaa aggaaaaggac tcaggatgga tcaaaaaaaa aaaccttcag ccatgtgctt 77040
 40 tcaaatgaca aacctaaaac aatgcgactc agaaatatta aaagccacca ggcattggtg 77100
 ctgcgcctg taatttcagc actttgggag gctaaggcag gaggggtggct tgagcccagg 77160
 agttcaagac cagcctaagc aacatagtaa gacccacct ctacaaaaag attttttaaaa 77220
 45 attagctggg catggtggca tatgcctgtg gtcccagcta ctcaggaggc tgaggggaga 77280
 ggattgcttg agcctgagag gtcaaggctg cagttagccc tgttcacacc aatgccttcc 77340
 agcctgggtg accgagcaag acctgtctta aaatatatat atatatatat gtatatatat 77400
 50 acacacacac acacaaatat atatatatat ataaaatata tgttgtgtata ttatatatta 77460
 catgtgtata tattatatat atagtgaact aataaagtag atcaggcaaa tgcaaattat 77520
 55 gacaacaaat tcagggtgct ttttgtttgt tgaattcaat gttaaaagct tgagatgaga 77580
 gaaagagggg ccaacctata ataaaaatat aacgattggc tgggtgcagt ggctcatgcc 77640
 tataatccta acactttggg aggctgagac aggaggatcg cttgaggcca ggaattcaag 77700
 60 accagcctag gcaacatagt gagaccccca tctctacaaa aaagaaaaat tagccaaaca 77760
 tgatggcaca tgtctgtagt cccagtttct caggaggctg aggtgggagg attgattgag 77820
 65 cccaggagggt gaaagctgca gtgagccatg aacatgccac tgcattccag cctgggtgac 77880
 agagcaaaac cctgtctcaa aaaaagaaaa aaaaatgtgt gtgtatgtgt gtgtgtataa 77940

ES 2 374 244 A1

	aatacatata	tattcatata	cataaatata	atatataaaa	tctataaaaag	aatatagatt	78000
	tatacaaaat	acataaatat	agattataca	aagtatataa	atatatatgt	acaaatatat	78060
5	aaatatataa	aatgtatttg	tatattaaat	atataaatat	aaaaaatata	tttgtatatt	78120
	aaatatataa	atataatcca	tataaatata	ttcacatatg	aatatatctt	tataaaaata	78180
	tatattttata	taattataca	tatatgtatt	tatataatta	tatacaatta	tataaaccta	78240
10	tatataaata	taagtatata	ttataatata	taatatgcac	ctatataagt	gcatattttat	78300
	atattatttat	atgtataaat	attatgtata	catttgcttg	ggattgcata	gcacttcaat	78360
15	atataaaaacc	aaaaccactg	gagaaaaaaa	caaacaggaa	aaagtgacaa	cagtgcacta	78420
	gtactgggaa	actttgccat	atttctatta	gttcttgaca	ttcaagtgga	aagaacaaga	78480
	caatgagaga	tctaaatata	tatatatata	taaaataaat	ttgacctaac	ataataataa	78540
20	taaagacaat	agctaactct	taaatagcac	tagctatatt	ccagatactg	ttttaagcat	78600
	tttataagca	ttaattcatt	taattctcac	aataacccta	tgagataggt	attattatta	78660
25	atcctatttt	acagatatgg	aaagtgctag	aatggaaaa	aatagataaa	aacaaacacc	78720
	tggccgggcg	cgggtggctca	cgcctggaat	cccagcactt	tgggaggccg	agacgggtgg	78780
	atcacgaggt	caggagatcg	agaccatcct	ggctaacacg	gtgaaacccc	gtctctacta	78840
30	aaaatacaaa	gaattagcgg	ggcttggtgg	cgggcgcctg	tagtcccagc	tactccggag	78900
	gctgagggcag	gagaatggcg	tgaacctggg	aggcggagct	tgacgtgagc	cgagatcgcg	78960
35	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagcgag	actctatctc	aaaaaaataa	aaaaataaaa	79020
	aataaaaacc	acctaataatg	taaaagtcac	tcttaagtaa	accttggatc	aaacagaaaa	79080
	tagtttggtg	gtagtttagg	ggggttcaat	tgattaatta	actaattaac	aaaagaaggc	79140
40	cactcatgca	ccaatggtga	tgatagtgtg	ctataaatca	aagattgtga	ttccattaat	79200
	tctgtccacg	tgagatctgg	aaaaataaga	aaagtgtaga	ggtagagaaa	aagctgtgaa	79260
45	tggtagaaaa	aaactggaaa	ataacagtat	tgagaataact	gcatgtggaa	tacagccaaa	79320
	gctgtaataa	aaggaaaatt	cattacttaa	atacttttat	tattaaatag	aaagaacata	79380
	aattatttta	ttcaagaaat	taaaaatata	acaaaataat	cttaaagaaa	cctaggcaag	79440
50	taattaataa	aataaccttt	ttttctttgc	cccatatgat	ctgcagtaat	aaaaatgtat	79500
	attaatgaat	tagaaaataa	atagtaaaat	tgatataaaa	ttccaaagct	gattccttga	79560
	aaattttaagg	caaccaaatt	gataaccact	agctaatacta	atttctcaca	tccccaaaaa	79620
55	cagatctttc	acattctcaa	ggaagaaaat	aattccaatg	ctattttaaag	tactctagt	79680
	catgaaaaaa	gatagaaagt	ctagaaattg	tttttggtgt	gtgtttgtgt	gtatgtttgt	79740
60	tcgtttttga	gacggagttt	tgctcttggt	gttgcccagg	ctggactgca	gtggcatgat	79800
	ctcagctcac	cgcaacctcc	gcctcccggg	ttcaaggatt	ctcctgcctc	agcctcttga	79860
	gtagctggga	ttacaggcat	gcgccaccat	gcctgggtta	ttttgtat	ttagtagaga	79920
65	tggggtttct	ccatgtttgt	caggctgctc	tcgaactccc	gacctcaggt	gatccgcctg	79980
	cctcggcctc	ccaaagtgtc	gggattacag	atgtgagcca	ccgcgcctgg	cctagaaatt	80040

ES 2 374 244 A1

	atttttttaa	aaactaaata	gtgctgattt	ttaaaacctc	aagtatacca	aaaggaaaac	80100
5	ctaggccagt	ttttatgctt	catactccat	acttctgaat	actgatgcaa	aaatcttaaa	80160
	caaaaatacat	gcagatagga	tctagaaata	tattttaaag	attgagtaca	tcatatgaca	80220
	aatgtgtcat	atcctaaaaat	gtgaaaatag	taccatatta	ggaaaactat	ttgtattaat	80280
10	aggacaaaga	taaaaaacca	tataattatt	tcagtgaatg	cctgattttc	agaactctgg	80340
	taagaataga	aataaaaatac	gttttctact	actgaatcca	aaggacaaaa	aaaaaaaaga	80400
15	aagaaaatat	atttttcttaa	tttagtaaaa	aactgactct	caaattaact	tatatcatca	80460
	ttgggtggtaa	aaccacttga	aacgttttaa	ttaaagtga	gaataagaaa	aggatgattt	80520
	gccttttttag	ctattgctca	ttatttaata	atagtcttga	attactagcc	agtgtaatca	80580
20	attaagaaaa	ttgaacacat	gatataaaaag	ttgggaaata	aaataattga	agttaatcca	80640
	gtcaagtata	aaagcaagag	ttaaaaaatga	tagaaatatg	tcattattta	tagataatat	80700
	gattgcctag	aaaagaattt	aaacctattt	ttaaaacatt	atatggccag	ttatgaaata	80760
25	aatatgcaaa	gaattgttgc	tattattgta	ttatcctaag	agaaaccggt	tagtcacaag	80820
	taacatctct	caaatatattc	ttacatgcca	agcactgcaa	gcataaaata	actgggaata	80880
30	aatataataa	tgaatgcata	agagattcat	gaagaaaact	gtaaaacttt	gccaaagcagt	80940
	ataaaacaga	acaaatagat	aaacatacct	tcattcttggg	taggaagact	tcatattagt	81000
	tcctaaagta	attaatagat	tcaatgcat	aacaagcttt	caacatttct	gaggaaatat	81060
35	gacgaaacat	tggtaaagtt	tatcttgaaa	attattttaa	tgtccaggga	aattcatgtg	81120
	atactaattc	aggaatagac	agagaacagt	agaactacat	aaacagatct	gaagtagatt	81180
40	taagtaaata	aagaaatgta	ctatatgata	aagttgactt	ttaatcagt	gattttaagt	81240
	ggattattta	ataaagtgtt	ggggcatttg	atgagctaca	ttctgaaaaa	aagcattaaa	81300
	atggatatatt	actccttacc	aaactatatt	taatttttaa	aattgtaatg	taaaacaatg	81360
45	aaaccacaaa	aattgtttta	agaagctcat	tttttcctag	cctcagaata	gataagcgct	81420
	ttcttaatgt	aacatcaaaa	attttactaa	atgaaaatta	taataaatga	tataatcata	81480
	taaaatgata	taataattga	aatgaagta	catggaactt	cggatatggt	aacaaaagca	81540
50	agtgagattt	aaaggcaggt	tggtgtcaca	aaccagggtg	gtgttaccaa	agagttaatg	81600
	tcccaaata	aaccagacac	tcaagtacaa	aaataggcaa	aggatatgaa	caggtaattc	81660
55	cmetaaggaa	catggcaaat	atccaaagaa	aagatgtcag	catcactcct	aataaaataa	81720
	atgaaaatgt	aacaaaatac	aagtttcttt	cattaggctg	ggaaaagtga	aaaaggagaa	81780
	atgacagcaa	tgtcgggtgg	gtggtagaga	agagccccct	tcctgccccg	gagatggagt	81840
60	gtcaattggt	gttcccttcg	gaggggtcca	ttcccagtct	gtaccaaag	cacaccttg	81900
	ccctggcaac	ccaatttatc	ctcaacaatc	ccctgtccac	tgcaacttta	ttccactag	81960
65	ggataaactg	taaagaaccg	aatgtgcat	tattaataag	gttattggct	aaataaatag	82020
	cagcgtatgc	aaataatgaa	atatcatgca	gcctttttaa	atagtgatag	atattattgc	82080

ES 2 374 244 A1

	atgtattcat	attattgagt	ggataactgt	tcacaacata	ttgtttaatg	gagaaagtaa	82140
	tttcaaggca	aatatttagt	gtgtctcata	aaattgtggt	gatttgtgtg	atgtgcacac	82200
5	acatacacac	tgtcaaaaat	aatactcacc	taaatgttag	cagtgggttac	tttgggtgtca	82260
	tgaaattaga	gatgcctttt	actttctttt	ttataatttc	catattattt	aattttttata	82320
	agatgcaccc	atTTTTatat	tcagaaaaaa	atacaataca	cctacttttt	ttttatcttg	82380
10	aacaactccc	aaaatccatt	ttgggacctg	aattatcctg	ttgtgccatc	tacagtgcct	82440
	cagtgggcca	tatgtatgcc	tcagtagtgc	caacagcgct	ggctctcttg	gtcactgtcg	82500
15	ctcacagagg	ccctgaagtc	ggacaggaag	gcccaggagt	ggcaggtgga	ggcagctccc	82560
	ccagagccct	agtgacgtgt	tcagttgcct	agacaggagc	ctcatagcac	agtctggaca	82620
	gagagagaaa	caggaacaaa	tcagtaggct	ggaggtagaa	gccatctggg	agccactgga	82680
20	gtttctctgt	tagctcagga	atttgagttg	aggcagaaat	gaggaggtgg	agaaagactt	82740
	acaactccta	ggatttgga	aactttgact	cctagagcct	gagaattgca	ggacatttga	82800
25	ctttatctac	acctgttggt	cctaaacacc	acatctacaa	atgactttta	atatagtttc	82860
	tttaacattc	agctttacat	caactctcac	tggTTTTtgc	ttattttaa	aatgtttgtg	82920
	taaagtgtaa	cttaatcatt	attattaatt	ggaaaccaat	atTTTTccca	caaaaagcaa	82980
30	gtaaccatat	aaagtaaaca	aagctaaagc	aaaatggagt	gaaaacaaaa	atattttatg	83040
	ttgtttccag	cagaaagctg	tgagctgagc	ctgcataccc	tctctccttg	ttaaaatggc	83100
35	aagttttaga	aaggcctagc	ccaaaactca	gacttgatct	tcattgctaa	gggagagggg	83160
	gtcacaccat	tactcttacc	ttattatcca	tctaccactt	aaggccatct	catggcctgc	83220
	ccgtggcaca	ggccccactt	ggaaggcatt	ctcatctagt	tcctgtttct	gctctccccg	83280
40	gaagggaggt	gttgtcagaa	acggtgccta	ggccaggcac	agtggctcat	gcctgtaatc	83340
	ccaacacttt	aggaggccaa	ggtgggcgga	tcacaaggtc	aggagctcga	gaccagcctg	83400
45	accaacatgg	tgaaaccccc	tccctactaa	aaatacaaaa	aattagctgg	tgtggcgcca	83460
	ggcatctata	atcccagcta	ctcaggaggc	tgaagcagga	gaatcacttg	aacccgggag	83520
	gcggaggttg	cagttagcca	agattgcacc	actgcactcc	agcctgggca	acagagcaag	83580
50	actgtctcaa	aaagaaaaaa	aaagaaaaaa	tggaaagaaa	cggtgcctgg	tgagggtgg	83640
	aatcggcagt	ggtccaggct	tcatgtccac	cttgtctggc	cttgtctgca	ggccttcgag	83700
55	gacatctacc	tagaggagcg	gaagaccatc	aaggttctgc	ttgagtatgc	cgacaagatg	83760
	ttcacatatg	tcttcgtgct	ggagatgctg	ctcaagtggg	tggcctacgg	cttcaagaag	83820
	tacttcacca	atgcctggtg	ctggctcgac	ttcctcatcg	tagacgtgag	tgtgggcacc	83880
60	cgaagggaa	aggaaggaga	aaccatttgc	cggtgcggga	gaaggagctg	aggcggaggg	83940
	cccagtggga	gccagtaggc	tgaaggggag	gcgcgcagca	gtgctgtggg	gcaggcagag	84000
	aggaaggagg	acgtaagtct	gagtgaacca	ggccttgtcc	tcaggttccc	aggctcagag	84060
65	gaagagaaga	aataggagac	agggtcctgc	ctctagagcc	cccagtttgg	agccacagca	84120
	ggcggagacc	tagggccctg	cttctagggg	agatcggtca	agagtagtca	aggtaggggc	84180

ES 2 374 244 A1

	gtgagccagg	gcaggggctt	ggggctcagg	gtccagaaag	ggaagtgagc	agacaagctt	84240
5	gtgctctagc	acacaccaca	gcagactgta	agtgtccatc	aggcccacta	gacagatggt	84300
	catttcagag	cctccatgca	cacacgagga	ggacagttca	gagcctccat	gcacacatgc	84360
	cagggggaga	aggctactga	agggatgctg	ggcaggcagg	ggagagcctc	cagctcaggg	84420
10	agaaggtact	gactggggag	gatgagacag	gggtggagtc	accccagagg	aggaggaagc	84480
	catgaacact	ggctcagggg	ctctgggttg	ctgccctaga	tgatcaggta	gctgtgaggg	84540
	ctgccctgcc	aggctatgtc	caaggagggc	ctggggcagg	aggtcagcat	ggcttctgaa	84600
15	cacccgggtg	gcagatggag	tgtgaagccc	ctgccccaca	gctaccagag	ccccaagaca	84660
	catttggttg	ccaggcagca	tgaatgaggg	gtctgacagg	gggcctgacg	tcagtcaaga	84720
20	gggagagtag	ccaagcagag	agaaacgggt	cggtgcaggg	caggcctggg	tttgactca	84780
	ctgaggacaa	aggaagcgaa	ggcaaagggt	gcaggtggag	ggacctctct	aggggatcga	84840
	acaaaacaga	gtaggggtca	ggatctgcag	actgaaaagg	gctttccaga	aggcgccggg	84900
25	tttgctgatg	gcttccagcc	ttgacatcgg	gttctgcata	ccagcaggag	ctatccttcc	84960
	tgtggttaca	gaacaggctc	aggcctgtgc	agtctccata	ccccactcag	aggctcagcc	85020
30	cccagtaagc	ctggccagag	tccaggttga	agctaccaag	gctgggtggg	aggtaaact	85080
	gtgggtggcc	atggtggcag	agcgccttgg	gctagagggg	atgcacagag	acgcagatcc	85140
	aggtccttgg	acctgcagtc	caggcctctt	cctatcaccc	caggtggcca	agaggatgct	85200
35	aatgctgggg	tgagggggtg	ctggggtgga	aggggggcaa	ggagagctct	agacacactg	85260
	gactgcctgg	cccagccctc	agagcctccc	tgagatgaag	gagaggcccc	tgaggcctcc	85320
40	ccattgaggg	actgtgggag	ggcctgggat	cctggcagct	cagccctgag	gatccctgac	85380
	ccgctgttcc	tgcagcatct	tgggcagttg	ggcctgctga	gggtctccca	caaggcaagc	85440
	cagagggact	ctgcgcagac	ttctggggaa	accacccac	cagccgctgg	ccaccttggg	85500
45	gagctcagag	ccaaggcaag	ggaaagggaa	tcggcagtg	ttccctgctc	aggcccaaga	85560
	gagaaggagc	ctgtggagaa	ggcaaccaag	gtcacagca	gggagggggc	ttgcccaagg	85620
	ctgagcagaa	ggaagtgggt	gtggaatcca	gctttcttgg	cactggccac	gctgctgtgc	85680
50	ccctacccca	tccgcatgct	tcatgggaaa	gtttgtctca	ggcctcagag	tctagggaa	85740
	gatgtttcca	agatgaattc	tgcattattt	ttcaataaat	gcagttgggt	ctctactgtg	85800
55	tgcaagtact	gttatgggtg	tggggatctt	agggaaacaa	ataaaaactc	ttccccacat	85860
	ggaggaagg	ggctacaaac	aatcagcata	atcaataagc	cacttttaca	ttatgtgaaa	85920
	aagtggatat	taccatggag	caaagagaac	ttgggaagg	aaggggtggg	gtggagggga	85980
60	agggtcaggt	taccactttt	aaataggatg	atcagagtag	gcgcactttg	gtcacatttg	86040
	agcgggtttg	aagttgggg	tagccaggcc	aatgtctggc	agacgttcca	agcagagatt	86100
65	ggaagagcag	tgcaaggacc	gtgtgtcggg	agcatgcctg	gcatactggg	ggaaatgcag	86160
	ggaggctaga	gccactgagc	agaaggaagc	gcaggagatg	aggccagatt	gcaggggatg	86220

ES 2 374 244 A1

	cagccagatt	gctgcctttg	aaaaaatatg	gccttttgatt	tagaatgaaa	tgggggtagg	86280
	ggggcggaat	tggaaggctc	tgaacagaag	agtgccgtga	actgactgat	tttcttttagg	86340
5	gagtcactcg	gtcatggagg	ccggggtaga	gagggatgaa	tagaagcagg	gagaagagtt	86400
	aggaggctca	ggccatgatc	cagtgagaga	cgatggtggc	cgggccagga	cggtggcagt	86460
	agaagtgggtg	agaaacactt	ggacttcaga	tgtattttga	aggcagagcc	aacaggaaaat	86520
10	cctgatgggt	tagacacagg	gtgtcagaga	cagagaggag	gcagggagga	cgccaagaat	86580
	tgtggcctgc	acagctggag	ggatggagtt	gccgtcacct	gagatgggaa	gccatcgccg	86640
15	gggcagacgg	ggcaagcttt	ggaaagaaca	gagaccgcaa	ggcagcctat	taggaactgg	86700
	gcaggcagac	cagctggacc	tggcactctg	gaggtcctgc	cctcaaggag	aggtccctga	86760
	gagatgcccc	ccgactctcc	aggattgggg	gccaatagcc	cagcatcctt	gaggggtgag	86820
20	tgggggcaac	acagaaatca	gtctggcgtg	tcttccttcc	cctggcctct	ttgtctagct	86880
	ccctcccctg	gtgctgccaa	gcccgggagg	aggctgtggg	agtcaggcct	ctgccccag	86940
25	cctctccgaa	ccccaggctg	gcctgagcac	ccgggtgggtg	ctaattgggtga	ctgcagggga	87000
	ggtcaggcag	caggccatth	ttggcctgtg	atcacaggcc	agcgggtgaag	taagaagggga	87060
	gtggatgccc	atggagctth	agaaggataa	aatccacaga	gtggaagtgc	cctcaggggc	87120
30	tggggcagag	ggaacagaga	gctgaggctc	ctggtgccac	ccagtcccca	tcttctttga	87180
	agatgttgaa	atgctgcaca	gtctggcctt	ggggaaacgc	cccacgattg	tctatttgct	87240
35	cctacttaac	ccaggactgc	ctcttcttcc	ccaaaaaagg	cttctttggc	gaaggagaca	87300
	ggtccaagaa	ttggaattga	aggaaagaat	gtggagacca	aaagcccagg	ctttgtgtcc	87360
	ctgctctgcc	ataccagcag	agtggctttg	gaattcagtt	ttcccatctg	tagaatagag	87420
40	gtggcgcac	gcaacatcgc	agggttagta	gggttattac	agagcatgta	tgtgaagtac	87480
	acatagcagc	ctctcagtaa	aggcccagaa	gccaggatac	tcttgggctt	gccccagctt	87540
45	gggctctggg	aagcctggcc	cagtgcagag	ctggcctgtg	atgacagtcc	accccaggac	87600
	taataaagag	tggacacagg	aggcctgtgg	ctctctcgca	cccagcaccg	tcttagtggg	87660
	accagaaggc	ctactgtctg	tccccaaacag	tggggagctg	ttcccatcct	ccccatttct	87720
50	actttgcctc	ccccaggctc	ctctggctag	cctgggtggcc	aacaccctgg	gctttgccga	87780
	gatgggcccc	atcaagtcac	tgcggacgct	gcgtgcactc	cgctcctctga	gagctctgtc	87840
	acgatttgag	ggcatgaggg	taagagaggt	ggctgccttc	ccaccaggga	gtgggaggcg	87900
55	gtcccacagg	cccagcccac	tgccacccag	gaccctccc	tgtgcttctg	atgtcctatg	87960
	gccgtggaga	ctgtggccga	ggctgacttg	gtaggagcat	ggcccagaac	ctccaggaga	88020
60	ggcacagctg	ggcatggagg	caccctgagg	ctaggcagct	gtgagaaccc	acctccaggg	88080
	ctcaccctca	agccctgtga	gctcccatga	gggctgggag	agcaccggac	aaaggagagg	88140
	aagcaagact	tgctgggcac	aggggtctca	gctacacccc	aggccactgg	caccagggcc	88200
65	cctgtgtctt	tgtgtctctg	cagggtctga	tctctgtgtg	cccactctgt	gtgcccactc	88260
	tgtgtgcccc	tctgcatgcc	ctgcctcctg	gcagacacag	gctgccagcc	ctctgtctgt	88320

ES 2 374 244 A1

	gatggccagt	ggggctgtgg	tcgggagggg	gaggaagag	gcatagagca	agctgcattc	88380
5	ccagcatcag	acaggggctg	tggtcgggag	ggtgagggaa	gagggcataga	gcaagctgca	88440
	ttcccagcat	cagacagagg	ctgtagagga	aataaccacg	tgcttagtga	tctcctgtgc	88500
	accattttcc	tagtgcagat	ccctatgcat	ttttcaagtc	accacatttt	accaaagaat	88560
10	gagagcagat	aaggcagact	tgaaagcgca	ccaagaaaaa	catcagccgt	gatatatagc	88620
	aagaaaacaa	atacacatgt	gtgtgtttgt	gtttacttgc	gtgggatatt	ttttttaaca	88680
15	aaacatacca	gttctgtgtg	gcttcagaag	acatgtttgt	ttgtctctca	ctgaccacgc	88740
	aggcaccatc	acacagctca	gcctaccagt	tggttgatgg	ctttgaacct	tgcccacacc	88800
	gccaatccat	ggagacacac	atagcttatt	cctggtggga	aaccatccac	aagataatgt	88860
20	tcagagttaa	atgtctcttt	gggagcaagg	acatttgatt	ccagagggac	gcaatgagac	88920
	actaggtgcc	aggaatgcct	ctgcggtggc	cattggccac	agagccagcc	aagggcaaac	88980
	tcccagggct	tccccacctc	actctacacc	cagatgtttg	gtgtcctaag	agctgggttt	89040
25	tccaccctgt	tccaggggtc	agcgtgcctg	ctggggaaca	gcatcccca	acctggcatc	89100
	tggccacac	cacacagtcc	acaccagctt	cacctccagt	ctgtgtggca	catgtgttcc	89160
30	tggtgcatgg	acagctgggg	acttggtcca	tgagtgggg	ggaggggtccc	aaatgcctct	89220
	attagggaa	cttctccagg	gtgctgtgag	tttagatgca	gagcatgagg	ctgtggctcc	89280
	atgggatctg	agagcccctc	actggggagc	gggtatcaca	gggagtacc	atgccacctg	89340
35	ctttctggct	ctgctcttat	gggagcactg	gagaactgcc	acaaccccct	ctagacactg	89400
	cactgaggtc	ccatccatcc	caatagcaac	aacctaaaat	aaaccagaat	ttagctccaa	89460
40	aaatgtaagg	actcatggga	ttgttaggaa	accagtctt	ggggacatgt	tttgagaggt	89520
	cctttcccat	caagttgctg	gtatcctcaa	tcagcacaca	ccttggtgaa	aatcagattt	89580
	taaagaacac	agattcaggg	cagggccaag	aagggaaacc	agatgttctg	aagccacacc	89640
45	agactctagg	gtgcactccc	ctcactcccc	accagggctt	ctagccatgg	agctggcctc	89700
	tcccttgagt	gtgggatctg	cacaccaccc	tgacagccc	cctgcagcca	gggagttcat	89760
	tctttcttgg	ggtggcaggg	ggtcttgaaa	agggcatgtg	ctctgggcac	ccccaggaac	89820
50	tgagccactt	ctctgtccac	ttgaggtgg	ggtcaatgcc	ctggtgggcg	ccatcccgtc	89880
	catcatgaac	gtcctcctcg	tctgcctcat	cttctggctc	atcttcagca	tcatgggcgt	89940
55	gaacctcttt	gcgggggaagt	ttgggaggtg	catcaaccag	acagagggag	acttgccttt	90000
	gaactacacc	atcgtgaaca	acaagagcca	gtgtgagtcc	ttgaacttga	ccggagaatt	90060
	gtactggacc	aagggtgaa	tcaactttga	caacgtgggg	gccgggtacc	tggcccttct	90120
60	gcaggtggta	agtcctggag	agaagggact	tccttcctcc	caatggctgt	tgagcagcat	90180
	ggccatcacc	catgatgtgg	gcaggaagag	ggggcagtgg	ggccatgctg	gatcttcata	90240
65	ggaggatcac	agtgccaaa	ggaggctcag	gactctccag	ggatttggct	ccttgggaaa	90300
	tccccagact	ttcagttcta	gaaccgatac	catgttctcc	aaattgcaga	gtatggggat	90360

ES 2 374 244 A1

	ggctctgtggt	gctgtagaac	cgactcccag	ccagtagtca	agttgatctc	ttcaggctat	90420
	cagttaggca	gtatgatggc	acagattaaa	aaatgaaaga	ccatagacta	ctcagggaact	90480
5	gaactattag	caaagttgtg	actgtggcca	ccctctgtta	taaaatatag	tgtagctctt	90540
	tgtgttgttt	aaaagaacat	atttccagcc	agacgcagtg	gctcacactt	gtaatcccag	90600
	cactttggga	ggccgaggtg	ggcagatcac	aagttcagga	gattgagacc	atcctgggcta	90660
10	acacggtgaa	aacctgtctc	tactaaaaat	acaaaaaaaa	ttagctgggc	gtggtggtgg	90720
	gcacccgtag	tcccagctac	tcgggaggct	gaggcaggag	aatggcgtag	acccgggagg	90780
15	tggagcttgc	tgtgagctga	gatctcacca	ctgcactcca	gcctggggcga	cagagccaga	90840
	ctccatcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagaatata	tttccatctt	tgatgtgcaa	90900
	tgtttaagca	cgcacaatcc	ttctagggtt	tccactgatt	ttgtgagtat	ggtggcttca	90960
20	gtgattatca	cacattccat	aaaattaacc	taccattagc	cttgaccaat	gcaatagaac	91020
	cacaatgcat	agagctgcaa	cttgcttgtc	ttgctgttcc	aatctcaagc	ccagacacct	91080
25	gtctctgggc	cccaaagcag	aggaaaactc	agcagacttt	ctatatccac	tggaaacttt	91140
	atatatccac	tcacacctcc	acccatccct	taagccccag	tggtagtccc	acaaagactc	91200
	ccctgcactg	cctagtggag	aatggtagat	tagcaccaaa	cccaaggagc	tgtctattcc	91260
30	tgcaattgtc	cctcagaatg	tcagaacttt	ggaagaaaag	gcctcctttt	gtagactaag	91320
	aactgctgac	ctttccagac	aaagccactc	ggtgtttggg	aagaattcag	tcataaatat	91380
35	ctcataccct	tgggtgggtc	ccagcagttt	ccaaagtatt	tgcggggcta	tctttatagg	91440
	caagggcctc	ttggtacagg	gagctggagt	agcttgccca	ctatgggcgg	cctcagcttc	91500
	cccttctgcc	ctacctgcct	cataagaatt	cttcgacaca	ggaagtttgt	gtacctgagc	91560
40	ttgtgcttag	aaaggaagct	tggggggccag	gcatggtagc	tcatacttgt	aatcccagca	91620
	ctttgggagc	ctgaggtagg	tggatcattt	gaggtcagga	gttcgagacc	agcctggcca	91680
45	atgtggtgaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaatta	gctggtagtg	gtgttgacag	91740
	cctgtaatcc	cagctattca	ggaggctgag	gcaggagaat	cacttgaact	cgggaggcag	91800
	aggttgcagt	gagctgagat	cacaccattg	cattccagcc	tgggcaacag	agagagactc	91860
50	tgtctcaaaa	aaaaaaaaaa	ggctcggggc	aggactggat	ttggccaaaa	acacaaatga	91920
	gacttacttg	gggagtcagt	ctcacaccaa	gcgtgtctct	tgggctcttt	ctgcatagca	91980
55	gcccagacta	gggcagacaa	tgccaccagc	actagggccc	cctctgggtt	agcctccctc	92040
	tttactccct	tgggtgtggt	tgctggagcc	agcttggtgc	agctcacaag	agctcattgt	92100
	tacattttca	gaaattttgc	aagctgttta	ttaaatacag	ccattataaa	aaattgaatt	92160
60	ctataaactt	ataaaattaa	ctaaatgata	ttaaaacaaa	ggtaataaat	actcaagatt	92220
	catcattaca	ttttagtatt	atcatctatg	ctcttgaggc	tttttacttc	tattatgtct	92280
	gtacagtggg	agtaccataa	tgctaagctc	ttttccatct	cttctcaact	ccattgagta	92340
65	acttcacatt	ggtaacctga	aatcgaccat	ggtgagaata	tttacacaag	agaaattggc	92400
	aaaccaacaa	tcagggtttt	ttcttttctt	ctgggacgct	agctgttaac	catttaccaa	92460

ES 2 374 244 A1

	cacaccattg	acaaaagaac	ccccttaagt	acaaggaag	gttgagattc	ttcggaact	92520
5	tcccttgaaa	gtccatggag	cagaagccac	atggttctct	gacatgtagg	acaaagggga	92580
	ccaggtcagc	cctggagtct	agaacacaga	gtctaagttc	cacctctgtc	tccctgacag	92640
	aatcactgtc	aggattctgt	gatgttttag	aaatggaaat	gagggtggat	ctgaagggca	92700
10	gacctcctgc	aagccccctc	agactctcgg	cctcaatcaa	gaagcttatt	ccctgctgca	92760
	tggccttctt	ggggcatctt	ctcagctgct	tccccctccc	acccttagtg	ctaaacaagg	92820
15	tctttctctg	accacccagg	catttagatg	ctgctgaagg	ggtgaggtgg	ggtggcttgc	92880
	ttttcataag	aagcttgctt	ctggcttcat	ctgtccagac	cagagcccta	agaagctcaa	92940
	gcgagggtaca	gaattaaatg	attgtcttaa	tcttgtcttt	tcctcccagg	caacatttaa	93000
20	aggctggatg	gacattatgt	atgcagctgt	ggactccagg	ggggtagggt	gccacagtgg	93060
	cttcttccac	caagtcaggc	acctgaggct	cctggttgct	tggccaccag	ggaatcagtg	93120
	tctgcatctg	aaagcccagc	ccacaagggc	aagatctcgt	gtcactctgg	agttcagcct	93180
25	ctctggaatg	cccaagcctg	gctctggggc	aaggttgctt	ggtctcctaa	gaagtcccag	93240
	aattctcaaa	tgtctttcaa	attaaactca	ctgtagttta	ctgactttta	ccccaggagg	93300
30	atgggggtgga	agcaacagag	acacaaatca	agcttcttct	ttgtccagca	ccccaccga	93360
	tcacactgac	agcccagtga	agactgacag	agggtcccat	gtactccagc	ctcccattgg	93420
	cccagggccg	gagccaggca	ctgatactct	gccagccctg	agctcagcat	gtctgctgtc	93480
35	ctcacctgcc	accatccact	cctctcacct	ctatccctac	ccacctctgg	cccacagact	93540
	cacataactg	ggctagtgc	cttcctctag	atacacctc	tttcccacag	aatggacacc	93600
40	cctagacagc	cctctgcctc	tgctccccac	ccctcccat	gtgacccccg	agaccccagc	93660
	ctgtctgatc	tccctgtgtg	atttctccct	tgcagtatga	agagcagcct	cagtgggaat	93720
	acaacctcta	catgtacatc	tattttgtca	ttttcatcat	ctttgggtct	ttcttcaccc	93780
45	tgaacctctt	tattggtgtc	atcattgaca	acttcaacca	acagaagaaa	aagatacgta	93840
	gagcaccagc	tccccactgg	gctgggtagg	gtggggccgg	gtgccagggg	attgaggggc	93900
50	cactcagggt	ccagggtccca	tctcaccttc	cctgttgggg	atggtcctct	tcttgctcct	93960
	gctggaatga	ggtggggaga	agggtgtgtc	cagggatgta	acatgcctag	gcctgtaaga	94020
	acgtaagaag	gggctttggt	gggaggcccc	atgcctgccc	taatccacct	aagagatgag	94080
55	actcctggga	gaagctgggg	tgagagctgc	aactcttcac	ctggtccatg	atcagagggtc	94140
	atgggtaagg	cctgtgcaga	gggcctgggc	tcccagagct	tcatcagaga	ggctatgact	94200
60	gggttgtagg	caaaccaagt	gaacggagag	aacctgaagg	ctggttgagc	tgggaggaga	94260
	aaagggtagg	ggggtggata	ctggatttgc	aggtcataaa	gccagagaga	tctcaagggtg	94320
	aaaagggaca	gggcccctgg	ataaatagat	ttggggaaga	atctgtggtg	cagaataggg	94380
65	acatatatttg	tccaggagag	aaagccagga	ggtggtcaat	cctggcatcc	tcatcaagaa	94440
	ggcaagatcc	tggtgccctc	catgctgggg	cctctgagaa	ccccagaatg	aggttggtgc	94500

ES 2 374 244 A1

	cttctctttg	cacttagggg	gccaggacat	cttcatgaca	gaggagcaga	agaagtacta	94560
	caatgccatg	aagaagctgg	gctccaagaa	gccccagaag	cccatcccac	ggccccctggt	94620
5	gagccaggct	cctgggtttt	tgggagtggg	gaggatcttc	tgggggtccct	gggaagcttt	94680
	cgtgccacat	ggccagccat	cagagccgct	tcacagtctt	tcagcccagc	ctgagggggca	94740
	ctatcagatg	tctgatcatg	aagagagggtc	ccagcctcgt	agagataggg	aggaagggtat	94800
10	gataaggatg	tagcatccca	ggacactccc	caccacacag	aaccctctgt	acctgagcaa	94860
	atctcctcct	tcccctcaag	gatgcaggct	ttccccagga	aaagcagtgc	agccttcaca	94920
15	gccccacccc	acccactca	cagcctcatc	cttggaaacc	cagaacagtc	agggagccgg	94980
	attcctgagt	cacctgggtg	ggagagccaa	gagctctgga	gagcgggggtc	ctctccaaga	95040
	ctgactccct	tggcccaatc	aagccattat	ccaaaaaatt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	95100
20	gtgtgtgtgt	gtgttattta	taatcttttc	caagtgggag	aacagaagaa	aaaaaaaaaa	95160
	aaaaaaaaata	tatatatata	tatatatata	tatatatata	tatatatata	tatatataaat	95220
25	cttatttctt	tccccaaata	atctgggctg	atttacaatt	aaagacacat	acaaatatgg	95280
	ttagtagaat	aaataaaata	aattccataa	aaaagtggag	aaaatatatt	aatctaagca	95340
	ctgacataat	tactaagggt	gaagttttaa	tttgcccttg	agccttcaga	ctgtgggaac	95400
30	taaaagggaa	gcacaatgaa	cagtgtgcta	aggatgctca	gggcagggaac	aatctctccc	95460
	tgaagatcca	tcattggaag	cctcatggaa	gatggagctc	tggggatggg	ccttgaagcc	95520
35	caggaagcat	ttcagcagga	cagccagtgg	ctttagcctc	caggactttt	tcctctgcac	95580
	tctctgtggc	agtgttgtag	gggctttggg	ctcactagag	ggtagagtgg	gaggggtgggt	95640
	ggctctgggat	gagaggcagc	aacaggcatt	tgccagcctc	cccaagggcc	ctgctgagca	95700
40	ctttccattt	gcctctcctt	tcagaacaag	taccagggct	tcataattcga	cattgtgacc	95760
	aagcaggcct	ttgacgtcac	catcatgttt	ctgatctgct	tgaatatggg	gaccatgatg	95820
45	gtggagacag	atgaccaaag	tcctgagaaa	atcaacatct	tggccaagat	caacctgctc	95880
	tttgtggcca	tcttcacagg	cgagtgtatt	gtcaagctgg	ctgccctgcg	ccactactac	95940
	ttcaccaaca	gctggaatat	cttcgacttc	gtggttgtca	tcctctccat	cgtgggtggg	96000
50	tatacaagtc	agctggacgg	agaagccctc	cccagccagg	cctctcctcc	agccccctgg	96060
	tctctgctga	atgccatgta	caaccctagc	ttctttcata	atTTTTTTTca	gtgcatttct	96120
55	cacccccctt	ctccccctac	acatacacgc	acacacacct	ctccagagag	aacttatctg	96180
	gaaggcccca	cttggggcca	ggagaccaat	ctggcagagg	accagcact	tgctcctggc	96240
	cccaccctcc	agaggaactg	ggaacacagt	tctctaactg	cttagagagc	ttcaaggatg	96300
60	agtctgggaa	tgggagtggg	tgctgtggag	gctaattctg	cctgcactta	ggttgaagga	96360
	gaaggaagct	caggatgaga	tgggtcccca	gggatggggg	atagggtggc	ctccagagta	96420
	gaaattatcc	ctgaagatgg	aaaattctgg	agctaaccgc	caagggtgtat	gccagactcc	96480
65	ttcagacatc	acctgcctca	tgcaattcac	ccagtcaatt	cagcaccaaaa	ggagggagat	96540
	tgtgcagcta	gggagaagca	gagacccaat	cctgacccat	gtctgtttga	cctcggagcc	96600

ES 2 374 244 A1

	cagatctttt	ttttatataa	cagctttact	gagacataat	tcacatacca	taaaattcac	96660
5	ggttaacttt	aaagtcactt	taaagtatac	aattcagtgt	tttttaatat	atgcacagag	96720
	ctttgcaacc	atcaccacta	tctaatttta	gaatatattc	ctttcccaa	aggaaactct	96780
	acccatttaa	tagtcaatcc	ccattcattt	cccctctccc	tcaccctga	aaaccactta	96840
10	tctaaagttt	tgagggacca	ccaaactgtt	tttcaatatg	gctgcacctt	tttacattct	96900
	cgctgtcaat	gtatgaggat	tccaattatt	ttgccctcac	caacacttgt	tattgcctgc	96960
	attcttttta	taggagccct	cctagtgagt	atgaagtgat	atctcactga	ggttttgggt	97020
15	tgcaaaagca	aatgactgat	gactaacgat	gcaggacatc	tttccatgtg	catgttggtc	97080
	atttatatat	cttccttgga	gaaatctcta	ttcagatcct	tagctcattt	ttaattgggt	97140
20	tattttctctt	tttcttggtg	agttgtaaga	gttctttaca	tattctggat	catagtctct	97200
	tatcagatat	atgatttaaa	aatattttct	cctagtctgt	gagttttttc	atttcctagt	97260
	gggtgtccatt	aaagcacaaa	agttttacat	gttaatgaag	tccagtttac	ttatatTTTT	97320
25	tctttttgtca	cttggtgctcg	gagcccaaac	tctttaactc	tacccccaag	gggctctgcc	97380
	ttgcggtgac	tgtgactttc	atctttctgc	catatacaac	ctctgcctct	ggtaaagtga	97440
30	aaggataatg	caggggctaa	ggcaggcact	gctgtggcta	tagtgacggg	aagatggaag	97500
	cacaaagtag	ggtcaggaat	ctctgggggg	tctcaagcag	gatgaggggtg	agagcgtgcc	97560
	ttatgggact	ggagaggagt	tttagagaat	gcaggatgtc	agcagcagga	atggaaccat	97620
35	tgagggacag	tctcagaggc	tttggaaggt	tcagcatgta	ctttgggatc	tctcctggcc	97680
	cgctgttttg	gcggtaccag	agaggaggag	tgggttaagag	atcaacttgg	agcccgaacg	97740
40	tctgagtcaa	atcccagctt	ctcactcact	aggtggcaac	ttgggtaagt	tacctcacct	97800
	ctgtttcctc	ttctggaaga	taaggatgat	ggcatctgct	cacttcctag	gacaatggga	97860
	aggactaaat	gaaatgatgg	ctataaagtg	ctcggcccat	tgccccagtg	atcgtaaaca	97920
45	ctggacccat	gtcagtcagt	gacattatta	tataaggagt	ctggaaaggg	cacttgggcc	97980
	atataagaca	agtttatttc	actctttatt	ccatgattta	tatccatgcc	ccttaaaact	98040
	ccaaaccag	gtagtcacag	gagaccag	ggcagtgcg	ccctcaaagg	aggcagagtt	98100
50	aggagagcga	taagaaccat	cacagagaag	ctgagagaag	acactggcca	tggcgtggca	98160
	tcagggagca	ctgatttctg	ggccagtgtt	tcatgccctt	cgatgggcac	ataaatcatc	98220
55	tgggcttctt	aagatgcaat	gggctgggg	ggagctgaga	ttctgcattt	ctgataagca	98280
	cctaggagat	cccaaggctg	ctggtcctca	aaccacactt	tgaatagcaa	ggagctaaaa	98340
	gacctgagtt	ctggcccaag	ctgggtgggc	aagatactaa	gcagatcccc	tctggcctga	98400
60	gaaccaaga	tgtagaagat	gggcctagga	cagctctatt	gtgtaggtac	acactgaaga	98460
	ttaaggaatg	agggggctga	gaaggaaccc	tgcaaaggac	ccatttttct	gggtcacaga	98520
65	tgcagacatg	gagactcaaa	cagacaggag	caggcagagt	cctagcatgc	ccagtggacg	98580
	caatcctgga	agggccgcct	ctccttggct	ccttgccata	tagagacccc	ccccccaccg	98640

ES 2 374 244 A1

	ccaacccctg	cacagtgatg	ctggctggaa	gacagaggtg	ccaccagtag	ccacagtctc	98700
	tgttgtttcc	cacaggcact	gtgctctcgg	acatcatcca	gaagtacttc	ttctccccga	98760
5	cgctctttccg	agtcatccgc	ctggccccga	taggccgcat	cctcagactg	atccgagggg	98820
	ccaaggggat	ccgcacgctg	ctctttgccc	tcatgatgtc	cctgcctgcc	ctcttcaaca	98880
10	tcgggctgct	gctctttcctc	gtcatgttca	tctactccat	ctttggcatg	gccaacttcg	98940
	cttatgtcaa	gtgggaggct	ggcatcgacg	acatgttcaa	cttccagacc	ttcgccaaca	99000
	gcatgctgtg	cctctttccag	atcaccacgt	cggccggctg	ggatggcctc	ctcagcccca	99060
15	tcctcaacac	tggggccgcc	tactgcgacc	ccactctgcc	caacagcaat	ggctctcggg	99120
	gggactgctg	gagcccagcc	gtgggcatcc	tcttcttcac	cacctacatc	atcatctcct	99180
	tcctcatcgt	ggtcaacatg	tacattgcca	tcctcctgga	gaacttcagc	gtggccacgg	99240
20	aggagagcac	cgagcccctg	agtgaggacg	acttcgatat	gttctatgag	atctgggaga	99300
	aatttgaccc	agaggccact	cagtttattg	agtattcggg	cctgtctgac	tttgccgatg	99360
25	ccctgtctga	gccactccgt	atcgccaagc	ccaaccagat	aagcctcatc	aacatggacc	99420
	tgcccatggt	gagtggggac	cgcattccatt	gcatggacat	tctctttgcc	ttcaccaaaa	99480
	gggtcctggg	ggagtctggg	gagatggacg	ccctgaagat	ccagatggag	gagaagttca	99540
30	tggcagccaa	cccatccaag	atctcctacg	agcccatcac	caccacactc	cggcgcaagc	99600
	acgaagaggt	gtcggccatg	gttatccaga	gagccttccg	caggcacctg	ctgcaacgct	99660
35	ctttgaagca	tgccctcctc	ctcttccgtc	agcaggcggg	cagcggcctc	tccgaagagg	99720
	atgcccctga	gcgagagggc	ctcatcgctt	acgtgatgag	tgagaacttc	tcccgacccc	99780
	ttggcccacc	ctccagctcc	tccatctcct	ccacttcctt	cccaccctcc	tatgacagtg	99840
40	tcactagagc	caccagcgat	aacctccagg	tgcggggggc	tgactacagc	cacagtgaag	99900
	atctcgccga	cttccccctt	tctccggaca	gggaccgtga	gtccatcgtg	tgagcctcgg	99960
45	cctggctggc	caggacacac	tgaaaagcag	cctttttcac	catggcaaac	ctaaatgcag	100020
	tcagtcacaa	accagcctgg	ggccttcctg	gctttgggag	taagaaatgg	gcctcagccc	100080
	cgcggatcaa	ccaggcagag	ttctgtggcg	ccgcgtggac	agccggagca	gttggcctgt	100140
50	gcttgagggc	ctcagataga	cctgtgacct	ggtctgggtc	ggcaatgccc	tgcggtctctg	100200
	gaaagcaact	tcatcccagc	tgctgaggcg	aaatataaaa	ctgagactgt	atatgtttgtg	100260
55	aatgggcttt	cataaattta	ttatatattg	tattttttta	cttgagcaaa	gaactaagga	100320
	tttttccatg	gacatgggca	gcaattcacg	ctgtctcttc	ttaaccctga	acaagagtgt	100380
	ctatggagca	gccggaagtc	tgttctcaaa	gcagaagtgg	aatccagtgt	ggctcccaca	100440
60	ggtcttctact	gcccaggggt	cgaatggggg	ccccctccca	cttgacctga	gatgctggga	100500
	gggctgaacc	cccatcaca	caagcacaca	cacacagtcc	tcacacacgg	aggccagaca	100560
	caggccgtgg	gacccaggct	cccagcctaa	gggagacagg	cctttccctg	ccggcccccc	100620
65	aaggatgggg	ttcttgtcca	cggggctcac	tctggccccc	tattgtctcc	aagggtcccat	100680
	tttccccctg	tgtttttcacg	caggtcatat	tgtcagtcct	acaaaaataa	aaggcttcca	100740

ES 2 374 244 A1

	gaggagagtg	gcctgggtcc	cagggctggc	cctaggcact	gatagttgcc	ttttcttccc	100800
	ctcctgtaag	agtattaaca	aaaccaaagg	acacaagggg	gcaagcccca	ttcacggcct	100860
5	ggcatgcagc	ttgtccttgc	tcctggaacc	tggcaggccc	tgcccagcca	gccatcgga	100920
	gagagggctg	agccatgggg	gtttggggct	aagaagttca	ccagccctga	gccatggcgg	100980
	cccctcagcc	tgctgaaga	gaggaaactg	gcgatctccc	agggtctctt	ggaccatacg	101040
10	cggaggagtt	ttctgtgtgg	tctccagctc	ctctccagac	acagagacat	gggagtgggg	101100
	agcggagctt	ggccctgcgc	cctgtgcagg	gaaagggatg	gtcaggccca	gttctcgtgc	101160
15	ccttagaggg	gaatgaacca	tggcaccttt	gagagagggg	gcactgtggt	caggcccagc	101220
	ctctctgggt	cagcccggga	tcctgatggc	accacacag	aggacctctt	tggggcaaga	101280
	tccaggtggt	cccataggtc	ttgtgaaaag	gctttttcag	ggaaaaatat	tttactagtc	101340
20	caatcacccc	caggacctct	tcagctgctg	acaatcctat	ttagcatatg	caaatctttt	101400
	aacatagaga	actgtcaccc	tgaggtaaca	gggtcaactg	gcgaagcctg	agcaggcagg	101460
25	ggcttggtg	ccccattcca	gctctcccat	ggagcccctc	caccgggcgc	atgcctccca	101520
	ggccacctca	gtctcacctg	ccggctctgg	gctggctgct	cctaacctac	ctcgccgagc	101580
	tgtcggaggg	ctggacattt	gtggcagtgc	tgaagggggc	attgccggcg	agtaaagtat	101640
30	tatgtttctt	cttgtcaccc	cagttccctt	ggtggcaacc	ccagacccaa	cccatgcccc	101700
	tgacagatct	agttctcttc	tcctgtgttc	cctttgagtc	cagtgtggga	cacggtttaa	101760
	ctgtcccagc	gacatttctc	caagtggaaa	tcctatTTTT	gtagatctcc	atgctttgct	101820
35	ctcaaggctt	ggagaggtat	gtgcccctcc	tgggtgctca	ccgcctgcta	cacaggcagg	101880
	aatgcggttg	ggaggcaggt	cgggctgcca	gcccagctgg	ccggaaggag	actgtggttt	101940
40	ttgtgtgtgt	ggacagcccc	ggagctttga	gacagggtgc	tggggctggc	tgcagacggt	102000
	gtggttgggg	gtgggaggtg	agctagacct	aacccttagc	ttttagcctg	gctgtcacct	102060
	ttttaatttc	cagaactgca	caatgaccag	caggagggaa	ggacagacat	caagtgccag	102120
45	atgttgtctg	aactaatcga	gcacttctca	ccaaacttca	tgtataaata	aaatacatat	102180
	ttttaaaaaca	aaccaataaa	tggcttacat	gacctggtct	aggctctgtc	cttgtgtcta	102240
50	gatttgacaa	gagtggtagc	agaggaccga	gggcctggga	gatggccttc	tcctgagcaa	102300
	gtctgggggaa	cttgctgaga	gagcataaca	ctgaccatca	taaccatggt	ttaagcgtac	102360
	aattctgtag	cagtaagcac	atgcacactg	tggtaccacc	atcaccaccg	tccatgtcaa	102420
55	gaacttttct	gtcagcccaa	attaccaccc	tgcaccattt	aaacactaac	tccccactcc	102480
	tgcttcccc	cagccccagg	gagctgccat	tctgtttttt	catccctaca	aatttgacta	102540
60	ctctaagtgc	cttatataag	tggaaatcata	caatatttga	caaattcaac	taccctaaat	102600
	gccttatata	agtggaatca	tataatattt	gacaaatttg	actaccctaa	gtgccttata	102660
	taagtggaa	catacaatat	ttgtcctctt	gtgactggct	tatttcactt	accataatgt	102720
65	cctcaaagtt	catccaggtc	acaacatatt	tccttccttt	ttaggaattt	ttttcaggat	102780
	tttcagaatt	ttttctta	ttttttcata	aatttttc			102817



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031205

②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.08.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20100010073 (JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG) 14.01.2010, todo el documento.	1-5,15,16,19
A	XIAOBIN LUO et al., "Regulation of human cardiac ion channel genes by microRNAs: theoretical perspective and pathophysiological implications" Cellular Physiology and Biochemistry (18 mayo 2010) vol 25: N° 6; páginas 571-586; DOI: 10.1159/000315076; todo el documento.	1-23
A	BLANCHE SCHOROEN et al., "MicroRNAs and beyond: the heart reveals its treasures" Hypertension (19 octubre 2009) vol. 54; páginas 1189-1194; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133942; ISSN 0194-911X (on line ISSN 1524-4563); todo el documento.	1-23
A	HEATHER S. DUFFY "The ever-shrinking world of cardiac ion channel remodeling: the role of microRNAs in heart disease" Heart Rhythm Society (2009) Vol. 6; N° 12; páginas 1810-1811; DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.021; ISSN 1547-5271; todo el documento.	1-23
A	STANLEY et al., "Ion-channel mRNA-expression profiling: insights into cardiac remodeling and arrhythmic substrates" Journal of Molecular and Cellular Cardiology (23 julio 2009) Vol. 48; páginas 96-105; DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.07.016; todo el documento.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
13.01.2012

Examinador
M. M. García Coca

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K48/00 (2006.01)**C07H21/02** (2006.01)**A61P9/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07H, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.01.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 6-23	SI
	Reivindicaciones 1-5	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 6-14, 17, 18, 20-23	SI
	Reivindicaciones 1-5, 15, 16, 19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2010/0010073 (JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG)	14.01.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención, según se recoge en las reivindicaciones 1-23, se refiere al uso del microRNA hsa-mir-219-5p, de los polinucleótidos modificados derivados de él, o de sus precursores, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, más concretamente, para el tratamiento del síndrome de QT largo tipo 3 y para el síndrome de Brugada (reiv. 1-14). Es también objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene el microRNA hsa-mir-219-5p, de los polinucleótidos modificados derivados de él, o de sus precursores (reiv. 15-18) y su uso para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de canalopatías arritmogénicas que se deben a alteraciones en los canales de sodio, más concretamente, para el tratamiento del síndrome de QT largo tipo 3 y para el síndrome de Brugada (reiv. 19-23).

1. Novedad (art. 6.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).

La SEQ ID NO: 1 está divulgada en diversos documentos, como por ejemplo el documento D01, donde la SEQ ID NO: 1 de la solicitud corresponde a la SEQ ID NO: 26 del documento D01. Este documento divulga el uso de microRNAs (miRNAs) para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de enfermedades cardíacas. En particular, se divulga el uso de dichos microRNAs para la elaboración de un medicamento tanto para el tratamiento como para el diagnóstico de este tipo de enfermedades (ver abstract, página 1 párrafos [0001] y [0002], página 2 párrafos [0028] y [0029] y reivindicaciones 1 y 2).

Por lo tanto, a la vista de lo divulgado en el documento D01, el objeto de la invención, tal y como se recoge en las reivindicaciones 1-5 carece de novedad en el sentido del art. 6.1 de la Ley 11/1986 de Patentes y por lo tanto, de actividad inventiva según se establece en el art. 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes.

2. Actividad Inventiva (art. 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).

El documento D01 divulga el uso de microRNAs (miRNAs) para el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de enfermedades cardíacas. En particular, se divulga el uso de dichos microRNAs para la elaboración de un medicamento tanto para el tratamiento como para el diagnóstico de este tipo de enfermedades (ver abstract, página 1 párrafos [0001] y [0002], página 2 párrafos [0028] y [0029] y reivindicaciones 1 y 2).

Para un experto en la materia resultaría obvio obtener una composición farmacéutica con el microRNA de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable para elaborar un medicamento.

Por lo tanto, a la vista de lo divulgado en el documento D01, el objeto de la invención, tal y como se recoge en las reivindicaciones 15, 16 y 19 carece de actividad inventiva según se establece en el art. 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes.