

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 379**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/029752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14153236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14767904 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2971142**

54 Título: **Composiciones y métodos para regular la expresión de Tau**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785177 P
24.02.2014 US 201461943931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2021

73 Titular/es:

IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US

72 Inventor/es:

RIGO, FRANK y
BENNETT, C., FRANK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 807 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para regular la expresión de Tau

5 ANTECEDENTES

1. campo

10 En la presente se divulgan composiciones y métodos relacionados con los campos de bioquímica de compuestos antisentido, biología molecular y medicina. Las realizaciones descritas en la presente se refieren a compuestos, composiciones y métodos para tratar, prevenir o mejorar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo tauopatías, enfermedad de Alzheimer, demencia fronto-temporal (FTD), FTDP-17, parálisis supranuclear progresiva (PSP), encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración ganglionar corticobasal (CBD), epilepsia y síndrome de Dravet inhibiendo la expresión de Tau o modulando el corte y empalme de Tau en una célula y/o un animal.

2. Descripción

20 La función principal de Tau es unirse y estabilizar los microtúbulos, que son componentes estructurales importantes del citoesqueleto involucrados en la mitosis, la citocinesis y el transporte vesicular. Tau se encuentra en múltiples tejidos, pero es particularmente abundante en los axones de las neuronas. En los humanos, hay seis isoformas de Tau que se generan mediante el corte y empalme alternativo de los exones 2, 3 y 10. El corte y empalme de los exones 2 y 3 en el extremo N-terminal de la proteína lleva a la inclusión de cero, uno o dos de 29 dominios ácidos de aminoácidos y se denomina 0N, 1N o 2N Tau respectivamente. La influencia de estos dominios sobre la función de Tau no está completamente clara, aunque puede desempeñar un papel en las interacciones con la membrana plasmática. La inclusión del exón 10 en el extremo C-terminal lleva a la inclusión del dominio de unión a microtúbulos codificado por el exón 10. Como hay 3 dominios de unión a microtúbulos en otras partes de Tau, esta isoforma de Tau (con el exón 10 incluido) se denomina 4R Tau, donde 'R' se refiere al número de repeticiones de dominios de unión a microtúbulos. Tau sin el exón 10 se denomina 3R Tau. Como más dominios de unión a microtúbulos (4R en comparación con 3R) aumenta la unión a los microtúbulos, 4R Tau presumiblemente aumenta significativamente la unión y el ensamblaje de los microtúbulos. La proporción de 3R/4R Tau está regulada por el desarrollo, con los tejidos fetales expresando exclusivamente 3R Tau y tejidos humanos adultos expresando niveles aproximadamente iguales de 3R/4R Tau. Las desviaciones de la proporción normal de 3R/4R de Tau son características de las tauopatías de FTD neurodegenerativas. No se sabe cómo cambiar la proporción 3R/4R de Tau en una etapa posterior en el animal adulto afectará la patogénesis de Tau.

40 La fosforilación dirigida por serina-treonina regula la capacidad de unión a microtúbulos de Tau. La hiperfosforilación promueve el desprendimiento de Tau de los microtúbulos. Se han descrito otras modificaciones postraduccionales de Tau; Sin embargo, la importancia de estas no está clara. La fosforilación de Tau también está regulada en el desarrollo con una fosforilación más alta en los tejidos fetales y una fosforilación mucho más baja en el adulto. Una característica de los trastornos neurodegenerativos la fosforilación de Tau aumentada aberrantemente.

45 La red de microtúbulos está implicada en muchos procesos importantes dentro de la célula, incluyendo la integridad estructural necesaria para mantener la morfología de las células y manejar la maquinaria de transporte. Como la unión de Tau a los microtúbulos estabiliza los microtúbulos, es probable que Tau sea un mediador clave de algunos de estos procesos y la alteración de Tau normal en enfermedades neurodegenerativas puede alterar algunos de estos procesos celulares clave.

50 Uno de los primeros indicadores de que Tau puede ser importante en los síndromes neurodegenerativos fue el reconocimiento de que Tau es un componente clave de las inclusiones neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. De hecho, las inclusiones neurofibrilares son agregados de proteína Tau hiperfosforilada. Junto con las placas que contienen beta amiloide, las inclusiones neurofibrilares son una característica distintiva de la enfermedad de Alzheimer y se correlacionan significativamente con el deterioro cognitivo. El 95% de las acumulaciones de Tau en la AD se encuentran en procesos neuronales y se denomina distrofia neurítica. El proceso(s) mediante el cual esta proteína asociada a los microtúbulos se desacopla de los microtúbulos y forma acumulaciones de proteínas, y como se relaciona esto con la toxicidad neuronal no es bien conocida.

60 Las inclusiones neuronales de Tau son una característica patológica no solo de la enfermedad de Alzheimer, sino también de un subconjunto de la demencia frontotemporal (FTD), PSP y CBD. El vínculo entre Tau y la neurodegeneración se solidificó por el descubrimiento de que las mutaciones en el gen Tau provocan un subconjunto de FTD. Estos datos genéticos también han resaltado la importancia de la proporción 3R:4R de Tau. Muchas de las mutaciones de Tau que provocan FTD llevan a un cambio en el corte y empalme de Tau que lleva a la inclusión preferencial de exón 10 y, por tanto, a un aumento de 4R Tau. Los niveles generales de Tau son normales. Se desconoce si el cambio de isoforma de Tau o el cambio de aminoácidos o ambos provocan

neurodegeneración. Los datos recientes sugieren que la PSP también puede estar asociada con una proporción de 4R:3R Tau aumentada y, por lo tanto, puede ser susceptible de una estrategia de corte y empalme similar.

Para ayudar a comprender la influencia de las proporciones de Tau sobre la neurodegeneración, se ha generado un modelo de ratón basado en una de las mutaciones de Tau de corte y empalme (N279K) usando un minigen que incluye el promotor de Tau y las secuencias intrónicas flanqueantes del exón 10. Como en humanos, estos ratones demuestran niveles aumentados de 4R Tau en comparación con los transgénicos que expresan WT Tau y desarrollan anomalías conductuales y motoras, así como acumulaciones de Tau agregado en el cerebro y la médula espinal.

La proteína "Tau" se ha asociado con múltiples enfermedades del cerebro, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración ganglionar corticobasal, demencia pugilística, parkinsonismo vinculado al cromosoma, enfermedad de Lytico-Bodig, demencia predominante de enredos, glioglioma, gliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, enfermedad de grano argirófilo, degeneración corticobasal o degeneración lobular frontotemporal y otros. Los trastornos asociados con Tau, como la AD, son la causa más común de demencia en los ancianos. La AD afecta a aproximadamente 15 millones de personas en todo el mundo y al 40% de la población mayor de 85 años. La AD se caracteriza por dos características patológicas distintivas: inclusiones neurofibrilares de Tau (NFT) y placas amiloide- β (A β).

En los trastornos convulsivos, la actividad eléctrica del cerebro se altera periódicamente, lo que da como resultado cierto grado de disfunción cerebral temporal. La función cerebral normal requiere una descarga ordenada, organizada y coordinada de los impulsos eléctricos. Los impulsos eléctricos permiten que el cerebro se comunique con la médula espinal, los nervios y los músculos, así como dentro de sí mismo. Cuando se altera la actividad eléctrica del cerebro pueden producirse convulsiones. Hay dos tipos básicos de convulsiones; epilépticas y no epilépticas. Las convulsiones epilépticas no tienen una causa o desencadenante aparente y se producen repetidamente. Las convulsiones no epilépticas son desencadenadas o provocadas por un trastorno u otra afección que irrita el cerebro. Ciertos trastornos mentales pueden provocar síntomas de convulsiones conocidos como convulsiones no epilépticas psicógenas.

Se sabe que la enfermedad de Alzheimer (AD) es un factor de riesgo clínico para convulsiones de inicio tardío. Múltiples modelos de ratón de AD recapitulan esta susceptibilidad a las convulsiones aumentada. En los últimos 5 años, se han estudiado muchos de estos modelos de AD en la configuración de inactivación génica de tau de ratón (tau^{-/-}). La susceptibilidad a las convulsiones aumentada se mejoró en estas líneas de inactivación génica de tau que depositan amiloide. Además, tau^{-/-} solo parece ser interesante para proteger contra las convulsiones inducidas químicamente.

Los anticonvulsivos representan el régimen de tratamiento común para las convulsiones. Sin embargo, los anticonvulsivos son ineficaces en un porcentaje significativo de personas con un trastorno convulsivo y, para estos individuos, la cirugía es la única opción. En medio de la falta de tratamientos disponibles para trastornos convulsivos y enfermedades neurodegenerativas, ciertas realizaciones divulgan métodos para tratar, prevenir o mejorar un trastorno convulsivo y enfermedades neurodegenerativas inhibiendo la expresión de Tau o modulando el corte y empalme de Tau en un animal.

Peacy et al. se refiere a moléculas antisentido bipartitas para modular el corte y empalme alternativo de tau.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 15 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende una región complementaria que comprende por lo menos 15 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las nucleobases 121708 a 122044 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende por lo menos 10 nucleósidos modificados contiguos que comprenden una fracción de azúcar modificado, en donde la fracción de azúcar modificado es 2'-MOE, y en donde el compuesto es capaz de reducir la expresión de la isoforma 4R de ARN o proteína de Tau.

La invención también proporciona un compuesto antisentido conjugado que comprende un compuesto de la invención.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

La invención también proporciona un compuesto, o una composición del mismo, o un compuesto

antisentido conjugado de la invención, para su uso en un método para reducir o mejorar uno o más síntomas asociados con un trastorno asociado con tau.

La invención también proporciona un oligonucleótido modificado de cadena sencilla que consiste de 18 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 140, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-sustituida y cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico de fosforotioato o un enlace internucleosídico de fosfodiéster, en donde el oligonucleótido es capaz de reducir la expresión de la isoforma 4R de ARN o proteína de Tau.

10 SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

En la presente se divulgan métodos para modular el corte y empalme de ARNm de Tau en células, tejidos y animales. En la presente también se divulgan métodos para modular el producto de la expresión de un ARNm de Tau en células, tejidos y animales.

En ciertas realizaciones, la modulación puede producirse en una célula o tejido. En ciertas realizaciones, la célula o tejido está en un animal. En ciertas realizaciones, el animal es humano. En ciertas realizaciones, se reducen los niveles de ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, se reducen los niveles de proteína Tau. En ciertas realizaciones, se modula el corte y empalme del ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, se modula el producto de expresión de un ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, se promueve la exclusión del exón 10 de Tau. En ciertas realizaciones, se reduce la expresión de la isoforma 4R del ARN o proteína de Tau. En ciertas realizaciones, se incrementa la expresión de la isoforma 3R de ARN o proteína de Tau. En ciertas realizaciones, se reduce la Tau hiperfosforilada. Dicha reducción y modulación pueden producirse de una manera dependiente del tiempo o de una manera dependiente de la dosis.

Varias realizaciones están dirigidas a métodos para reducir o disminuir uno o más síntomas de un trastorno asociado con tau. En ciertas realizaciones, el síntoma es una convulsión. En ciertas realizaciones, el trastorno asociado con tau o el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración ganglionar corticobasal, demencia pugilística, parkinsonismo vinculado al cromosoma, enfermedad de Lytico-Bodig, demencia predominante de enredos, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal o degeneración lobular frontotemporal. Ciertas realizaciones están dirigidas a un método para disminuir las convulsiones en un sujeto con una proporción alta de las isoformas de tau 4R:3R. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden administrar un agente antisentido al sujeto, en donde el agente disminuye la expresión de tau o disminuye la proporción de tau 4R:3R en el sistema nervioso central del sujeto.

También se divulgan métodos útiles para prevenir, tratar y mejorar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con Tau. En ciertas realizaciones, tales enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con Tau son enfermedades neurodegenerativas. En ciertas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es cualquiera de enfermedad de Alzheimer, demencia fronto-temporal (FTD), FTDP-17, parálisis supranuclear progresiva, encefalopatía traumática crónica, epilepsia o síndrome de Dravet. En ciertas realizaciones, se mejoran, previenen o retrasan (la progresión se ralentiza) uno o más síntomas de una enfermedad neurodegenerativa. En ciertas realizaciones, el síntoma es pérdida de memoria, ansiedad o pérdida de la función motora. En ciertas realizaciones, se mejora la función neurodegenerativa. En ciertas realizaciones, se reducen las inclusiones neurofibrilares.

Tales enfermedades, trastornos y afecciones pueden tener uno o más factores de riesgo, causas o resultados en común. Ciertos factores de riesgo y causas para el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa incluyen predisposición genética y edad avanzada.

En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento incluyen administrar un compuesto antisentido de Tau a un individuo con necesidad de ello. El compuesto antisentido puede inhibir la expresión de Tau o modular el corte y empalme de Tau. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido de cadena sencilla. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de cadena sencilla es complementario a un ácido nucleico de Tau.

La presente solicitud divulga compuestos que comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son complementarios a un transcrito de Tau. En ciertas de tales realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios a una objetivo del transcrito de Tau que comprende el exón 10. En ciertas de tales realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios a una región objetivo del transcrito de Tau que comprende un intrón adyacente al exón 10. En ciertas de tales realizaciones, oligonucleótidos son complementarios a una región objetivo del transcrito de Tau que comprende un intrón adyacente al exón 10 y en sentido descendente del exón 10. En ciertas de tales realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios a una región objetivo del transcrito de Tau que comprende un intrón adyacente al exón 10 y en sentido ascendente del exón 10. En ciertas realizaciones, el transcrito de Tau comprende un silenciador de corte y empalme exónico para el exón 10. En ciertas realizaciones,

los oligonucleótidos inhiben la inclusión del exón 10. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos promueven la omisión del exón 10. En ciertas de tales realizaciones, se aumenta el ARNm de 3R Tau. En ciertas de tales realizaciones, se disminuye el ARNm de Tau con ARNm de exón 10. En ciertas realizaciones, se disminuye la isoforma 4R de la proteína Tau. En ciertas realizaciones, se aumenta la isoforma 3R de la proteína Tau.

En ciertas realizaciones, que incluyen, pero no están limitadas a, cualquiera de las realizaciones numeradas anteriormente, el transcrito de Tau está en un humano. En ciertas realizaciones, que incluyen, pero no están limitadas a, cualquiera de las realizaciones numeradas anteriormente, el transcrito de Tau está en un ratón.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** representa una representación gráfica de las isoformas de Tau. Las isoformas pueden diferir entre sí en el número de dominios de unión a la tubulina (tres o cuatro repeticiones localizadas en la mitad C-terminal de la proteína) y son referidas como isoformas 3R o 4R de Tau, respectivamente. También pueden diferir en la presencia o ausencia de uno cualquiera o dos insertos altamente ácidos de 29 aminoácidos de longitud en la porción N-terminal de la proteína (el dominio de proyección). Entre el dominio de proyección y el dominio de unión a microtúbulos se encuentra una región rica en prolina básica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura usada en relación con, y los procedimientos y técnicas de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas en la presente son los bien conocidos y usados comúnmente en la técnica. Pueden usarse técnicas estándar para la síntesis química y el análisis químico. Ciertas de tales técnicas y procedimientos pueden encontrarse, por ejemplo, en "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" editado por Sangvi y Cook, American Chemical Society, Washington DC, 1994; "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21ª edición, 2005; y "Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications" editado por Stanley T. Crooke, CRC Press, Boca Raton, Florida; y Sambrook et al., "Molecular Cloning, A Laboratory Manual", 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Como se usa en la presente, "nucleósido" significa un compuesto que comprende una fracción de nucleobase y una fracción de azúcar. Los nucleósidos incluyen, pero no están limitados a, nucleósidos de origen natural (como se encuentran en el ADN y el ARN) y nucleósidos modificados. Los nucleósidos pueden estar enlazados a una fracción de fosfato.

Como se usa en la presente, "modificación química" significa una diferencia química en un compuesto cuando se compara con una contrapartida natural. En referencia a un oligonucleótido, la modificación química no incluye diferencias solo en la secuencia de nucleobases. Las modificaciones químicas de los oligonucleótidos incluyen modificaciones de nucleósidos (incluidas modificaciones de fracciones de azúcar y modificaciones de nucleobases) y modificaciones de enlaces internucleosídicos.

Como se usa en la presente, "furanosilo" significa una estructura que comprende un anillo de 5 miembros que comprende cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar de origen natural" significa un ribofuranosilo como se encuentra en el ARN de origen natural o un desoxirribofuranosilo como se encuentra en el ADN de origen natural.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar" significa una fracción de azúcar de origen natural o una fracción de azúcar modificado de un nucleósido.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar modificado" significa una fracción de azúcar sustituido, una fracción de azúcar bicíclico o tricíclico, o un sustituto de azúcar.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar sustituido" significa un furanosilo que comprende por lo menos un grupo sustituyente que difiere del de una fracción de azúcar natural. Las fracciones de azúcar sustituido incluyen, pero no están limitadas a furanosilos que comprenden sustituyentes en la posición 2', la posición 3', la posición 5' y/o la posición 4'.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar 2'-sustituido" significa un furanosilo que comprende un sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH. A menos que se indique lo contrario, una fracción de azúcar 2'-sustituido no es una fracción de azúcar bicíclico (es decir, el sustituyente 2' de una fracción de azúcar 2'-sustituido no forma un puente a otro átomo del anillo de furanosilo).

Como se usa en la presente, "MOE" significa $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Como se usa en la presente, "fracción de azúcar bicíclico" significa una fracción de azúcar modificado que comprende un anillo de 4 a 7 miembros (incluyendo pero no limitado a un furanosilo) que comprende un puente que conecta dos átomos del anillo de 4 a 7 miembros para formar un segundo anillo, dando como resultado una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un anillo de azúcar. En ciertas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un furanosilo. En ciertas de tales realizaciones, el puente conecta el carbono 2' y el carbono 4' del furanosilo.

5 Como se usa en la presente, el término "sustituto de azúcar" significa una estructura que no comprende un furanosilo y que es capaz de reemplazar la fracción de azúcar de origen natural de un nucleósido, de tal manera que el nucleósido resultante es capaz de (1) incorporación en un oligonucleótido y (2) hibridación a un nucleósido complementario. Tales estructuras incluyen anillos que comprenden un número diferente de átomos que el furanosilo (por ejemplo, anillos de 4, 6 o 7 miembros); reemplazo del oxígeno de un furanosilo con un átomo que no es de oxígeno (por ejemplo, carbono, azufre o nitrógeno); o tanto un cambio en el número de átomos como un reemplazo del oxígeno. Tales estructuras también pueden comprender sustituciones correspondientes a las descritas para fracciones de azúcar sustituido (por ejemplo, sustitutos de azúcar carbocíclico bicíclico de 6 miembros que opcionalmente comprenden sustituyentes adicionales). Los sustitutos del azúcar también incluyen reemplazos de azúcar más complejos (por ejemplo, los sistemas sin anillo del ácido nucleico peptídico). Los sustitutos de azúcar incluyen, sin limitación, morfolino, morfolinos modificados, ciclohexenilos y ciclohexitoles.

10 Como se usa en la presente, "nucleótido" significa un nucleósido que comprende además un grupo de enlace fosfato. Como se usa en la presente, los "nucleósidos enlazados" pueden estar enlazados o no por enlaces de fosfato y, por lo tanto, incluyen, pero no están limitados a, "nucleótidos enlazados". Como se usa en la presente, los "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no hay nucleósidos adicionales presentes entre los que están enlazados).

15 Como se usa en la presente, "nucleobase" significa un grupo de átomos que pueden enlazarse a una fracción de azúcar para crear un nucleósido que es capaz de incorporarse a un oligonucleótido, y en donde el grupo de átomos es capaz de unirse con una nucleobase complementaria de origen natural de otro oligonucleótido o ácido nucleico. Las nucleobases pueden ser de origen natural o pueden modificarse.

20 Como se usa en la presente, "base heterocíclica" o "nucleobase heterocíclica" significa una nucleobase que comprende una estructura heterocíclica.

25 Como se usan en la presente, los términos "nucleobase no modificada" o "nucleobase de origen natural" significan las nucleobases heterocíclicas de origen natural de ARN o ADN: las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) (incluyendo 5-metil C) y uracilo (U).

Como se usa en la presente, "nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase que no es una nucleobase de origen natural.

30 Como se usa en la presente, "nucleósido modificado" significa un nucleósido que comprende por lo menos una modificación química en comparación con los nucleósidos de ARN o ADN de origen natural. Los nucleósidos modificados comprenden una fracción de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

Como se usa en la presente, "nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclico.

35 Como se usa en la presente, "nucleósido restringido con etilo" o "cEt" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

Como se usa en la presente, "nucleósido de ácido nucleico bloqueado" o "LNA" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH₂-O-2'.

40 Como se usa en la presente, "nucleósido 2'-sustituido" significa un nucleósido que comprende un sustituyente en la posición 2' distinto de H u OH. A menos que se indique lo contrario, un nucleósido 2'-sustituido no es un nucleósido bicíclico.

Como se usa en la presente, "2'-desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-H furanosilo como se encuentra en los desoxirribonucleósidos (ADN) de origen natural. En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (por ejemplo, uracilo).

45 Como se usa en la presente, "oligonucleótido" significa un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos no modificados (ARN) y/o desoxirribonucleósidos no modificados (ADN) y/o uno o más nucleósidos modificados.

Como se usa en la presente, "oligonucleósido" significa un oligonucleótido en el que ninguno de los enlaces internucleosídicos contiene un átomo de fósforo. Como se usa en la presente, los oligonucleótidos incluyen oligonucleósidos.

50 Como se usa en la presente, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende por lo menos un nucleósido modificado y/o por lo menos un enlace internucleosídico modificado.

Como se usa en la presente, "enlace internucleosídico" significa un enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido.

55 Como se usa en la presente, "enlace internucleosídico de origen natural" significa un enlace fosfodiéster 3' a 5'.

Como se usa en la presente, "enlace internucleosídico modificado" significa cualquier enlace internucleosídico distinto de un enlace internucleosídico de origen natural.

60 Como se usa en la presente, "compuesto oligomérico" significa una estructura polimérica que comprende dos o más subestructuras. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende uno o más grupos conjugados y/o grupos terminales. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico consiste de un oligonucleótido.

Como se usa en la presente, "grupo terminal" significa uno o más átomos unidos a uno, o ambos del extremo 3' o el extremo 5' de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, un grupo terminal es un grupo conjugado.

65 En ciertas realizaciones, un grupo terminal comprende uno o más nucleósidos del grupo terminal.

5 Como se usa en la presente, "conjugado" significa un átomo o grupo de átomos unidos a un oligonucleótido o compuesto oligomérico. En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del compuesto al que están unidos incluyendo, pero no limitadas a, propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, de unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y/o depuración.

Como se usa en la presente, "grupo de enlace conjugado" significa cualquier átomo o grupo de átomos usado para unir un conjugado a un oligonucleótido o compuesto oligomérico.

10 Como se usa en la presente, "compuesto antisentido" significa un compuesto que comprende o que consiste de un oligonucleótido por lo menos una parte del cual es complementario a un ácido nucleico objetivo con el que es capaz de hibridar, dando como resultado por lo menos una actividad antisentido.

Como se usa en la presente, "actividad antisentido" significa cualquier cambio detectable y/o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico objetivo.

15 Como se usa en la presente, "detectar" o "medir" significa que se realiza una prueba o ensayo para detectar o medir. Tal detección y/o medición puede resultar en un valor de cero. Por lo tanto, si una prueba de detección o medición resulta en un descubrimiento de ausencia de actividad (actividad de cero) se ha realizado, no obstante, el paso de detectar o medir la actividad.

Como se usa en la presente, "actividad detectable y/o medible" significa una actividad estadísticamente significativa que no es cero.

20 Como se usa en la presente, "esencialmente sin cambios" significa poco o ningún cambio en un parámetro particular, particularmente con respecto a otro parámetro que cambia mucho más. En ciertas realizaciones, un parámetro esencialmente no cambia cuando cambia menos del 5%. En ciertas realizaciones, un parámetro esencialmente no cambia si cambia menos de dos veces mientras que otro parámetro cambia por lo menos diez veces. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una actividad antisentido es un cambio en la cantidad de un ácido nucleico objetivo. En ciertas de tales realizaciones, la cantidad de un ácido nucleico no objetivo esencialmente no cambia si cambia mucho menos que lo que lo hace el ácido nucleico objetivo, pero el cambio no necesita ser cero.

25 Como se usa en la presente, "expresión" significa el proceso por el cual un gen finalmente da como resultado una proteína. La expresión incluye, pero no está limitada a, transcripción, modificación postranscripcional (por ejemplo, corte y empalme, poliadenilación, adición de tapa 5') y traducción.

30 Como se usa en la presente, "ácido nucleico objetivo" significa una molécula de ácido nucleico con la que hibrida un compuesto antisentido.

Como se usa en la presente, "ARNm" significa una molécula de ARN que codifica una proteína.

Como se usa en la presente, "pre-ARNm" significa un transcrito de ARN que no se ha procesado completamente en ARNm. El pre-RNA incluye uno o más intrones.

35 Como se usa en la presente, "transcrito" significa una molécula de ARN transcrita a partir de ADN. Los transcritos incluyen, pero no están limitados a ARNm, pre-ARNm y ARN parcialmente procesado.

Como se usa en la presente, "transcrito de Tau" significa una transcrito que se ha transcrito a partir de un gen Tau. En ciertas realizaciones, una transcrito de Tau está representada por N° de registro GENBANK NT 010783.15, truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000 (SEQ ID NO: 1), o una variante de la misma.

40 Como se usa en la presente, "gen de Tau" significa un gen que codifica una proteína Tau y cualquier isoforma de proteína Tau. En ciertas realizaciones, las isoformas de la proteína Tau incluyen la isoforma 3R y la isoforma 4R.

Como se usa en la presente, "3R" significa una transcrito de Tau que incluye no incluye el exón 10.

45 Como se usa en la presente, "isoforma de Tau 3R" significa una isoforma de proteína Tau que no incluye los aminoácidos codificados del exón 10.

Como se usa en la presente, "4R" significa una transcrito de Tau que incluye el exón 10.

Como se usa en la presente, "isoforma de Tau 4R" significa una isoforma de proteína Tau que incluye aminoácidos codificados a partir del exón 10.

50 Como se usa en la presente, "enfermedad asociada a Tau" significa cualquier enfermedad neurológica o neurodegenerativa asociada con Tau. Los ejemplos no limitativos de trastornos asociados con Tau incluyen la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística, demencia frontotemporal, parkinsonismo vinculado al cromosoma, enfermedad de Lytico-Bodig, demencia predominante de enredos, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad de granos argirófilos, parálisis supranuclear, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal o degeneración lobular frontotemporal.

55 Como se usa en la presente, "tauopatía" significa trastornos caracterizados por una acumulación de proteína Tau en el cerebro.

Como se usa en la presente, "inhibidor específico de Tau" incluye, pero no está limitado a, un "compuesto antisentido" dirigido a Tau.

60 Como se usa en la presente, "direccionamiento" o "dirigido a" significa la asociación de un compuesto antisentido a una molécula de ácido nucleico objetivo particular o una región particular de una molécula de ácido nucleico objetivo. Un compuesto antisentido se dirige a un ácido nucleico objetivo si es lo suficientemente complementario al ácido nucleico objetivo para permitir la hibridación en condiciones fisiológicas.

65

Como se usa en la presente, "complementariedad de nucleobases" o "complementariedad" cuando se refiere a nucleobases significa una nucleobase que es capaz de aparearse con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, la adenina (A) es complementaria a la timina (T). Por ejemplo, en el ARN, la adenina (A) es complementaria al uracilo (U). En ciertas realizaciones, nucleobase complementaria significa una nucleobase de un compuesto antisentido que es capaz de aparearse con una nucleobase de su ácido nucleico objetivo.

5 Por ejemplo, si una nucleobase en una determinada posición de un compuesto antisentido es capaz de unirse por hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico objetivo, entonces se considera que la posición de la unión de hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico objetivo es complementaria en ese par de nucleobases. Las nucleobases que comprenden ciertas modificaciones pueden mantener la capacidad de aparearse con una nucleobase homóloga y, por lo tanto, todavía son capaces de complementariedad de nucleobases.

10 Como se usa en la presente, "no complementario" en referencia a nucleobases significa un par de nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí.

15 Como se usa en la presente, "complementario" en referencia a compuestos oligoméricos (por ejemplo, nucleósidos, oligonucleótidos o ácidos nucleicos enlazados) significa la capacidad de tales compuestos oligoméricos o regiones de los mismos de hibridar con otro compuesto oligomérico o región del mismo a través de la complementariedad de la nucleobase en condiciones rigurosas. Los compuestos oligoméricos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido. Más bien, se toleran algunos malapareamientos. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son complementarias al 70% de las nucleobases (70% complementarias). En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son 80% complementarios. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son 90% complementarios. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son 95% complementarios. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son 100% complementarios.

20 Como se usa en la presente, "hibridación" significa el apareamiento de compuestos oligoméricos complementarios (por ejemplo, un compuesto antisentido y su ácido nucleico objetivo). Aunque no está limitado a un mecanismo particular, el mecanismo más común de apareamiento involucra enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertido, entre nucleobases complementarias.

30 Como se usa en la presente, "hibrida específicamente" significa la capacidad de un compuesto oligomérico de hibridar con un sitio de ácido nucleico con mayor afinidad que lo que hibrida con otro sitio de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido hibrida específicamente con más de un sitio objetivo.

35 Como se usa en la presente, "porcentaje de complementariedad" significa el porcentaje de nucleobases de un compuesto oligomérico que son complementarias a una porción de igual longitud de un ácido nucleico objetivo. El porcentaje de complementariedad se calcula dividiendo el número de nucleobases del compuesto oligomérico que son complementarias a las nucleobases en las posiciones correspondientes en el ácido nucleico objetivo por la longitud total del compuesto oligomérico.

40 Como se usa en la presente, "porcentaje de identidad" significa el número de nucleobases en un primer ácido nucleico que son del mismo tipo (independientemente de la modificación química) que las nucleobases en las posiciones correspondientes en un segundo ácido nucleico, dividido por el número total de nucleobases en el primer ácido nucleico.

45 Como se usa en la presente, "modulación" significa un cambio de cantidad o calidad de una molécula, función o actividad cuando se compara con la cantidad o calidad de una molécula, función o actividad antes de la modulación. Por ejemplo, la modulación incluye el cambio, ya sea un aumento (estimulación o inducción) o una disminución (inhibición o reducción) en la expresión génica. Como un ejemplo adicional, la modulación de la expresión puede incluir un cambio en la selección del sitio de corte y empalme del procesamiento de pre-ARNm, lo que da como resultado un cambio en la cantidad absoluta o relativa de una variante de corte y empalme particular en comparación con la cantidad en ausencia de modulación.

50 Como se usa en la presente, "motivo" significa un patrón de modificaciones químicas en un compuesto oligomérico o una región del mismo. Los motivos pueden definirse mediante modificaciones en ciertos nucleósidos y/o en ciertos grupos de enlace de un compuesto oligomérico.

55 Como se usa en la presente, "motivo de nucleósido2" significa un patrón de modificaciones de nucleósidos en un compuesto oligomérico o una región del mismo. Los enlaces de dicho compuesto oligomérico pueden modificarse o no modificarse. A menos que se indique lo contrario, se pretende que los motivos de la presente que describen sean motivos de nucleósidos. Por tanto, en tales casos, los enlaces no están limitados.

60 Como se usa en la presente, "motivo de azúcar" significa un patrón de modificaciones de azúcar en un compuesto oligomérico o una región del mismo.

65 Como se usa en la presente, "motivo de enlace" significa un patrón de modificaciones de enlaces en un compuesto oligomérico o región del mismo. Los nucleósidos de dicho compuesto oligomérico pueden modificarse o no modificarse. A menos que se indique lo contrario, se pretende que los motivos en la presente que describen solo enlaces sean motivos de enlace. Por tanto, en tales casos, los nucleósidos no están limitados.

Como se usa en la presente, "motivo de modificación de nucleobase" significa un patrón de modificaciones a nucleobases a lo largo de un oligonucleótido. A menos que se indique lo contrario, un motivo de modificación de nucleobases es independiente de la secuencia de nucleobases.

Como se usa en la presente, "motivo de secuencia" significa un patrón de nucleobases dispuestas a lo largo de un oligonucleótido o porción del mismo. A menos que se indique lo contrario, un motivo de secuencia es independiente de las modificaciones químicas y, por lo tanto, puede tener cualquier combinación de modificaciones químicas, incluyendo ninguna modificación química.

Como se usa en la presente, "tipo de modificación" en referencia a un nucleósido o un nucleósido de un "tipo" significa la modificación química de un nucleósido e incluye nucleósidos modificados y no modificados. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, un "nucleósido que tiene una modificación de un primer tipo" puede ser un nucleósido no modificado.

Como se usa en la presente, "modificado de manera diferente" significa modificaciones químicas o sustituyentes químicos que son diferentes entre sí, incluyendo la ausencia de modificaciones. Así, por ejemplo, un nucleósido MOE y un nucleósido de ADN no modificado están "modificados de manera diferente", aunque el nucleósido de ADN no esté modificado. De igual manera, el ADN y el ARN están "modificados de manera diferente", aunque ambos son nucleósidos no modificados de origen natural. Los nucleósidos que son iguales pero que comprenden nucleobases diferentes no están modificados de manera diferente. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un azúcar modificado 2'-OMe y una nucleobase de adenina no modificada y un nucleósido que comprende un azúcar modificado 2'-OMe y una nucleobase de timina no modificada no están modificados de manera diferente.

Como se usa en la presente, "el mismo tipo de modificaciones" se refiere a modificaciones que son iguales entre sí, incluyendo la ausencia de modificaciones. Así, por ejemplo, dos nucleósidos de ADN no modificados tienen "el mismo tipo de modificación", incluso aunque el nucleósido de ADN no esté modificado. Dichos nucleósidos que tienen la misma modificación de tipo pueden comprender nucleobases diferentes.

Como se usa en la presente, "portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un animal. En ciertas realizaciones, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina estéril. En ciertas realizaciones, dicha solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico.

Como se usa en la presente, "sustituyente" y "grupo sustituyente" significa un átomo o grupo que reemplaza el átomo o grupo de un compuesto original nombrado. Por ejemplo, un sustituyente de un nucleósido modificado es cualquier átomo o grupo que difiere del átomo o grupo que se encuentra en un nucleósido de origen natural (por ejemplo, un sustituyente 2'-modificado es cualquier átomo o grupo en la posición 2' de un nucleósido distinto de H u OH). Los grupos sustituyentes pueden estar protegidos o no protegidos. En ciertas realizaciones, los compuestos tienen sustituyentes en una o en más de una posición del compuesto original. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente con otros grupos sustituyentes y pueden estar unidos directamente o mediante un grupo de enlace como un grupo alquilo o hidrocarbilo a un compuesto original.

De igual manera, como se usa en la presente, "sustituyente" en referencia a un grupo funcional químico significa que un átomo o grupo de átomos difiere del átomo o un grupo de átomos normalmente presente en el grupo funcional nombrado. En ciertas realizaciones, un sustituyente reemplaza un átomo de hidrógeno del grupo funcional (por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sustituyente de un grupo metilo sustituido es un átomo o grupo distinto del hidrógeno que reemplaza uno de los átomos de hidrógeno de un grupo metilo no sustituido). A menos que se indique lo contrario, los grupos susceptibles para su uso como sustituyentes incluyen, sin limitación, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo (-C(O)R_{aa}), carboxilo (-C(O)OR_{aa}), grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxo sustituido (-O-R_{aa}), arilo, aralquilo, radical heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino (-N(R_{bb})(R_{cc})), imino(=NR_{bb}), amido(-C(O)N(R_{bb})(R_{cc}) o -N(R_{bb})C(O)OR_{aa}), azido (-N₃), nitro (-NO₂), ciano (-CN), carbamido (-OC(O)N(R_{bb})(R_{cc}) o -N(R_{bb})C(O)OR_{aa}), ureido (-N(R_{bb})C(O)-N(R_{bb})(R_{cc})), tioureido (-N(R_{bb})C(S)N(R_{bb})(R_{cc})), guanidinilo (-N(R_{bb})C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc})), amidinilo (-C(=NR_{bb})N(R_{bb})(R_{cc}) o -N(R_{bb})C(=NR_{bb})(R_{aa})), tiol (-SR_{bb}), sulfínilo (-S(O)R_{bb}), sulfonilo (-S(O)₂R_{bb}) y sulfonamidilo (-S(O)₂N(R_{bb})(R_{cc}) o -N(R_{bb})S(O)₂R_{bb}). En donde cada R_{aa}, R_{bb}, y R_{cc} es, independientemente, H, un grupo químico funcional opcionalmente enlazado o un grupo sustituyente adicional con una lista preferida que incluye, sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, alifático, alcoxi, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico y heteroarilalquilo. Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos descritos en la presente están presentes en un grado recursivo.

Como se usa en la presente, "alquilo", como se usa en la presente, significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. Los grupos alquilo incluyen típicamente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), siendo lo más preferido de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, "alquenilo" significa un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, dienos como 1,3-butadieno y similares. Los grupos alquenilo incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono,

siendo lo más preferido de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alqueno como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "alquinilo" significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo y similares. Los grupos alquinilo incluyen típicamente de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, siendo lo más preferido de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "acilo" significa un radical formado por la eliminación de un grupo hidroxilo de un ácido orgánico y tiene la fórmula general $-C(O)-X$ donde X es típicamente alifático, alicíclico o aromático. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfonilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos, fosfatos alifáticos y similares. Los grupos acilo como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "alicíclico" significa un sistema de anillo cíclico en donde el anillo es alifático. El sistema de anillos puede comprender uno o más anillos en donde por lo menos un anillo es alifático. Los alicíclicos preferidos incluyen anillos que tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 átomos de carbono en el anillo. Alicíclico, como se usa en la presente, puede incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "alifático" significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono en donde la saturación entre dos átomos de carbono cualquiera es un enlace simple, doble o triple. Un grupo alifático contiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, siendo lo más preferido de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. La cadena lineal o ramificada de un grupo alifático puede interrumpirse con uno o más heteroátomos que incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Tales grupos alifáticos interrumpidos por heteroátomos incluyen, sin limitación, polialcoxis, como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas. Los grupos alifáticos como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "alcoxi" significa un radical formado entre un grupo alquilo y un átomo de oxígeno en donde el átomo de oxígeno se usa para unir el grupo alcoxi a una molécula original. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similares. Los grupos alcoxi como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "aminoalquilo" significa un radical alquilo C_1-C_{12} sustituido con amino. La porción alquilo del radical forma un enlace covalente con una molécula original. El grupo amino puede estar localizado en cualquier posición y el grupo aminoalquilo puede estar sustituido con un grupo sustituyente adicional en las porciones alquilo y/o amino.

Como se usa en la presente, "aralquilo" y "arilalquilo" significan un grupo aromático que está enlazado covalentemente a un radical alquilo C_1-C_{12} . La porción radical alquilo del grupo aralquilo (o arilalquilo) resultante forma un enlace covalente con una molécula original. Los ejemplos incluyen, sin limitación, bencilo, fenetilo y similares. Los grupos aralquilo como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales unidos al alquilo, el arilo o ambos grupos que forman el grupo radical.

Como se usa en la presente, "arilo" y "aromático" significan un radical de sistema de anillos carbocíclico mono- o policíclico que tiene uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similares. Los sistemas de anillo de arilo preferidos tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono en uno o más anillos. Los grupos arilo como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Como se usa en la presente, "halo" y "halógeno" significan un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente, "heteroarilo" y "heteroaromático" significan un radical que comprende un anillo, un sistema de anillo o un sistema de anillo fusionado aromático mono- o policíclico en donde por lo menos uno de los anillos es aromático e incluye uno o más heteroátomos. También se pretende que heteroarilo incluya sistemas de anillos fusionados que incluyen sistemas en los que uno o más de los anillos fusionados no contienen heteroátomos. Los grupos heteroarilo típicamente incluyen un átomo de anillo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo y similares. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos a una molécula original directamente o a través de una fracción de enlace como un grupo alifático o heteroátomo. Los grupos heteroarilo como se usan en la presente pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Compuestos oligoméricos

La presente solicitud divulga compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, tales compuestos oligoméricos comprenden oligonucleótidos que opcionalmente comprenden uno o más grupos conjugados y/o

terminales. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico consiste de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una o más modificaciones químicas. Tales modificaciones químicas incluyen modificaciones de uno o más nucleósidos (incluyendo modificaciones en la fracción de azúcar y/o la nucleobase) y/o modificaciones en uno o más enlaces internucleosídicos.

5

Ciertas fracciones de azúcar

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos de la invención comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificado. Tales compuestos oligoméricos que comprenden uno o más nucleósidos modificados con azúcar pueden tener propiedades deseables, como una estabilidad de la nucleasa mejorada o una afinidad de unión aumentada con un ácido nucleico objetivo con respecto a los compuestos oligoméricos que comprenden solo nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar de origen natural. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar modificado son fracciones de azúcar sustituido. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar modificado son fracciones de azúcar bicíclico o tricíclico. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar modificado son sustitutos de azúcar. Tales sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de las fracciones de azúcar sustituido.

En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar modificado son fracciones de azúcar sustituido que comprenden uno o más sustituyentes, incluyendo pero no limitados a, sustituyentes en las posiciones 2' y/o 5'. Los ejemplos de sustituyentes de azúcar adecuados para la posición 2' incluyen, pero no están limitados a: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metilo") y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas realizaciones, los sustituyentes de azúcar en la posición 2' se seleccionan de alilo, amino, azido, tio, O-alilo, alquilo O-C₁-C₁₀ alquilo, O-C₁-C₁₀ alquilo sustituido; O-C₁-C₁₀ alcoxi; O-C₁-C₁₀ alcoxi sustituido, OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), y O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Los ejemplos de sustituyentes de azúcar en la posición 5' incluyen, pero no están limitados a: 5'-metilo (R o S); 5'-vinilo y 5'-metoxi. En ciertas realizaciones, los azúcares sustituidos comprenden más de un sustituyente de azúcar no puente, por ejemplo, fracciones de azúcar de 2'-F-5'-metilo (ver, por ejemplo, Solicitud Internacional de PCT WO 2008/101 157, para fracciones de azúcar y nucleósidos 5', 2'-bis sustituidos adicionales).

Los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar 2'-sustituido son referidos como nucleósidos 2'-sustituidos. En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de halo, alilo, amino, azido, O-C₁-C₁₀ alcoxi; O-C₁-C₁₀ alcoxi sustituido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-alquilo, S-alquilo, N(R_m)-alquilo; O-alqueno, S-alqueno, o N(R_m)-alqueno; O-alquino, S-alquino, N(R_m)-alquino; O-alqueno-O-alquilo, alquino, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n) o O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Estos grupos 2'-sustituyentes pueden sustituirse adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi (S-alquilo), halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, NH₂, N₃, OCF₃, O-CH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂-CH=CH₂, O-CH₂-CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y acetamida N-sustituida (O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, OCF₃, O-CH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(CH₃)₂, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, and O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, O-CH₃, y OCH₂CH₂OCH₃.

Ciertas fracciones de azúcar modificado comprenden un sustituyente de azúcar puente que forma un segundo anillo que da como resultado una fracción de azúcar bicíclico. En ciertas de tales realizaciones, la fracción de azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. Los ejemplos de tales sustituyentes de azúcar de 4' a 2' incluyen, pero no están limitados a: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- or, -C(R_aR_b)-O-N(R)-; 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt) y 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', y análogos de los mismos (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 7.399.845, concedida el 15 de julio de 2008); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos de los mismos, (ver, por ejemplo, WO2009/006478, publicada el 8 de enero de, 2009); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos de los mismos (ver, por ejemplo, WO2008/150729, publicada el 11 de diciembre de 2008); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (ver, por ejemplo, US2004/0171570, publicada el 2 de septiembre del 2004); 4'-CH₂-O-N(R)-2', y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂; 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde R es H, alquilo C₁-C₁₂, o un grupo protector (ver, Patente de Estados Unidos 7.427.672, concedida el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (ver, por ejemplo, Chattopadhyaya, et al, J. Org Chem, 2009, 74, 118-134.); y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos del mismo (ver la solicitud internacional de PCT publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre

65

de 2008).

En ciertas realizaciones, tales puentes de 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente de $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, and $-N(R_a)-$;

en donde:

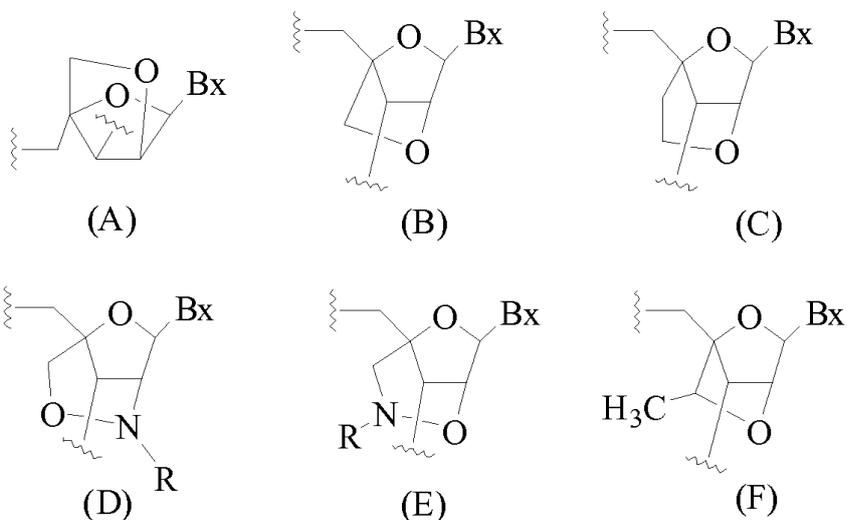
x es 0, 1 o 2;

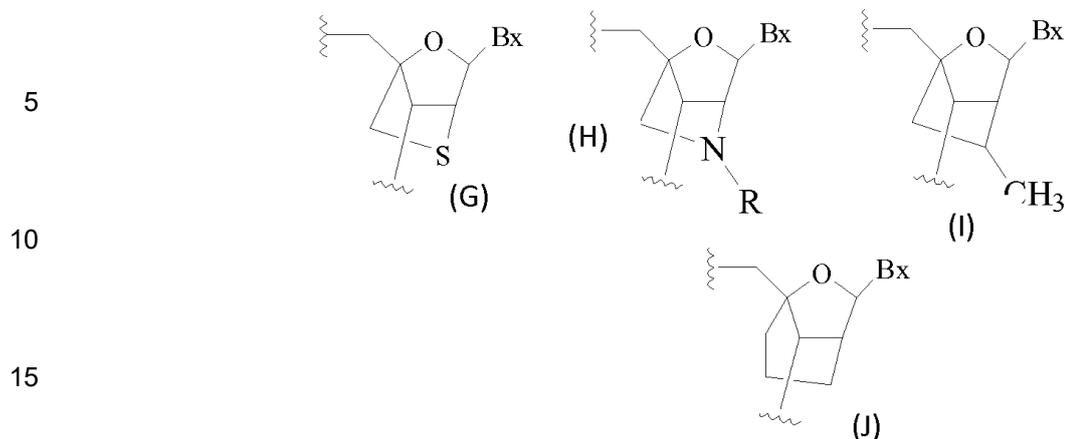
n es 1, 2, 3 o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C_5-C_7 , radical alicíclico C_5-C_7 sustituido, halógeno, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, acilo ($C=O$)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo ($S(=O)_2-J_1$), o sulfoxilo ($S(=O)-J_1$); y

cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} sustituido, alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} sustituido, alquino C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} sustituido, arilo C_5-C_{20} , arilo C_5-C_{20} sustituido, acilo ($C=O$)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C_1-C_{12} , aminoalquilo C_1-C_{12} sustituido, o un grupo protector.

Los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar bicíclico son referidos como nucleósidos bicíclicos o BNA. Los nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, (A) α -L-Metileneoxi (4'- CH_2 -O-2') BNA, (B) β -D-Metileneoxi (4'- CH_2 -O-2') BNA (también referido como ácido nucleico bloqueado o LNA), (C) Etileneoxi (4'-(CH_2)₂-O-2') BNA, (D) Aminooxi (4'- CH_2 -O-N(R)-2') BNA, (E) Oxiamino (4'- CH_2 -N(R)-O-2') BNA, (F) Metil(metileneoxi) (4'-CH(CH_3)-O-2') BNA (también referido como etilo restringido o cEt), (G) metilen-tio (4'- CH_2 -S-2') BNA, (H) metilen-amino (4'- CH_2 -N(R)-2') BNA, (I) metilo carbocíclico (4'- CH_2 -CH(CH_3)-2') BNA, y (J) propileno carbocíclico (4'-(CH_2)₃-2') BNA como se representa a continuación.





20 en donde Bx es una fracción de nucleobase y R es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂.

25 En la técnica se conocen fracciones de azúcar bicíclico adicionales, por ejemplo: Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Medicina. Chem Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem Soc. 129 (26) 8362-8379 (4 de julio de 2007); Elayadi et al., Curr. Opinión Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol, 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinión Mol Ther., 2001, 3, 239-243; Patentes de Estados Unidos N° 7.053.207, 6.268.490, 6.770.748, 6.794.499, 7.034.133, 6.525.191, 6.670.461 y 7.399.845; WO 2004/106356, WO 1994/14226, WO 2005/021570 y WO 2007/134181; Publicaciones de Patentes de Estados Unidos N° US2004/0171570, US2007/0287831 y US2008/0039618; Patentes de Estados Unidos N° de serie 12/129.154, 60/989.574, 61/026.995, 61/026.998, 61/056.564, 61/086.231, 61/097.787 y 61/099.844; y Solicitudes Internacionales de PCT N° PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154 y PCT/US2008/068922.

35 En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar bicíclico y los nucleósidos que incorporan tales fracciones de azúcar bicíclico se definen adicionalmente por la configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente metileno-oxi de 4'-2' puede estar en la configuración α-L o en la configuración β-D. Anteriormente, los nucleósidos bicíclicos α-L-metileno-oxi (4'-CH₂-O-2') se han incorporado en oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden et al, Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

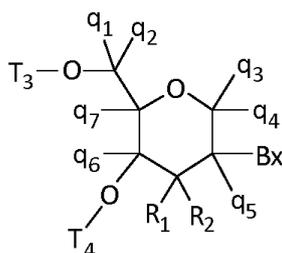
40 En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar sustituido comprenden uno o más sustituyentes de azúcar no puente y uno o más sustituyentes de azúcar puente (por ejemplo, azúcares 5'-sustituidos y 4'-2' puente), (ver, solicitud Internacional de PCT WO 2007/134181, publicada el 22/11/07, en donde LNA está sustituido con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

45 En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar modificado son sustitutos de azúcar. En ciertas de tales realizaciones, el átomo de oxígeno del azúcar de origen natural está sustituido, por ejemplo, con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En ciertas de tales realizaciones, dicha fracción de azúcar modificado también comprende sustituyentes puente y/o no puente como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, ciertos sustitutos de azúcar comprenden un átomo de 4'-azufre y una sustitución en la posición 2' (ver, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada US2005/0130923, publicada el 16 de junio de 2005) y/o la posición 5'. A modo de ejemplo adicional, se han descrito nucleósidos carbocíclicos bicíclicos que tienen un puente 4'-2' (ver, por ejemplo, Freier et al, Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443 y Albaek et al, J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740).

50 En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen otros átomos distintos de 5. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano de seis miembros. Tales tetrahidropiranos pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, pero no están limitados a, ácido nucleico de hexitol (UNA), ácido nucleico de anitol (ANA), ácido nucleico de manitol (MNA) (ver Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem (2002) 10: 841-854), fluoro HNA (F-HNA) y aquellos compuestos que tienen la Fórmula VII:

60

65



VII

en donde independientemente para cada uno de dichos por lo menos un análogo de nucleósido de tetrahidropirano de Fórmula VII:

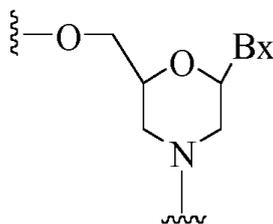
Bx es una fracción de nucleobase;

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que enlaza el análogo de nucleósido de tetrahidropirano con el compuesto antisentido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace internucleosídico que enlaza el análogo de nucleósido de tetrahidropirano con el compuesto antisentido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado enlazado o un grupo terminal 5' o 3'; q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆, o alquino C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, y CN, en donde X es O, S o NJ₁, y cada J₁, J₂, y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones, se proporcionan los nucleósidos THP modificados de Fórmula VII en donde q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas realizaciones, por lo menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son distintos de H. En ciertas realizaciones, por lo menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP de Fórmula VII en donde uno de R₁ y R₂ es F. En ciertas realizaciones, R₁ es flúor y R₂ es H, R₁ es metoxi y R₂ es H, y R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

En la técnica se conocen muchos otros sistemas de anillos de azúcar y sustitutos de azúcar bicíclicos y tricíclicos que pueden usarse para modificar nucleósidos (ver, por ejemplo, el artículo de revisión: Leumann, J. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 841-854).

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se han informado nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar morfolino y su uso en compuestos oligoméricos (ver, por ejemplo: Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510; y las Patentes de Estados Unidos 5.698.685; 5.166.315; 5.185.444; y 5.034.506). Como se usa aquí, el término "morfolino" significa un sustituto de azúcar que tiene la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, los morfolinos pueden modificarse, por ejemplo, añadiendo o alterando varios grupos sustituyentes de la estructura morfolino anterior. Tales sustitutos de azúcar son referidos en la presente como "morfolinos modificados".

También se divulgan combinaciones de modificaciones sin limitación, como nucleósidos sustituidos con 2'-F-5'-metilo (ver la Solicitud Internacional de PCT WO 2008/101157 publicada el 21/08/08 para otros nucleósidos sustituidos 5',2'-bis divulgados) y el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S y la sustitución adicional en la posición 2' (ver la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada US2005-0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o alternativamente la sustitución 5' de un ácido nucleico bicíclico (ver Solicitud Internacional de PCT WO 2007/134181, publicada el 22/11/07 en la que un nucleósido bicíclico 4'-CH₂-O-2' se sustituye adicionalmente en la posición 5' con un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo). También se ha descrito la síntesis y preparación de nucleósidos carbocíclicos bicíclicos junto con su oligomerización y estudios bioquímicos (ver, por ejemplo, Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129 (26), 8362-8379).

Ciertas Nucleobases

En ciertas realizaciones, los nucleósidos comprenden una o más nucleobases no modificadas. En ciertas realizaciones, los nucleósidos comprenden una o más nucleobases modificadas.

En ciertas realizaciones, las nucleobases modificadas se seleccionan de: bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño, y bases fluoradas como se define en la presente. Pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y purinas N-2, N-6 y O-6 sustituidas, incluyendo 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo; 5-propinilcitosina; 5-hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados de alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinilo ($-C\equiv C-CH_3$) uracilo y citosina y otros derivados de alquilo de bases de pirimidina, 6-azo uracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-amino-adenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-deazaguanina y 7-deazaadenina, 3-deazaguanina y 3-deazaadenina, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño y bases fluoradas como se define en la presente. Nucleobases modificadas adicionales incluyen pirimidinas tricíclicas como fenoxazina citidina([5,4-b][1, 4]benzoxazin-2(3H)-ona), fenotiazina citidina (1H-pirimido[5,4-b][1,4]benzotiazin-2(3H)-ona), abrazaderas G como una fenoxazina citidina sustituida (por ejemplo, 9-(2-aminoetoxi)-H-pirimido[5,4-b][1,4]benzoxazina-2(3H)-ona), carbazol citidina (2H-pirimido[4,5-b]indol-2-ona), piridoindol citidina (H-pirido[3',2':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ona). Las nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las que la base de purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Nucleobases adicionales incluyen las divulgadas en la Patente de Estados Unidos N° 3.687.808, las divulgadas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; las divulgadas por Englisch et al., Angewandte Chemie, Edición internacional, 1991, 30, 613; y las divulgadas por Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288.

Las Patentes de los Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de ciertas de las nucleobases modificadas mencionadas anteriormente, así como otras nucleobases modificadas incluyen sin limitación, la U.S. 3.687.808; 3.687.808; 4.845.205; 5.130.302; 5.134.066; 5.175.273; 5.367.066; 5.432.272; 5.457.187; 5.459.255; 5.484.908; 5.502.177; 5.525.711; 5.552.540; 5.587.469; 5.594.121; 5.596.091; 5.614.617; 5.645.985; 5.681.941; 5.750.692; 5.763.588; 5.830.653 y 6.005.096.

Ciertos enlaces internucleosídicos

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden nucleósidos enlazados. En tales realizaciones, los nucleósidos pueden enlazarse entre sí usando cualquier enlace internucleosídico. Las dos clases principales de grupos de enlace internucleosídico se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos que contienen fósforo representativos incluyen, pero no están limitados a, fosfodiésteres (P=O), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato y fosforotioato (P=S). Los grupos de enlace internucleosídicos representativos que no contienen fósforo incluyen, pero no están limitados a, metilnometilimino ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), tiodiester ($-O-C(O)-S-$), tionocarbamato ($-O-C(O)(NH)-S-$); siloxano ($-O-Si(H)_2-O-$); y N,N'-dimetilhidrazina ($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$). Los enlaces modificados, en comparación con los enlaces fosfodiéster de origen natural, pueden usarse para alterar, típicamente aumentar, la resistencia a nucleasas del compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos que tienen un átomo quiral pueden prepararse como una mezcla racémica, o como enantiómeros separados. Los enlaces quirales representativos incluyen, pero no están limitados a, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los expertos en la técnica conocen bien los métodos de preparación de enlaces internucleosídicos que contienen fósforo y que no contienen fósforo.

Los oligonucleótidos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar por tanto a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), α o β como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L) como para aminoácidos, etc. Incluidos en los compuestos antisentido divulgados en la presente están todos esos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras.

Los enlaces internucleosídicos neutros incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5') y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Otros enlaces internucleosídicos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster sulfonato y amidas (ver, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Otros enlaces internucleosídicos neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes de componentes de N, O, S y CH₂ mixtas.

Ciertos motivos

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos comprenden una o más modificaciones químicas. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden uno o más nucleósidos modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden azúcares modificados. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden uno o más nucleobases modificadas. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados químicamente comprenden uno o más enlaces internucleosídicos modificados. En ciertas realizaciones, las modificaciones químicas (modificaciones de azúcar, modificaciones de nucleobases y/o modificaciones de enlaces) definen un patrón o motivo. En ciertas realizaciones, los patrones de modificaciones químicas de fracciones de azúcar, enlaces internucleosídicos y nucleobases son independientes unos de otros. Por tanto, un oligonucleótido puede describirse por su motivo de modificación de azúcar, motivo de enlace internucleosídico y/o motivo de modificación de nucleobase (como se usa en la presente, el motivo de modificación de nucleobase describe las modificaciones químicas de las nucleobases independientemente de la secuencia de nucleobases).

Ciertos motivos de azúcar

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de fracciones de azúcar modificado y/o fracciones de azúcar de origen natural dispuestos a lo largo de un oligonucleótido o región del mismo en un patrón o motivo de modificación de azúcar definidos. Tales motivos pueden incluir cualquiera de las modificaciones de azúcar analizadas en la presente y/u otras modificaciones de azúcar conocidas.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de modificación de azúcar gapmer, que comprende dos regiones externas o "alas" y una región interna o "espacio". Las tres regiones de un motivo gapmer (el ala 5', el espacio y el ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en donde por lo menos algunas de las fracciones de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de por lo menos algunas de las fracciones de azúcar de los nucleósidos del espacio. Específicamente, por lo menos las fracciones de azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cerca del espacio (el nucleósido más 3' del ala 5' y el nucleósido más 5' del ala 3') difieren de la fracción de azúcar de los nucleósidos del espacio colindante, definiendo así el límite entre las alas y el espacio. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar dentro del espacio son iguales entre sí. En ciertas realizaciones, el espacio incluye uno o más nucleósidos que tienen una fracción de azúcar que difiere de la fracción de azúcar de uno o más de otros nucleósidos del espacio. En ciertas realizaciones, los motivos de modificación de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gapmer simétrico). En ciertas realizaciones, los motivos de modificación de azúcar del ala 5' difieren del motivo de modificación de azúcar del ala 3' (gapmer asimétrico). En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden nucleósidos modificados con 2'-MOE en las alas y nucleósidos modificados con 2'-F en el espacio.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos están completamente modificados. En ciertas de tales realizaciones, los oligonucleótidos se modifican uniformemente. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son 2'-MOE uniformes. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son 2'-F uniformes. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son morfolino uniformes. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son BNA uniformes. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son LNA uniformes. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son cEt uniformes.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región uniformemente modificada y nucleósidos adicionales que no se modifican o se modifican de manera diferente. En ciertas realizaciones, la región uniformemente modificada tiene por lo menos 5, 10, 15 o 20 nucleósidos de longitud. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región 2'-MOE. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región 2'-F. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región morfolino. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región BNA. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región LNA. En ciertas realizaciones, la región uniforme es una región cEt.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido no comprende más de 4 2'-desoxinucleósidos no modificados contiguos. En determinadas circunstancias, los oligonucleótidos antisentido que comprenden más de 4 2'-desoxinucleósidos contiguos activan la RNasa H, dando como resultado la escisión del ARN objetivo. En ciertas realizaciones, dicha escisión se evita no teniendo más de 4 2'-desoxinucleósidos contiguos, por ejemplo, donde se desea la alteración del corte y empalme y no la escisión de un ARN objetivo.

Ciertos motivos de enlace internucleosídico

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleosídicos modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón o motivo de enlace internucleosídico modificado definidos. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos están dispuestos en un motivo con

ciertas de tales realizaciones, el bloque está en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está dentro de 3 nucleótidos del extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas de tales realizaciones, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está dentro de 3 nucleótidos del extremo 5' del oligonucleótido.

5 En ciertas realizaciones, las modificaciones de nucleobases son una función de la base de origen natural en una posición particular de un oligonucleótido. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cada purina o cada pirimidina en un oligonucleótido está modificada. En ciertas realizaciones, cada adenina está modificada. En ciertas realizaciones, cada guanina está modificada. En ciertas realizaciones, cada timina está modificada. En ciertas realizaciones, cada citosina está modificada. En ciertas realizaciones, cada uracilo está modificado.

10 En ciertas realizaciones, algunos, todas o ninguna de las fracciones de citosina en un oligonucleótido son fracciones de 5-metil citosina. En la presente, la 5-metil citosina no es una "nucleobase modificada". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, las nucleobases no modificadas incluyen tanto residuos de citosina que tienen un 5-metilo como aquellas que carecen de un 5 metilo. En ciertas realizaciones, se especifica el estado de metilación de todas o algunas nucleobases de citosina.

Ciertas longitudes totales

20 La presente solicitud divulga compuestos oligoméricos que incluyen oligonucleótidos de cualquiera de una variedad de intervalos de longitudes. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos u oligonucleótidos consisten de X a Y nucleósidos enlazados, donde X representa el número más pequeño de nucleósidos en el intervalo e Y representa el número más grande de nucleósidos en el intervalo. En ciertas de tales realizaciones, X e Y se seleccionan cada uno independientemente de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50; siempre que $X \leq Y$. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden oligonucleótidos que consisten de 8 a 9, de 8 a 10, de 8 a 11, de 8 a 12, de 8 a 13, de 8 a 14, de 8 a 15, de 8 a 16, de 8 a 17, de 8 a 18, de 8 a 19, de 8 a 20, de 8 a 21, de 8 a 22, de 8 a 23, de 8 a 24, de 8 a 25, de 8 a 26, de 8 a 27, de 8 a 28, de 8 a 29, de 8 a 30, de 9 a 10, de 9 a 11, de 9 a 12, de 9 a 13, de 9 a 14, de 9 a 15, de 9 a 16, de 9 a 17, de 9 a 18, de 9 a 19, de 9 a 20, de 9 a 21, de 9 a 22, de 9 a 23, de 9 a 24, de 9 a 25, de 9 a 26, de 9 a 27, de 9 a 28, de 9 a 29, de 9 a 30, de 10 a 11, de 10 a 12, de 10 a 13, de 10 a 14, de 10 a 15, de 10 a 16, de 10 a 17, de 10 a 18, de 10 a 19, de 10 a 20, de 10 a 21, de 10 a 22, de 10 a 23, de 10 a 24, de 10 a 25, de 10 a 26, de 10 a 27, de 10 a 28, de 10 a 29, de 10 a 30, de 11 a 12, de 11 a 13, de 11 a 14, de 11 a 15, de 11 a 16, de 11 a 17, de 11 a 18, de 11 a 19, de 11 a 20, de 11 a 21, de 11 a 22, de 11 a 23, de 11 a 24, de 11 a 25, de 11 a 26, de 11 a 27, de 11 a 28, de 11 a 29, de 11 a 30, de 12 a 13, de 12 a 14, de 12 a 15, de 12 a 16, de 12 a 17, de 12 a 18, de 12 a 19, de 12 a 20, de 12 a 21, de 12 a 22, de 12 a 23, de 12 a 24, de 12 a 25, de 12 a 26, de 12 a 27, de 12 a 28, de 12 a 29, de 12 a 30, de 13 a 14, de 13 a 15, de 13 a 16, de 13 a 17, de 13 a 18, de 13 a 19, de 13 a 20, de 13 a 21, de 13 a 22, de 13 a 23, de 13 a 24, de 13 a 25, de 13 a 26, de 13 a 27, de 13 a 28, de 13 a 29, de 13 a 30, de 14 a 15, de 14 a 16, de 14 a 17, de 14 a 18, de 14 a 19, de 14 a 20, de 14 a 21, de 14 a 22, de 14 a 23, de 14 a 24, de 14 a 25, de 14 a 26, de 14 a 27, de 14 a 28, de 14 a 29, de 14 a 30, de 15 a 16, de 15 a 17, de 15 a 18, de 15 a 19, de 15 a 20, de 15 a 21, de 15 a 22, de 15 a 23, de 15 a 24, de 15 a 25, de 15 a 26, de 15 a 27, de 15 a 28, de 15 a 29, de 15 a 30, de 16 a 17, de 16 a 18, de 16 a 19, de 16 a 20, de 16 a 21, de 16 a 22, de 16 a 23, de 16 a 24, de 16 a 25, de 16 a 26, de 16 a 27, de 16 a 28, de 16 a 29, de 16 a 30, de 17 a 18, de 17 a 19, de 17 a 20, de 17 a 21, de 17 a 22, de 17 a 23, de 17 a 24, de 17 a 25, de 17 a 26, de 17 a 27, de 17 a 28, de 17 a 29, de 17 a 30, de 18 a 19, de 18 a 20, de 18 a 21, de 18 a 22, de 18 a 23, de 18 a 24, de 18 a 25, de 18 a 26, de 18 a 27, de 18 a 28, de 18 a 29, de 18 a 30, de 19 a 20, de 19 a 21, de 19 a 22, de 19 a 23, de 19 a 24, de 19 a 25, de 19 a 26, de 19 a 27, de 19 a 28, de 19 a 29, de 19 a 30, de 20 a 21, de 20 a 22, de 20 a 23, de 20 a 24, de 20 a 25, de 20 a 26, de 20 a 27, de 20 a 28, de 20 a 29, de 20 a 30, de 21 a 22, de 21 a 23, de 21 a 24, de 21 a 25, de 21 a 26, de 21 a 27, de 21 a 28, de 21 a 29, de 21 a 30, de 22 a 23, de 22 a 24, de 22 a 25, de 22 a 26, de 22 a 27, de 22 a 28, de 22 a 29, de 22 a 30, de 23 a 24, de 23 a 25, de 23 a 26, de 23 a 27, de 23 a 28, de 23 a 29, de 23 a 30, de 24 a 25, de 24 a 26, de 24 a 27, de 24 a 28, de 24 a 29, de 24 a 30, de 25 a 26, de 25 a 27, de 25 a 28, de 25 a 29, de 25 a 30, de 26 a 27, de 26 a 28, de 26 a 29, de 26 a 30, de 27 a 28, de 27 a 29, de 27 a 30, de 28 a 29, de 28 a 30, o de 29 a 30 nucleósidos enlazados. En realizaciones en las que el número de nucleósidos de un compuesto oligomérico u oligonucleótido está limitado, ya sea a un intervalo o a un número específico, el compuesto oligomérico u oligonucleótido puede, sin embargo, comprender además otros sustituyentes adicionales. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende 8-30 nucleósidos excluye los oligonucleótidos que tienen 31 nucleósidos, pero, a menos que se indique lo contrario, dicho oligonucleótido puede comprender además, por ejemplo, uno o más conjugados, grupos terminales u otros sustituyentes. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido gapper tiene cualquiera de las longitudes anteriores.

60 Un experto en la técnica apreciará que ciertas longitudes pueden no ser posibles para ciertos motivos. Por ejemplo: un gapper que tiene una región de ala 5' que consta de cuatro nucleótidos, un espacio que consiste de por lo menos seis nucleótidos y una región de ala 3' que consiste de tres nucleótidos no puede tener una longitud total menor de 13 nucleótidos. Por lo tanto, se entendería que el límite de longitud inferior es 13 y que el límite de 10 en "10-20" no tiene ningún efecto en esa realización.

65

Además, cuando un oligonucleótido se describe por un intervalo de longitud total y por regiones que tienen longitudes especificadas, y donde la suma de las longitudes especificadas de las regiones es menor que el límite superior del intervalo de longitud total, el oligonucleótido puede tener nucleósidos adicionales, más allá de esos de las regiones especificadas, siempre que el número total de nucleósidos no exceda el límite superior del intervalo de longitud total. Por ejemplo, un oligonucleótido que consiste de 20-25 nucleósidos enlazados que comprende un ala 5' que consiste de 5 nucleósidos enlazados; un ala 3' que consiste de 5 nucleósidos enlazados y un espacio central que consiste de 10 nucleósidos enlazados ($5 + 5 + 10 = 20$) puede tener hasta 5 nucleósidos que no son parte del ala 5', el ala 3', o el espacio (antes de alcanzar la limitación de longitud total de 25). Tales nucleósidos adicionales pueden ser 5' del ala 5' y/o 3' del ala 3'

Ciertos oligonucleótidos

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos se caracterizan por su motivo de azúcar, motivo de enlace internucleosídico, motivo de modificación de nucleobases y longitud total. En ciertas realizaciones, tales parámetros son independientes unos de otros. Por tanto, cada enlace internucleosídico de un oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar gapmer puede modificarse o no modificarse y puede seguir o no el patrón de modificación gapmer de las modificaciones de azúcar. Por tanto, los enlaces internucleosídicos dentro de las regiones de ala de un gapmer de azúcar pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes de los enlaces internucleosídicos de la región de espacio. De igual manera, tales oligonucleótidos de gapmer de azúcar pueden comprender una o más nucleobases modificadas independientemente del patrón gapmer de las modificaciones de azúcar. En la presente, si una descripción de un oligonucleótido o compuesto oligomérico es silenciosa con respecto a uno o más parámetros, dicho parámetro no está limitado. Por tanto, un compuesto oligomérico descrito como que solo tiene un motivo de azúcar gapmer sin una descripción adicional puede tener cualquier longitud, motivo de enlace internucleosídico y motivo de modificación de nucleobases. A menos que se indique lo contrario, todas las modificaciones químicas son independientes de la secuencia de nucleobases.

Ciertos grupos conjugados

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos se modifican mediante la unión de uno o más grupos conjugados. En general, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del compuesto oligomérico unido, incluyendo, pero no limitado a, farmacodinámica, farmacocinética, estabilidad, unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y depuración. Los grupos conjugados se usan rutinariamente en las técnicas químicas y se unen directamente o mediante una fracción de enlace conjugada opcional o un grupo de enlace conjugado a un compuesto original como un compuesto oligomérico, como un oligonucleótido. Los grupos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesteroles, tiocolesteroles, fracciones de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoroescéinas, rodaminas, cumarinas y colorantes. Ciertos grupos conjugados se han descrito anteriormente, por ejemplo: fracción de colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritilitol (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), un tiocololesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, do-decan-diol o residuos de undecilo (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o trietil-amonio 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-H-fosfonato (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973), o ácido acético de adamantano (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651 -3654), una fracción de palmitilo (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), o una fracción de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicoolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937).

En ciertas realizaciones, un grupo conjugado comprende una sustancia farmacológica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofen, fen-bufeno, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, 2,3, ácido 5-triidobenzoico, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indo-meticina, un barbitúrico, una cefalosporina, un fármaco de sulfamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están unidos directamente a oligonucleótidos en compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están unidos a oligonucleótidos mediante un grupo de enlace conjugado. En ciertas de tales realizaciones, los grupos de enlace conjugados, que incluyen, pero no están limitados a, fracciones de enlace bifuncionales como los conocidos en la técnica son susceptibles a los compuestos divulgados en la presente. Los grupos de enlace conjugados son útiles para la unión de grupos conjugados, como grupos estabilizadores químicos, grupos funcionales, grupos informadores y otros grupos a sitios selectivos en un compuesto original, como por ejemplo un compuesto oligomérico. En general, una fracción de enlace bifuncional comprende una fracción hidrocarbilo que tiene dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a una molécula original o compuesto de interés y el otro se selecciona para

unirse esencialmente a cualquier grupo seleccionado, como un grupo funcional químico o un grupo conjugado. En algunas realizaciones, el conector conjugado comprende una estructura de cadena o un oligómero de unidades de repetición como unidades de etilenglicol o aminoácidos. Los ejemplos de grupos funcionales que se usan rutinariamente en una fracción de enlace bifuncional incluyen, pero no están limitados a, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrófilos. En algunas realizaciones, las fracciones de enlace bifuncional incluyen amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, insaturaciones (por ejemplo, enlaces dobles o triples) y similares.

Algunos ejemplos no limitativos de fracciones de enlace a conjugados incluyen pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC) y ácido 6-aminohexanoico (AHEX o AHA). Otros grupos de enlace incluyen, pero no están limitados a, alquilo C₁-C₁₀ sustituido, alqueno C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido o alquino C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde una lista no limitativa de grupos sustituyentes preferidos incluyen hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro, tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino.

Los grupos conjugados pueden estar unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido (grupos conjugados terminales) y/o en cualquier posición interna.

En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están en el extremo 3' de un oligonucleótido de un compuesto oligomérico. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados están cerca del extremo 3'. En ciertas realizaciones, los conjugados se unen en el extremo 3' de un compuesto oligomérico, pero antes de uno o más nucleósidos del grupo terminal. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se colocan dentro de un grupo terminal. La presente solicitud divulga compuestos oligoméricos. En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos comprenden un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido y uno o más grupos conjugados y/o terminales. Tales grupos conjugados y/o terminales pueden añadirse a oligonucleótidos que tengan cualquiera de los motivos químicos analizados anteriormente. Así, por ejemplo, un compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido que tiene una región de nucleósidos alternos puede comprender un grupo terminal.

30 Compuestos antisentido

En ciertas realizaciones, los compuestos oligoméricos son compuestos antisentido. Tales compuestos antisentido son capaces de hibridar con un ácido nucleico objetivo, dando como resultado por lo menos una actividad antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido hibridan específicamente con uno o más ácidos nucleicos objetivo. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido que hibrida específicamente tiene una secuencia de nucleobases que comprende una región que tiene suficiente complementariedad con un ácido nucleico objetivo para permitir la hibridación y dar como resultado una actividad antisentido y una complementariedad insuficiente con cualquier no objetivo para evitar la hibridación no específica con cualquier secuencia de ácido nucleico no objetivo en condiciones en las que se desea la hibridación específica (por ejemplo, en condiciones fisiológicas para usos in vivo o terapéuticos, y en las condiciones en las que se realizan los ensayos en el caso de ensayos in vitro).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden oligonucleótidos que son completamente complementarios con el ácido nucleico objetivo en toda la longitud del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son un 99% complementarios con el ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos son un 95% complementarios con el ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son un 90% complementarios con el ácido nucleico objetivo.

En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son un 85% complementarios con el ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son un 80% complementarios con el ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido comprende una región que es completamente complementaria con un ácido nucleico objetivo y es por lo menos un 80% complementaria con el ácido nucleico objetivo en toda la longitud del oligonucleótido. En ciertas de tales realizaciones, la región de complementariedad completa tiene de 6 a 14 nucleobases de longitud.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los oligonucleótidos antisentido comprenden compuestos de cadena sencilla. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los oligonucleótidos antisentido comprenden compuestos de cadena doble.

60 Ciertos oligonucleótidos modificados

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 31. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 33. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO.34. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO.35. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la

secuencia de la SEQ ID NO. 36. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 37. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 45.

5 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 72. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 79. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 82. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 83. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 97. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 106. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 107.
10 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 112. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 113. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 130. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 140.

15 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 141. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 142. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 143. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 144. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 145. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 146. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 147.
20 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 148. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 149

25 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 150. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 151. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 152. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 153. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 157. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 158. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 160.
30 En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado tiene la secuencia de la SEQ ID NO. 200.

Ciertas vías y mecanismos asociados con los trastornos neurodegenerativos

35 En ciertas realizaciones, un síndrome o trastorno neurodegenerativo puede ser cualquier síndrome o trastorno neurodegenerativo asociado con Tau. Los ejemplos no limitativos de un trastorno neurodegenerativo asociado con Tau pueden incluir la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística, demencia frontotemporal, parkinsonismo vinculado al cromosoma, enfermedad de Lytico-Bodig, demencia predominante de enredos, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz,
40 enfermedad de Pick, degeneración ganglionar corticobasal, enfermedad de granos argirófilos, parálisis supranuclear, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal o degeneración lobular frontotemporal. En algunas realizaciones, el método comprende modificar la demencia frontotemporal (FTD). En otras realizaciones, el método comprende modificar la enfermedad de Alzheimer (AD). En otras realizaciones más, el método comprende modificar la parálisis supranuclear progresiva. En otras realizaciones, el método comprende modificar la degeneración
45 corticobasalgangliónica.

En ciertas realizaciones, en la presente se describen composiciones y métodos para modificar un síndrome neurodegenerativo alterando el corte y empalme de un ácido nucleico que codifica Tau. La tau es una proteína que se encuentra en múltiples tejidos, pero es particularmente abundante en los axones de las neuronas. La función principal de Tau es unirse y estabilizar los microtúbulos, que son componentes estructurales importantes del citoesqueleto involucrados en la mitosis, la citoquinesis y el transporte vesicular. En humanos, hay seis isoformas de Tau que se generan mediante el corte y empalme alternativo de los exones 2, 3 y 10. El corte y empalme de los exones 2 y 3 en el extremo N-terminal de la proteína lleva a la inclusión de cero, uno o dos de 29 aminoácidos, dominios ácidos y se denomina 0N, 1N o 2N Tau respectivamente. La inclusión de exón 10 en el término C lleva a la inclusión del dominio de unión a microtúbulos codificado por el exón 10. Como hay 3 dominios de unión a microtúbulos en otras partes de Tau, esta isoforma de Tau (con exón 10 incluido) se denomina 4R Tau, donde R se refiere al número de repeticiones de dominios de unión a microtúbulos. (Fig. 1). Tau sin el exón 10 se denomina 3R Tau. En sujetos sanos, la proporción de 3R 4R Tau está regulada por el desarrollo, con tejidos fetales expresando casi exclusivamente 3R Tau y tejidos humanos adultos expresando niveles aproximadamente iguales de 3R/4R Tau.
50 Las desviaciones de la proporción normal de 3R/4R Tau son características de síndromes neurodegenerativos como las tauopatías FTD.
55
60

65 En ciertas realizaciones, la proporción 4R:3R Tau en el sistema nervioso central del sujeto puede ser normal, baja o alta. Como se usa en la presente, una "proporción de 4R:3R Tau normal" en el sistema nervioso central significa una proporción de 4R:3R Tau en el sistema nervioso central que es sustancialmente igual a la

proporción de 4R:3R Tau en el sistema nervioso central de un sujeto de la misma especie y de aproximadamente la misma edad que no padece una enfermedad neurodegenerativa. En ciertas realizaciones, ciertas composiciones y/o métodos de oligonucleótidos antisentido disminuyen la proporción de 4R:3R Tau normal en el sistema nervioso central de un sujeto. En otras realizaciones, ciertas composiciones y/o métodos de oligonucleótidos antisentido disminuyen una proporción de 4R:3R Tau baja en el sistema nervioso central de un sujeto.

En ciertas realizaciones, ciertas composiciones y/o métodos de oligonucleótidos antisentido disminuyen una proporción de 4R:3R Tau alta en el sistema nervioso central de un sujeto. En ciertas realizaciones, ciertas composiciones y/o métodos de oligonucleótidos antisentido disminuyen una proporción de 4R:3R Tau alta provocada por un defecto en el corte y empalme del ácido nucleico que codifica Tau en el sujeto. Los defectos en el corte y empalme del ácido nucleico que codifica Tau en el sujeto pueden estar provocados, por ejemplo, por mutaciones genéticas que alteran el corte y empalme del ácido nucleico que codifica Tau y llevan a una alta proporción de 4R:3R Tau. Una mutación puede ser o una mutación de sustitución o una mutación de delección que crea un nuevo elemento de corte y empalme aberrante. Los ejemplos no limitativos de mutaciones genéticas que pueden alterar el corte y empalme del ácido nucleico que codifica Tau y llevar a una alta proporción de 4R:3R Tau pueden incluir N279K, P301S, 280, L284L, N296H, N296N, 296N, P301S, G303V, E10+11, E10+12, E10+13, E+10+14 and E10+16, y E10+19.

En ciertas realizaciones, la administración de un oligonucleótido antisentido disminuye la proporción de 4R:3R Tau en el sistema nervioso central de un sujeto alterando el corte y el empalme de un ácido nucleico que codifica Tau.

En ciertas realizaciones, la exclusión creciente del exón 10 de un transcrito de Tau inhibe uno o más trastornos asociados a tau. En ciertas realizaciones, el trastorno asociado a tau puede ser cualquiera de la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (FTD), FTDP-17, parálisis supranuclear progresiva (PSP), encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración ganglionar corticobasal (CBD), epilepsia, síndrome de Dravet, demencia pugilística, parkinsonismo vinculado al cromosoma, enfermedad de Lytico-Bodig, demencia con predominio de enredos, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, enfermedad de granos argirofílicos, parálisis supranuclear, degeneración corticobasal, o degeneración lobular frontotemporal.

Ciertos ácidos nucleicos objetivo y mecanismos

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden o consisten de un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria con un ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es una molécula de ARN endógena. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es un pre-ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es un transcrito tau. En ciertas realizaciones, el ARN objetivo es un pre-ARNm de Tau.

En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario a una región del pre-ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario dentro de una región del pre-ARNm de Tau que comprende un exón que codifica la isoforma 4R. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario con una región de pre-ARNm de Tau que comprende una unión de corte y empalme intrón-exón. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario con una región de pre-ARNm de Tau que comprende la unión de corte y empalme intrón-exón adyacente al exón 10. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario con una región de pre-ARNm de Tau que comprende la unión de corte y empalmen de intrón-exón entre intrón 9 y exón 10. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario con una región de pre-ARNm de Tau que comprende la unión de corte y empalme de intrón-exón entre el exón 10 y el intrón 10. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario dentro de una región del pre-ARNm de Tau que consiste del exón 10.

En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario dentro de una región del pre-ARNm de Tau que comprende un silenciador de corte y empalme exónico dentro del exón 10. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido es complementario dentro de una región del pre-ARNm de Tau que comprende un potenciador de corte y empalme exónico dentro del exón 10.

En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 8 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende una región complementaria que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas complementarias a una región objetivo de igual longitud de un transcrito de Tau.

En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121708 y la nucleobase 122044 de SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121796 y la nucleobase 122044 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, el objetivo la región está dentro de la nucleobase 121796 y la nucleobase 121885 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase

121873 y la nucleobase 121898 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121869 y nucleobase 121943 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 122020 y la nucleobase 122044 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121881 y nucleobase 121898 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121880 y nucleobase 121897 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121879 y nucleobase 121896 de la SEQ ID NO.: 1.

En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121878 y la nucleobase 121895 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121877 y la nucleobase 121894 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121876 y la nucleobase 121893 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121875 y la nucleobase 121892 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121874 y nucleobase 121891 de la SEQ ID NO.: 1. En ciertas realizaciones, la región objetivo está dentro de la nucleobase 121873 y la nucleobase 121890 de la SEQ ID NO.: 1.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido modula el corte y empalme de un pre-ARNm. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido modula el corte y empalme de un pre-ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido aumenta la cantidad de ARNm de 3R Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido aumenta la exclusión del exón 10 en el ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido disminuye la inclusión del exón 10 en el ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido aumenta la cantidad del ARNm de 3R Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido disminuye la cantidad del ARNm de 4R Tau.

En ciertas realizaciones, es deseable alterar el corte y empalme del pre-ARNm de Tau para excluir el exón 10. Al alterar el corte y empalme del pre-ARNm de Tau para excluir el exón 10, la expresión de 3R Tau aumentará y la expresión de 4R Tau disminuirá. En ciertas realizaciones, es deseable alterar el corte y empalme del pre-ARNm de Tau para disminuir la expresión de 4R Tau.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido disminuye la cantidad de ARNm de Tau 3R. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido disminuye la exclusión del exón 10 en el ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido aumenta la inclusión del exón 10 en el ARNm de Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido disminuye la cantidad de ARNm de 3R Tau. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido aumenta la cantidad de ARNm de 4R Tau. En ciertas realizaciones, es deseable alterar el corte y empalme de pre-ARNm de Tau para incluir el exón 10, por ejemplo para producir un efecto fenotípico en un modelo de ratón o animal.

Ciertas composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica consiste de una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica consiste de uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, La solución salina estéril es agua de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica consiste de uno o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es PBS de grado farmacéutico.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido pueden mezclarse con sustancias activas y/o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios incluyendo, pero no limitados a, la vía de administración, el alcance de la enfermedad o la dosis a administrar.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal, éster o sal de dicho éster farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido comprenden uno o más oligonucleótidos que, tras la administración a un animal, incluido un humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito o residuo biológicamente activo del mismo. Por consiguiente, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no

están limitadas a, sales de sodio y potasio.

Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto oligomérico que es escindido por las nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto oligomérico antisentido activo.

Las fracciones lipídicas se han usado en terapias de ácido nucleico en una variedad de métodos. En ciertos de tales métodos, el ácido nucleico se introduce en liposomas o lipoplejos preformados hechos de mezclas de lípidos catiónicos y lípidos neutros. En ciertos métodos, los complejos de ADN con lípidos mono- o policationicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En ciertas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico a una célula o tejido particular. En ciertas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido graso. En ciertas realizaciones, se selecciona una fracción lipídica para aumentar la distribución de un agente farmacéutico al tejido muscular.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden uno o más oligonucleótidos modificados y uno o más excipientes. En ciertas de tales realizaciones, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, pero no están limitados a, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de administración son útiles para preparar ciertas composiciones farmacéuticas que incluyen aquellas que comprenden compuestos hidrófobos. En ciertas realizaciones, se usan ciertos solventes orgánicos como dimetilsulfóxido.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende una o más moléculas de administración específicas de tejido diseñadas para administrar el uno o más agentes farmacéuticos a tejidos o tipos de células específicos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico de tejido.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende un sistema cosolvente. Algunos de tales sistemas cosolventes comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En ciertas realizaciones, tales sistemas cosolventes se usan para compuestos hidrófobos. Un ejemplo no limitativo de dicho sistema cosolvente es el sistema cosolvente VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende un 3% p/v de alcohol bencílico, un 8% p/v del surfactante no polar Polysorbate 80™ y un 6 % p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de tales sistemas cosolventes pueden variar considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes cosolventes puede variarse: por ejemplo, pueden usarse otros surfactantes en lugar de Polysorbate 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica divulgada en la presente se prepara para administración oral. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración bucal.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica se prepara para administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En ciertas de tales realizaciones, una composición farmacéutica comprende un portador y se formula en solución acuosa, como agua o tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En ciertas realizaciones, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En ciertas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan usando portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Ciertas composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis. Ciertas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Ciertos solventes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas para inyección incluyen, pero no están limitados a, solventes lipófilos y aceites grasos como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos como oleato o triglicéridos de etilo, y liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como la carboximetilcelulosa de sodio, el sorbitol o el dextrano. Opcionalmente, tales suspensiones también pueden contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los agentes farmacéuticos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

En ciertas realizaciones, se prepara una composición farmacéutica para administración transmucosal. En

ciertas de tales realizaciones, en la formulación se usan penetrantes apropiados para atravesar la barrera. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

5 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende un oligonucleótido en una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

10 En ciertas realizaciones, uno o más oligonucleótidos modificados divulgados en la presente se formulan como un profármaco. En ciertas realizaciones, tras la administración in vivo, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéutica o terapéuticamente más activa de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los profármacos son útiles porque son más fáciles de administrar que la forma activa correspondiente. Por ejemplo, en ciertos casos, un profármaco puede estar más biodisponible (por ejemplo, a través de la administración oral) que la forma activa correspondiente. En ciertos casos, un profármaco puede tener una solubilidad mejorada en comparación con la forma activa correspondiente. En ciertas realizaciones, los profármacos son menos solubles en agua que la forma activa correspondiente. En ciertos casos, tales profármacos poseen una transmisión superior a través de las membranas celulares, donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad. En ciertas realizaciones, un profármaco es un éster. En ciertas de tales realizaciones, el éster se hidroliza metabólicamente a ácido carboxílico tras la administración. En ciertos casos, el compuesto que contiene ácido carboxílico es la forma activa correspondiente. En ciertas realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido. En ciertas de tales realizaciones, el péptido se escinde tras la administración para formar la forma activa correspondiente.

25 La presente divulgación proporciona composiciones y métodos para reducir la cantidad o actividad de un ácido nucleico objetivo en una célula. En ciertas realizaciones, la célula está en un animal. En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el animal es un roedor. En ciertas realizaciones, el animal es un primate. En ciertas realizaciones, el animal es un primate no humano. En ciertas realizaciones, el animal es un humano.

30 La presente solicitud divulga métodos para administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto oligomérico a un animal. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, oral, rectal, transmucosal, intestinal, enteral, tópica, supositorios, por inhalación, intratecal, intracerebroventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral y parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular y subcutánea). En ciertas realizaciones, los intratecales farmacéuticos se administran para lograr exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden inyectarse directamente en el área de efecto deseado (por ejemplo, en los ojos, oídos).

40 En ciertas realizaciones, se administra una composición farmacéutica a un animal que tiene por lo menos un trastorno asociado con Tau. En ciertas realizaciones, dicha administración da como resultado una reducción en la expresión de la isoforma 4R. En ciertas realizaciones, se administra una composición farmacéutica a un animal que tiene por lo menos un síntoma asociado con Tau. En ciertas realizaciones, dicha administración da como resultado una mejora de por lo menos un síntoma. En ciertas realizaciones, la administración de una composición farmacéutica a un animal da como resultado una disminución del ARNm de 4R en una célula del animal. En ciertas realizaciones, dicha administración da como resultado un aumento del ARNm de 3R. En ciertas realizaciones, dicha administración da como resultado una disminución de la proteína 4R y un aumento de la proteína 3R. En ciertas realizaciones, se prefiere una proteína 3R sobre una proteína 4R. En ciertas realizaciones, la administración de ciertos oligonucleótidos antisentido retrasa la aparición de uno o más trastornos asociados con Tau. En ciertas realizaciones, la administración de ciertos oligonucleótidos antisentido previene o reduce las convulsiones. En ciertas realizaciones, la administración de ciertos oligonucleótidos antisentido hace que la cantidad de proteína 4R disminuya en el SNC. En ciertas realizaciones, la administración de ciertos oligonucleótidos antisentido rescata el fenotipo celular.

55 Aunque el listado de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN" como se requiera, en realidad, esas secuencias pueden modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que dicha designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-OH y una base de timina podría describirse como un ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH para el 2'-H de origen natural de ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) para uracilo de origen natural de ARN).

65 Por consiguiente, se pretende que las secuencias de ácidos nucleicos divulgadas en la presente, que incluyen, pero no están limitadas a las del listado de secuencias, abarquen ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN de origen natural o modificado, incluyendo, pero sin limitación, ácidos nucleicos que tienen nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin limitación, un compuesto oligomérico que tiene l

secuencia de nucleobases "ATCGATCG" abarca cualquier compuesto oligomérico que tenga dicha secuencia de nucleobases, ya esté modificada o no modificada, incluyendo, pero no limitado a, los compuestos que comprenden bases de ARN, como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN como "AUCGATCG" y compuestos oligoméricos que tienen otras bases modificadas o de origen natural, como "AT^mCGAUCG", en donde ^mC indica una base de citosina que comprende un grupo metilo en la posición 5.

EJEMPLOS

10 *Divulgación no limitativa*

Aunque ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar los compuestos descritos en la presente y no se pretende que los limiten.

15 **Ejemplo 1: Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana**

Se diseñaron una serie de oligonucleótidos modificados para dirigirse al exón 10 de Tau humana y se analizaron para sus efectos en la reducción de la inclusión de exón 10 in vitro. Estos oligonucleótidos modificados se diseñaron desplazando 4 nucleótidos en sentido ascendente o en sentido descendente (es decir, micro recorrido) a través del sitio objetivo. Tienen 18 nucleósidos de longitud, en donde cada nucleósido tiene una modificación 2'-MOE. Cada enlace internucleosídico a lo largo del oligonucleótido modificado son enlaces internucleosídicos de fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en los oligonucleótidos modificados son 5-metilcitosinas.

25 El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 N° de registro (GENBANK NT_10783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

30 Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con una concentración de 5 nM de oligonucleótido modificado. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda cebador humano 9_10 o 10_11 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del exón 10 de tau se ajustaron de acuerdo con el contenido total de ARN, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de la expresión de ARNm del exón 10 de Tau, con respecto a los niveles de control no tratados y se denota como "% de UTC".

40 Conjunto de sonda de cebador humano 9_10 (secuencia directa CACTGAGAACCTGAAGCACC, designada en la presente como SEQ ID NO: 2; secuencia inversa GGACTGGACGTTGCTAAGATC, designada en la presente como SEQ ID NO: 3; secuencia de sonda TTAATTATCTGCACCTTCCCGCCTCC, designada en la presente como SEQ ID NO: 4).

45 Conjunto de sonda de cebador humano 10_11 (secuencia directa GGATAATATCAAACACGTCCCG, designada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia inversa TGCCTAATGAGCCACACTTG, designada en la presente como SEQ ID NO: 6; secuencia de sonda GTCTACAAACCAGTTGACCTGAGC, designada en la presente como SEQ ID NO: 7).

50 Como se ilustra en las Tablas 1 y 2, ISIS 549583, 549584, 549585, 549586, 549595, 549571, 549566, 549570, 549587, 549568, 549617, 549567, 549576, 549577, 549580 y 549581 muestran una reducción del 70% o más en la inclusión del exón 10 de Tau humana en comparación con el control no tratado.

55

60

65

Tabla 1

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 9_10						
	ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQID NO
5	549543	CCCGCCTACTTGCTCGCA	130	121708	121725	8
	549544	TGGACCCGCCTACTTGCT	119	121712	121729	9
10	549545	ACCCTGGACCCGCCTACT	106	121716	121733	10
	549546	CATGCGCCACCCTGGACC	84	121724	121741	11
	549547	GTGACATGCGCCACCCTG	78	121728	121745	12
15	549548	ATGAGTGACATGCGCCAC	63	121732	121749	13
	549549	TTCGATGAGTGACATGCG	70.0	121736	121753	14
	549550	CACTTTCGATGAGTGACA	69	121740	121757	15
20	549551	CCTCCACTTTCGATGAGT	103	121744	121761	16
	549552	GACGCCTCCACTTTCGAT	148	121748	121765	17
	549553	CAAGGACGCCTCCACTTT	116	121752	121769	18
25	549554	CTCGCAAGGACGCCTCCA	80	121756	121773	19
	549555	CTTGCTCGCAAGGACGCC	102	121760	121777	20
	549556	CCTGCTTGCTCGCAAGGA	109	121764	121781	21
30	549557	CCCGCCTGCTTGCTCGCA	100	121768	121785	22
	549558	TGGACCCGCCTGCTTGCT	111	121772	121789	23
	549559	ACCCTGGACCCGCCTGCT	108	121776	121793	24
35	549560	CGCCACCCTGGACCCGCC	88	121720	121737	25
				121780	121797	
	549561	GACACGCCACCCTGGACC	83	121784	121801	26
40	549562	GAGTGACACGCCACCCTG	77	121788	121805	27
	549563	GGATGAGTGACACGCCAC	58	121792	121809	28
	549564	AAAAGGATGAGTGACACG	49	121796	121813	29
45	549565	AGAAAAAAGGATGAGTGA	35	121800	121817	30
	549566	AGCCAGAAAAAAGGATGA	21	121804	121821	31
	549567	TGGTAGCCAGAAAAAAGG	32	121808	121825	32
50	549583	TTATCCTTTGAGCCACAC	11	121876	121893	33
	549584	GATATTATCCTTTGAGCC	11	121880	121897	34
	549585	GTTTGATATTATCCTTTG	13	121884	121901	35
55	549586	ACGTGTTTGATATTATCC	17	121888	121905	36
	549587	CGGGACGTGTTTGATATT	24	121892	121909	37
	549588	CTCCCGGGACGTGTTTGA	52	121896	121913	38
60	549589	CCGCCTCCCGGGACGTGT	57	121900	121917	39
	549590	ACTGCCGCCTCCCGGGAC	84	121904	121921	40
	549591	TCACACTGCCGCCTCCCG	48	121908	121925	41
65	549592	GTACTIONACTGCCGCCT	30	121912	121929	42

(continuación)

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 9_10					
ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQID NO
549593	GAAGGTA CT CACTGCC	35	121916	121933	43
549594	GTGTGAAGGTA CT CACAC	63	121920	121937	44
549595	GGACGTGTGAAGGTA CT C	20	121924	121941	45
549596	CATGGGACGTGTGAAGGT	125	121928	121945	46
549597	GGCGCATGGGACGTGTGA	216	121932	121949	47
549598	GCACGGCGCATGGGACGT	242	121936	121953	48
549599	CACAGCACGGCGCATGGG	158	121940	121957	49
549600	AAGCCACAGCACGGCGCA	162	121944	121961	50
549601	ATCAAGCCACAGCACGG	175	121948	121965	51
549602	AATAATTCAAGCCACAGC	164	121952	121969	52
549603	TCCTAATAATTCAAGCCA	200	121956	121973	53
549604	CACTTCCTAATAATTCAA	133	121960	121977	54
549605	ACACCACTTCCTAATAAT	113	121964	121981	55
549606	ACTCACACCACTTCCTAA	136	121968	121985	56
549608	GTGTACGCACTCACACCA	80.6	121976	121993	57
549609	GCAAGTGTACGCACTCAC	49.9	121980	121997	58
549610	TCTCGCAAGTGTACGCAC	86.5	121984	122001	59
549611	AGTGTCTCGCAAGTGTAC	62.4	121988	122005	60
549612	ATGCAGTGTCTCGCAAGT	46.4	121992	122009	61
549613	TTCTATGCAGTGTCTCGC	46.6	121996	122013	62
549614	TTTATTCTATGCAGTGTCT	33.2	122000	122017	63
549615	AGGATTTATTCTATGCAG	34.3	122004	122021	64
549616	AAGAAGGATTTATTCTAT	46.5	122008	122025	65
549617	GCCAAGAAGGATTTATT	29.6	122012	122029	66
549618	GAGAGCCAAGAAGGATT	38.6	122016	122033	67
549619	TCCTGAGAGCCAAGAAG	36.9	122020	122037	68
549620	CAGATCCTGAGAGCCCAA	38.3	122024	122041	69

Tabla 2

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 10_11						
ISIS No.	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	Malapareamientos	SEQ ID No.
549543	CCCGCCTACTTGCTCGCA	128	121708	121725	0	8
			121768	121785	1	

ES 2 807 379 T3

(continuación)

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 10_11							
5	ISIS No.	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	Malapareamientos	SEQ ID No.
10	549544	TGGACCCGCCTACTTGCT	117	121712	121729	0	9
				121772	121789	1	
15	549545	ACCCTGGACCCGCCTACT	98	121716	121733	0	10
				121776	121793	1	
15	549546	CATGCGCCACCCTGGACC	78	121724	121741	0	11
	549547	GTGACATGCGCCACCCTG	75	121728	121745	0	12
	549548	ATGAGTGACATGCGCCAC	63	121732	121749	0	13
20	549549	TTCGATGAGTGACATGCG	74	121736	121753	0	14
	549550	CACTTTCGATGAGTGACA	76	121740	121757	0	15
	549551	CCTCCACTTTCGATGAGT	107	121744	121761	0	16
25	549552	GACGCCTCCACTTTCGAT	137	121748	121765	0	17
30	549553	CAAGGACGCCTCCACTTT	108	121692	121709	1	18
				121752	121769	0	
30	549554	CTCGCAAGGACGCCTCCA	71	121696	121713	1	19
				121756	121773	0	
35	549555	CTTGCTCGCAAGGACGCC	108	121700	121717	1	20
				121760	121777	0	
40	549556	CCTGCTTGCTCGCAAGGA	106	121704	121721	1	21
				121764	121781	0	
40	549557	CCCGCCTGCTTGCTCGCA	93	121708	121725	1	22
				121768	121785	0	
45	549558	TGGACCCGCCTGCTTGCT	111	121712	121729	1	23
				121772	121789	0	
50	549559	ACCCTGGACCCGCCTGCT	100	121716	121733	1	24
				121776	121793	0	
50	549560	CGCCACCCTGGACCCGCC	89	121720	121737	0	25
				121780	121797	0	
	549561	GACACGCCACCCTGGACC	80	121784	121801	0	26
55	549562	GAGTGACACGCCACCCTG	81	121788	121805	0	27
	549563	GGATGAGTGACACGCCAC	54	121792	121809	0	28
	549564	AAAAGGATGAGTGACACG	45	121796	121813	0	29
60	549565	AGAAAAAAGGATGAGTGA	34	121800	121817	0	30
				121804	121821	0	
	549566	AGCCAGAAAAAAGGATGA	19	121804	121821	0	31
	549567	TGGTAGCCAGAAAAAAGG	31	121808	121825	0	32
65	549568	CCTTTGGTAGCCAGAAAA	23	121812	121829	0	70

ES 2 807 379 T3

(continuación)

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 10_11							
5	ISIS No.	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	Malapareamientos	SEQ ID No.
	549569	TGCACCTTTGGTAGCCAG	53	121816	121833	0	71
10	549570	TAATTATCTGCACCTTTG	26	121824	121841	0	72
	549571	TTCTTAATTATCTGCACC	21	121828	121845	1	73
	549572	CTTCTTCTTAATTATCTG	30	121832	121849	1	74
15	549573	CCAGCTTCTTCTTAATTA	34	121836	121853	1	75
	549574	AGATCCAGCTTCTTCTTA	43	121840	121857	1	76
	549575	GCTAAGATCCAGCTTCTT	25	121844	121861	0	77
20	549576	CGTTGCTAAGATCCAGCT	18	121848	121865	0	78
	549577	TGGACGTTGCTAAGATCC	16	121852	121869	0	79
	549578	GGACTGGACGTTGCTAAG	44	121856	121873	0	80
25	549579	ACTTGGACTGGACGTTGC	36	121860	121877	0	81
	549580	CCACACTTGGACTGGACG	19	121864	121881	0	82
	549581	TGAGCCACACTTGGACTG	16	121868	121885	0	83
30	549595	GGACGTGTGAAGGTA	20	121924	121941	0	45
	549596	CATGGGACGTGTGAAGGT	128	121928	121945	0	46
	549597	GGCGCATGGGACGTGTGA	199	121932	121949	0	47
35	549598	GCACGGCGCATGGGACGT	199	121936	121953	0	48
	549599	CACAGCACGGCGCATGGG	149	121940	121957	0	49
	549600	AAGCCACAGCACGGCGCA	156	121944	121961	0	50
40	549601	ATTCAAGCCACAGCACGG	166	121948	121965	0	51
	549602	AATAATTCAAGCCACAGC	159	121952	121969	0	52
	549603	TCCTAATAATTCAAGCCA	179	121956	121973	0	53
45	549604	CACTTCCTAATAATTCAA	123	121960	121977	0	54
	549605	ACACCACTTCCTAATAAT	113	121964	121981	0	55
	549606	ACTCACACCACTTCCTAA	119	121968	121985	0	56
50	549608	GTGTACGCACTCACACCA	77.2	121976	121993	0	57
	549609	GCAAGGTACGCACTCAC	53.0	121980	121997	0	58
	549610	TCTCGCAAGGTACGCAC	87.4	121984	122001	0	59
55	549611	AGTGTCTCGCAAGGTAC	69.2	121988	122005	0	60
	549612	ATGCAGTGTCTCGCAAGT	43.3	121992	122009	0	61
	549613	TTCTATGCAGTGTCTCGC	41.4	121996	122013	0	62
60	549614	TTTATTCTATGCAGTGTC	29.2	122000	122017	0	63
	549615	AGGATTTATTCTATGCAG	30.9	122004	122021	0	64
	549616	AAGAAGGATTTATTCTAT	45.8	122008	122025	0	65
65	549617	GCCAAGAAGGATTTATT	31.8	122012	122029	0	66

(continuación)

Efectos de los oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador 10_11						
ISIS No.	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	Malapareamientos	SEQ ID No.
549618	GAGAGCCCAAGAAGGATT	41.8	122016	122033	0	67
549619	TCCTGAGAGCCCAAGAAG	41.7	122020	122037	0	68
549620	CAGATCCTGAGAGCCCAA	35.6	122024	122041	0	69

Ejemplo 2: Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana

Se diseñó una serie de oligonucleótidos modificados para dirigirse al exón 10 de Tau humana y se analizaron sus efectos en la reducción de la inclusión del exón 10 in vitro. Estos oligonucleótidos modificados se diseñaron desplazando 1 nucleótido en sentido ascendente o en sentido descendente (es decir, micro recorrido) a través del sitio objetivo. Tienen 18 nucleósidos de longitud, en donde cada nucleósido tiene una modificación 2'-MOE. Cada enlace internucleosídico en todo el oligonucleótido modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en los oligonucleótidos modificados son 5-metilcitosinas.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (N° de registro GENBANK NT_010783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con una concentración de 5 nM de oligonucleótido modificado. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11 o 9_10 R5 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del exón 10 de Tau se ajustaron de acuerdo con el contenido total de ARN, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de la expresión de ARNm del exón 10 de Tau, con respecto a los niveles de control no tratados y se denota como "% de UTC".

Conjunto de sonda cebador humano 10_11 (secuencia directa GGATAATATCAAACACGTCCCG, designada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia inversa TGCCTAATGAGCCACACTTG, designada en la presente como SEQ ID NO: 6; secuencia de sonda GTCTACAAACCAGTTGACCTGAGC, designada en la presente como SEQ ID NO: 7).

Conjunto de sonda cebador Tau humana 9_10 R5 (secuencia directa CACTGAGAACCTGAAGCACC, designada en la presente como SEQ ID NO: 2; secuencia inversa GGACGTTGCTAAGATCCAGCT, designada en la presente como SEQ ID NO: 3; secuencia de sonda TTAATTATCTGCACCTTCCCGCCTCC, designada en la presente como SEQ ID NO: 4).

Tabla 3

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11					
ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQIDNO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
549564	AAAAGGATGAGTGACACG	43	121796	121813	29
617296	AAAAAGGATGAGTGACAC	38	121797	121814	84
617297	AAAAAAGGATGAGTGACA	40	121798	121815	85
617298	GAAAAAAGGATGAGTGAC	39	121799	121816	86
549565	AGAAAAAAGGATGAGTGA	45	121800	121817	30
617299	CAGAAAAAAGGATGAGTG	39	121801	121818	87
617300	CCAGAAAAAAGGATGAGT	34	121802	121819	88
617301	GCCAGAAAAAAGGATGAG	34	121803	121820	89
549566	AGCCAGAAAAAAGGATGA	21	121804	121821	31
617302	TAGCCAGAAAAAAGGATG	26	121805	121822	90

(continuación)

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11						
	ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQIDNO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
5	617303	GTAGCCAGAAAAAGGAT	27	121806	121823	91
10	617304	GGTAGCCAGAAAAAGGA	32	121807	121824	92
	549567	TGGTAGCCAGAAAAAGG	39	121808	121825	32
	617305	TTGGTAGCCAGAAAAAG	34	121809	121826	93
15	617306	TTTGGTAGCCAGAAAAA	49	121810	121827	94
	617307	CTTTGGTAGCCAGAAAA	37	121811	121828	95
	549568	CCTTTGGTAGCCAGAAAA	27	121812	121829	70
20	617308	ACCTTTGGTAGCCAGAAA	31	121813	121830	96
	617309	CACCTTTGGTAGCCAGAA	23	121814	121831	97
	617310	GCACCTTTGGTAGCCAGA	59	121815	121832	98
25	549569	TGCACCTTTGGTAGCCAG	59	121816	121833	71
	617311	CTGCACCTTTGGTAGCCA	59	121817	121834	99
	617312	TCTGCACCTTTGGTAGCC	58	121818	121835	100
30	617313	ATCTGCACCTTTGGTAGC	53	121819	121836	101
	415866	TATCTGCACCTTTGGTAG	41	121820	121837	102
	617314	TTATCTGCACCTTTGGTA	36	121821	121838	103
35	617315	ATTATCTGCACCTTTGGT	31	121822	121839	104
	617316	AATTATCTGCACCTTTGG	38	121823	121840	105
	549570	TAATTATCTGCACCTTTG	21	121824	121841	72
40	617317	TTAATTATCTGCACCTTT	23	121825	121842	106
	617318	ATTAATTATCTGCACCTT	25	121826	121843	107
	617319	TATTAATTATCTGCACCT	27	121827	121844	108
45	617320	TTATTAATTATCTGCACC	27	121828	121845	109
	617321	CTTATTAATTATCTGCAC	26	121829	121846	110
	617322	TCTTATTAATTATCTGCA	25	121830	121847	111
50	617323	TTCTTATTAATTATCTGC	25	121831	121848	112
	617324	CTTCTTATTAATTATCTG	25	121832	121849	113
	617325	GCTTCTTATTAATTATCT	26	121833	121850	114
55	617326	AGCTTCTTATTAATTATC	32	121834	121851	115
	617327	CAGCTTCTTATTAATTAT	31	121835	121852	116
	617328	CCAGCTTCTTATTAATTA	29	121836	121853	117
60	617329	TCCAGCTTCTTATTAATT	35	121837	121854	118
	617330	ATCCAGCTTCTTATTAAT	29	121838	121855	119
	617331	GATCCAGCTTCTTATTA	33	121839	121856	120
65	617332	AGATCCAGCTTCTTATTA	33	121840	121857	121

(continuación)

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11						
5	ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQIDNO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
	617333	AAGATCCAGCTTCTTATT	37	121841	121858	122
10	617334	TAAGATCCAGCTTCTTAT	42	121842	121859	123
	617335	CTAAGATCCAGCTTCTTA	34	121843	121860	124
	549575	GCTAAGATCCAGCTTCTT	29	121844	121861	77
15	617336	TGCTAAGATCCAGCTTCT	42	121845	121862	125
	617337	TTGCTAAGATCCAGCTTC	36	121846	121863	126
	617338	GTTGCTAAGATCCAGCTT	35	121847	121864	127
20	549576	CGTTGCTAAGATCCAGCT	26	121848	121865	78
	617339	ACGTTGCTAAGATCCAGC	25	121849	121866	128
	617340	GACGTTGCTAAGATCCAG	30	121850	121867	129
25	617341	GGACGTTGCTAAGATCCA	24	121851	121868	130
	549577	TGGACGTTGCTAAGATCC	25	121852	121869	79
	617342	CTGGACGTTGCTAAGATC	27	121853	121870	131
	617343	ACTGGACGTTGCTAAGAT	29	121854	121871	132
30	617344	GACTGGACGTTGCTAAGA	34	121855	121872	133
	549578	GGACTGGACGTTGCTAAG	40	121856	121873	80
	617345	TGACTGGACGTTGCTAA	51	121857	121874	134
35	617346	TTGACTGGACGTTGCTA	43	121858	121875	135
	617347	CTTGGACTGGACGTTGCT	38	121859	121876	136
	549579	ACTTGGACTGGACGTTGC	34	121860	121877	81
40	617348	CACTTGGACTGGACGTTG	39	121861	121878	137
	617349	ACACTTGGACTGGACGTT	30	121862	121879	138
	617350	CACACTTGGACTGGACGT	32	121863	121880	139
45	549580	CCACACTTGGACTGGACG	27	121864	121881	82
	617351	GCCACACTTGGACTGGAC	23	121865	121882	140
	617352	AGCCACACTTGGACTGGA	23	121866	121883	141
50	617353	GAGCCACACTTGGACTGG	26	121867	121884	142
	549581	TGAGCCACACTTGGACTG	24	121868	121885	83

55

Tabla 4

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5						
60	ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
	617354	TTGAGCCACACTTGGACT	21	121869	121886	143
65	617355	TTTGAGCCACACTTGGAC	22	121870	121887	144

(continuación)

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5						
ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO	
5	617356	CTTTGAGCCACACTTGGA	16	121871	121888	145
10	549582	CCTTTGAGCCACACTTGG	14	121872	121889	146
	617357	TCCTTTGAGCCACACTTG	17	121873	121890	147
15	617358	ATCCTTTGAGCCACACTT	17	121874	121891	148
	617359	TATCCTTTGAGCCACACT	19	121875	121892	149
	549583	TTATCCTTTGAGCCACAC	20	121876	121893	33
20	617360	ATTATCCTTTGAGCCACA	21	121877	121894	150
	617361	TATTATCCTTTGAGCCAC	15	121878	121895	151
	617362	ATATTATCCTTTGAGCCA	16	121879	121896	152
25	549584	GATATTATCCTTTGAGCC	17	121880	121897	34
	565989	TGATATTATCCTTTGAGC	17	121881	121898	153
	565990	TTGATATTATCCTTTGAG	20	121882	121899	154
	565991	TTTGATATTATCCTTTGA	28	121883	121900	155
30	549585	GTTTGATATTATCCTTTG	22	121884	121901	35
	617363	TGTTTGATATTATCCTTT	25	121885	121902	156
	617364	GTGTTTGATATTATCCTT	22	121886	121903	157
35	617365	CGTGTTTGATATTATCCT	20	121887	121904	158
	549586	ACGTGTTTGATATTATCC	21	121888	121905	36
	617366	GACGTGTTTGATATTATC	24	121889	121906	159
40	617367	GGACGTGTTTGATATTAT	16	121890	121907	160
	617368	GGGACGTGTTTGATATTA	33	121891	121908	161
	549587	CGGGACGTGTTTGATATT	20	121892	121909	37
45	617369	CCGGGACGTGTTTGATAT	25	121893	121910	162
	617370	CCCGGGACGTGTTTGATA	43	121894	121911	163
	617371	TCCCGGGACGTGTTTGAT	52	121895	121912	164
50	549588	CTCCCGGGACGTGTTTGA	53	121896	121913	38
	549590	ACTGCCGCCTCCCGGGAC	48	121904	121921	40
	617372	CACTGCCGCCTCCCGGGA	71	121905	121922	165
55	617373	ACACTGCCGCCTCCCGGG	60	121906	121923	166
	617374	CACACTGCCGCCTCCCGG	40	121907	121924	167
	549591	TCACACTGCCGCCTCCCG	47	121908	121925	41
60	617375	CTCACACTGCCGCCTCCC	33	121909	121926	168
	617376	ACTCACACTGCCGCCTCC	34	121910	121927	169
	617377	TACTCACACTGCCGCCTC	34	121911	121928	170
65	549592	GTA CT C A C A C T G C C G C C T	31	121912	121929	42

(continuación)

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5						
ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO	
5	617378	GGTACTCACACTGCCGCC	29	121913	121930	171
10	617379	AGGACTCACACTGCCGC	34	121914	121931	172
	617380	AAGTACTCACACTGCCG	43	121915	121932	173
	549593	GAAGTACTCACACTGCC	33	121916	121933	43
15	617381	TGAAGTACTCACACTGC	28	121917	121934	174
	617382	GTGAAGTACTCACACTG	41	121918	121935	175
	617383	TGTGAAGTACTCACACT	43	121919	121936	176
20	549594	GTGTGAAGTACTCACAC	68	121920	121937	44
	617384	CGTGTGAAGTACTCACA	35	121921	121938	177
	617385	ACGTGTGAAGTACTCAC	34	121922	121939	178
25	617386	GACGTGTGAAGTACTCA	29	121923	121940	179
	549595	GGACGTGTGAAGTACTC	26	121924	121941	45
	617387	GGGACGTGTGAAGTACT	36	121925	121942	180
30	617388	TGGGACGTGTGAAGGTAC	36	121926	121943	181
	617389	ATGGGACGTGTGAAGGTA	94	121927	121944	182
	549596	CATGGGACGTGTGAAGGT	141	121928	121945	46
35	617390	GCATGGGACGTGTGAAGG	297	121929	121946	183
	510184	CGCATGGGACGTGTGAAG	295	121930	121947	184
	617391	GCGCATGGGACGTGTGAA	274	121931	121948	185
40	549597	GGCGCATGGGACGTGTGA	284	121932	121949	47
	510185	CGGCGCATGGGACGTGTG	276	121933	121950	186
	617392	ACGGCGCATGGGACGTGT	304	121934	121951	187
45	510186	CACGGCGCATGGGACGTG	268	121935	121952	188
	549598	GCACGGCGCATGGGACGT	305	121936	121953	48
	617393	AGCACGGCGCATGGGACG	237	121937	121954	189
50	510187	CAGCACGGCGCATGGGAC	144	121938	121955	190
	617394	ACAGCACGGCGCATGGGA	170	121939	121956	191
	549599	CACAGCACGGCGCATGGG	183	121940	121957	49
55	549619	TCCTGAGAGCCCAAGAAG	42	122020	122037	68
	617395	ATCCTGAGAGCCCAAGAA	38	122021	122038	192
	617396	GATCCTGAGAGCCCAAGA	44	122022	122039	193
60	617397	AGATCCTGAGAGCCCAAG	35	122023	122040	194
	549620	CAGATCCTGAGAGCCCAA	35	122024	122041	69
	617398	CCAGATCCTGAGAGCCCA	39	122025	122042	195
65	617399	GCCAGATCCTGAGAGCCC	47	122026	122043	196

(continuación)

Efectos de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana usando el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5					
ISIS NO	Secuencia	% UTC	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
617400	AGCCAGATCCTGAGAGCC	38	122027	122044	197

Ejemplo 3: Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana

Se seleccionaron varios oligonucleótidos modificados de las Tablas 3 y 4 y se evaluaron adicionalmente sus efectos sobre la inhibición de la expresión del exón 10 de Tau humana in vitro. Se incluyó ISIS 549595 en el estudio para comparación.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (N° de registro GENBANK NT_010783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con una concentración de 0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 o 30 nM de oligonucleótido modificado como se especifica en la tabla siguiente. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5 para medir los niveles de ARNm, excepto para ISIS 549581. Para este oligonucleótido se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11. Los niveles de ARNm de exón 10 de Tau humana se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®.

La concentración inhibitora semimáxima máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido se presenta en la tabla siguiente y se calculó trazando las concentraciones de oligonucleótidos usados frente al porcentaje de inhibición de la expresión del ARNm de exón 10 de Tau humana alcanzado en cada concentración, y observando la concentración de oligonucleótido en el que se logró una inhibición del 50% de la expresión de ARNm del exón 10 de Tau humana en comparación con el control. Los resultados se presentan a continuación.

Tabla 5

Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre la expresión del exón 10 de Tau humana					
ISIS NO	Secuencia	IC ₅₀ (nM)	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
549581	TGAGCCACACTTGGACTG	1.20	121868	121885	83
617354	TTGAGCCACACTTGGACT	1.39	121869	121886	143
617355	TTTGAGCCACACTTGGAC	1.08	121870	121887	144
617356	CTTTGAGCCACACTTGGGA	0.74	121871	121888	145
549582	CCTTTGAGCCACACTTGG	0.49	121872	121889	146
617357	TCCTTTGAGCCACACTTG	0.64	121873	121890	147
617358	ATCCTTTGAGCCACACTT	0.44	121874	121891	148
617359	TATCCTTTGAGCCACACT	0.54	121875	121892	149
549583	TTATCCTTTGAGCCACAC	0.37	121876	121893	33
617360	ATTATCCTTTGAGCCACA	0.39	121877	121894	150
617361	TATTATCCTTTGAGCCAC	0.38	121878	121895	151
549595	GGACGTGTGAAGGTA	0.97	121924	121941	45

Ejemplo 4: Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana

Se seleccionaron varios oligonucleótidos modificados de la Tabla 4 y se evaluaron adicionalmente para sus efectos sobre la inhibición de la expresión del exón 10 de Tau humana in vitro. ISIS 549595 se incluyó en el estudio por comparación.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (Nº de registro GENBANK NT_010783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con una concentración de 0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 o 30 nM de oligonucleótido modificado como se especifica en la tabla siguiente. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto sonda cebador de Tau humana 9_10 R5 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm del exón 10 de Tau humana se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®.

La IC₅₀ de cada oligonucleótido se calculó de la misma manera que la ilustrada en el Ejemplo 3 y los resultados se presentan a continuación.

Tabla 6

Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre la expresión del exón 10 de Tau humana					
ISIS NO	Secuencia	IC ₅₀ (nM)	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
617362	ATATTATCCTTTGAGCCA	0.27	121879	121896	152
549584	GATATTATCCTTTGAGCC	0.40	121880	121897	34
565989	TGATATTATCCTTTGAGC	0.58	121881	121898	153
565990	TTGATATTATCCTTTGAG	1.23	121882	121899	154
549585	GTTTGATATTATCCTTTG	0.71	121884	121901	35
617364	GTGTTTGATATTATCCTT	0.61	121886	121903	157
617365	CGTGTGGATATTATCCT	0.74	121887	121904	158
549586	ACGTGTTTGATATTATCC	0.93	121888	121905	36
617367	GGACGTGTTTGATATTAT	0.64	121890	121907	160
549587	CGGGACGTGTTTGATATT	0.97	121892	121909	37
549620	CAGATCCTGAGAGCCCAA	3.46	122024	122041	69
549595	GGACGTGTGAAGGTACTC	1.25	121924	121941	45

Ejemplo 5: Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana

Se seleccionaron varios oligonucleótidos modificados de las Tablas 3 y 4 y se evaluaron adicionalmente para sus efectos sobre la inhibición de la expresión del exón 10 de Tau humana in vitro. ISIS 549595 se incluyó en el estudio por comparación.

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (Nº de registro GENBANK NT_010783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con concentraciones de 0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 o 30 nM de oligonucleótido modificado como se especifica en la tabla siguiente. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11, excepto para ISIS 549595. Para este oligonucleótido se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5. Los niveles de ARNm del exón 10 de Tau humana se

ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®.

La IC₅₀ de cada oligonucleótido se calculó de la misma manera que la ilustrada en el Ejemplo 3 y los resultados se presentan a continuación.

5

Tabla 7

Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre la expresión del exón 10 de Tau humana					
ISIS NO	Secuencia	IC ₅₀ (nM)	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
549566	AGCCAGAAAAAAGGATGA	1.00	121804	121821	31
617309	CACCTTTGGTAGCCAGAA	1.11	121814	121831	97
549570	TAATTATCTGCACCTTTG	1.39	121824	121841	72
617317	TTAATTATCTGCACCTTT	1.26	121825	121842	106
617318	ATTAATTATCTGCACCTT	1.21	121826	121843	107
617323	TTCTTATTAATTATCTGC	0.96	121831	121848	112
617324	CTTCTTATTAATTATCTG	1.06	121832	121849	113
617341	GGACGTTGCTAAGATCCA	0.82	121851	121868	130
549577	TGGACGTTGCTAAGATCC	0.87	121852	121869	79
617351	GCCACACTTGGACTGGAC	0.91	121865	121882	140
617352	AGCCACACTTGGACTGGA	0.79	121866	121883	141
549595	GGACGTGTGAAGGTACTION	0.73	121924	121941	45

10

15

20

25

30

Ejemplo 6: Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre el exón 10 de Tau humana

35

Se seleccionaron varios oligonucleótidos modificados de las Tablas 1 y 4 y se evaluaron adicionalmente por su efecto sobre la inhibición de la expresión del exón 10 de Tau humana in vitro. ISIS 617782, 617781 y 415833 se incluyeron en el estudio por comparación.

40

El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (N° de registro GENBANK NT_010783.15 truncado de los nucleótidos 9240000 a 9381000).

45

ISIS 617782 tiene 21 nucleósidos de longitud, en donde cada nucleósido tiene una modificación 2'-OCH₃ y se denota como el subíndice "m". Cada enlace internucleosídico en todo el oligonucleótido modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato (P=S).

50

ISIS 617781 tiene 18 nucleósidos de longitud, en donde cada nucleósido tiene una modificación 2'-OCH₃ y se denota como el subíndice "m". Cada enlace internucleosídico a lo largo del oligonucleótido modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato (P=S).

55

ISIS 415833 tiene 20 nucleósidos de longitud, en donde cada nucleósido tiene una modificación 2'-MOE. Cada enlace internucleosídico en todo el oligonucleótido modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en los oligonucleótidos modificados son 5-metilcitosinas.

60

Las células A172 se transfectaron usando Lipofectamine2000® con una concentración de 0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 o 30 nM de oligonucleótido modificado como se especifica en la tabla siguiente. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de los transcritos de Tau que contenían el exón 10 por PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 9_10 R5, excepto para ISIS 617781 y 415833. Para estos dos oligonucleótidos se usó el conjunto de sonda cebador de Tau humana 10_11. Los niveles de ARNm de exón 10 de Tau humana se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®.

65

La IC₅₀ de cada oligonucleótido se calculó de la misma manera que la ilustrada en el Ejemplo 3 y los resultados se presentan a continuación.

Tabla 8

Efecto inhibitor de oligonucleótidos modificados con 2'-MOE uniformes sobre la expresión del exón 10 de Tau humana					
ISIS NO	Secuencia	IC ₅₀ (nM)	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
617357	TCCTTTGAGCCACACTTG	0.48	121873	121890	147
617358	ATCCTTTGAGCCACACTT	0.34	121874	121891	148
617359	TATCCTTTGAGCCACACT	0.41	121875	121892	149
549583	TTATCCTTTGAGCCACAC	0.27	121876	121893	33
617360	ATTATCCTTTGAGCCACA	0.33	121877	121894	150
617361	TATTATCCTTTGAGCCAC	0.24	121878	121895	151
617362	ATATTATCCTTTGAGCCA	0.27	121879	121896	152
549584	GATATTATCCTTTGAGCC	0.19	121880	121897	34
565989	TGATATTATCCTTTGAGC	0.39	121881	121898	153
617782	U _m G _m A _m A _m G _m G _m U _m A _m C _m U _m C _m A _m C _m A _m C _m U _m G _m C _m C _m G _m C _m	4.33	121914	121934	198
617781	U _m A _m U _m C _m U _m G _m C _m A _m C _m C _m U _m U _m U _m G _m G _m U _m A _m G _m	20.25	121820	121837	199
415883	TCTTATTAATTATCTGCACC	0.65	121828	121847	200

Ejemplo 7: Oligonucleótidos modificados dirigidos al exón 10 de Tau humana

Se diseñaron una serie de oligonucleótidos modificados para dirigirse al exón 10 de Tau humana. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el oligonucleótido modificado. El "sitio de detención" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el oligonucleótido modificado. Cada oligonucleótido modificado enumerado en las tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1 (Nº de registro GENBANK NT_010783. 1 5 truncado de los nucleótidos 9240000 a 938 1 000).

En la tabla siguiente, "mC" indica 5-metilcitosina, el subíndice "e" indica 2'-O-metoxietilo, el subíndice "f" indica 2'-desoxifluoro, el subíndice "d" indica 2'-desoxi, el subíndice "p" indica un monómero de ácido nucleico peptídico, el subíndice "s" indica un enlace internucleosídico de fosforotioato, el subíndice "o" indica un enlace internucleosídico de fosfodiéster, "P-" indica un conector O en el extremo 5' (PNA Bio, Thousand Oaks, CA), "-N" indica una carboxiamida de extremo 3'.

Tabla 9

Oligonucleótidos modificados dirigidos a Tau humana				
ISIS NO	Secuencia	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
549607	A _{es} ^{mC} C _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} ^{mC} C _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} T _{es} ^{mC} C _e	121972	121989	201
565985	^{mC} C _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} ^{mC} C _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} A _{es} A _{es} G _e	121706	121723	202
565986	G _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} ^{mC} C _{es} G _e	121710	121727	203
565987	G _{es} A _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} T _{es} G _{es} ^{mC} C _{es} T _{es} ^{mC} C _{es} G _e	121770	121787	204

(continuación)

Oligonucleótidos modificados dirigidos a Tau humana					
5	ISIS NO	Secuencia	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
10	565988	${}^mC_{es} {}^mC_{es} T_{es} G_{es} G_{es} A_{es} {}^mC_{es} {}^mC_{es} {}^mC_{es} G_{es} {}^mC_{es} {}^mC_{es} T_{es}$ $G_{es} {}^mC_{es} T_{es} T_{es} G_e$	121774	121791	205
15	566007	${}^mC_{es} G_{es} C_{fs} C_{fs} U_{fs} A_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs} C_{fs} U_{fs} C_{fs} G_{fs} C_{fs} A_{fs}$ $A_{es} G_e$	121706	121723	206
20	566012	${}^mC_{es} {}^mC_{es} U_{fs} G_{fs} G_{fs} A_{fs} C_{fs} C_{fs} C_{fs} G_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} G_{fs} C_{fs} U_{fs}$ $T_{es} G_e$	121774	121791	207
25	566013	$T_{es} G_{es} A_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs} A_{fs} G_{es}$ mC_e	121881	121898	208
30	566014	$T_{es} T_{es} G_{fs} A_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs} A_{es}$ G_e	121882	121899	209
35	566015	$T_{es} T_{es} U_{fs} G_{fs} A_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} U_{fs} A_{fs} U_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs}$ $U_{fs} U_{fs} G_{es} A_e$	121883	121900	210
40	566016	${}^mC_{es} A_{es} C_{fs} U_{fs} U_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} A_{fs} A_{fs} U_{fs} A_{fs} A_{fs}$ $U_{fs} U_{fs} C_{fs} A_{es} A_e$	121960	121977	211
45	566017	$A_{es} {}^mC_{es} A_{fs} C_{fs} C_{fs} A_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} A_{fs} A_{fs}$ $U_{fs} A_{fs} A_{es} T_e$	121964	121981	212
50	566018	$A_{es} {}^mC_{es} U_{fs} C_{fs} A_{fs} C_{fs} A_{fs} C_{fs} C_{fs} A_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} C_{fs}$ $C_{fs} U_{fs} A_{es} A_e$	121968	121985	213
55	568409	${}^mC_{es} {}^mC_{es} C_{fs} G_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} A_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs} C_{fs}$ $U_{fs} C_{fs} G_{fs} {}^mC_{es} A_e$	121708	121725	214
60	568410	$G_{es} A_{es} C_{fs} C_{fs} C_{fs} G_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} A_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs}$ $C_{fs} U_{fs} {}^mC_{es} G_e$	121710	121727	215
65	568411	$G_{es} A_{es} C_{fs} C_{fs} C_{fs} G_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} G_{fs} C_{fs} U_{fs} U_{fs} G_{fs}$ $C_{fs} U_{fs} {}^mC_{es} G_e$	121770	121787	216
70	568412	$T_{es} G_{es} G_{fs} A_{fs} C_{fs} C_{fs} C_{fs} G_{fs} C_{fs} C_{fs} U_{fs} G_{fs} C_{fs} U_{fs}$ $U_{fs} G_{fs} {}^mC_{es} T_e$	121772	121789	217
75	624464	$U_{ms} C_{ms} U_{ms} U_{ms} A_{ms} U_{ms} U_{ms} A_{ms} A_{ms} U_{ms} U_{ms}$ $A_{ms} U_{ms} C_{ms} U_{ms} G_{ms} C_{ms} A_{ms} C_{ms} C_m$	121828	121847	218
80	624465	$T_{ks} {}^mC_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ds} T_{ds} T_{ks} A_{ds} A_{ds} T_{ks} T_{ds} A_{ds} T_{ks}$ ${}^mC_{ds} T_{ds} G_{ks} {}^mC_{ds} A_{ds} {}^mC_{ks} {}^mC_k$	121828	121847	200
85	624466	$T_{ks} {}^mC_{es} T_{es} T_{ks} A_{es} T_{es} T_{ks} A_{es} A_{es} T_{ks} T_{es} A_{es} T_{ks}$ ${}^mC_{es} T_{es} G_{ks} {}^mC_{es} A_{es} {}^mC_{ks} {}^mC_k$	121828	121847	200
90	624467	$T_{ks} {}^mC_{es} T_{es} T_{ko} A_{es} T_{es} T_{ko} A_{es} A_{es} T_{ko} T_{es} A_{es} T_{ko}$ ${}^mC_{es} T_{es} G_{ko} {}^mC_{es} A_{es} {}^mC_{ks} {}^mC_k$	121828	121847	200
95	624468	$T_{ks} {}^mC_{ds} T_{ds} T_{ko} A_{ds} T_{ds} T_{ko} A_{ds} A_{ds} T_{ko} T_{ds} A_{ds} T_{ko}$ ${}^mC_{ds} T_{ds} G_{ko} {}^mC_{ds} A_{ds} {}^mC_{ks} {}^mC_k$	121828	121847	200

(continuación)

Oligonucleótidos modificados dirigidos a Tau humana					
5	ISIS NO	Secuencia	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
10	626881	P-T _p C _p T _p T _p A _p T _p T _p A _p A _p T _p T _p A _p T _p C _p T _p G _p C _p A _p C _p C _p -N	121828	121847	200
15	670011	G _{es} G _{es} A _{eo} ^m C _{es} G _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} ^m C _{eo} T _{es} A _{eo} A _{es} G _{eo} A _{es} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} A _e	121851	121868	130
20	670012	^m C _{es} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} A _{eo} G _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} G _{es} G _e	121872	121889	146
25	670013	A _{es} T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} A _{eo} G _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	121874	121891	148
30	670014	T _{es} T _{es} A _{eo} T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} A _{eo} G _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{es} A _{es} ^m C _e	121876	121893	33
35	670015	A _{es} T _{es} T _{eo} A _{es} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{eo} T _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} A _{es} G _{eo} ^m C _{es} ^m C _{eo} A _{es} ^m C _{es} A _e	121877	121894	150
40	670016	T _{es} A _{es} T _{eo} T _{es} A _{eo} T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} A _{eo} G _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{es} ^m C _e	121878	121895	151
45	670017	A _{es} T _{es} A _{eo} T _{es} T _{eo} A _{es} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{eo} T _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} A _{es} G _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} A _e	121879	121896	152
50	670018	G _{es} A _{es} T _{eo} A _{es} T _{eo} T _{es} A _{eo} T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} ^m C _e	121880	121897	34
55	670019	G _{es} T _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} A _{es} T _{eo} A _{es} T _{eo} T _{es} A _{eo} T _{es} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{eo} T _{es} T _{es} G _e	121884	121901	35
60	670020	G _{es} G _{eo} A _{eo} ^m C _{eo} G _{es} T _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} A _{es} A _{es} G _{eo} A _{eo} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} A _e	121851	121868	130
65	670021	^m C _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} T _{es} G _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} T _{es} G _{es} G _e	121872	121889	146
70	670022	A _{es} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} T _{es} T _{es} T _{es} G _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} A _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	121874	121891	148
75	670023	T _{es} T _{eo} A _{eo} T _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} T _{es} G _{es} A _{es} G _{es} ^m C _{eo} ^m C _{eo} A _{eo} ^m C _{es} A _{es} ^m C _e	121876	121893	33
80	670024	A _{es} T _{eo} T _{eo} A _{eo} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} T _{es} G _{es} A _{es} G _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{eo} A _{es} ^m C _{es} A _e	121877	121894	150
85	670025	T _{es} A _{eo} T _{eo} T _{eo} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} T _{es} G _{es} A _{eo} G _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} A _{es} ^m C _e	121878	121895	151
90	670026	A _{es} T _{eo} A _{eo} T _{eo} T _{es} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} T _{es} G _{eo} A _{eo} G _{eo} ^m C _{es} ^m C _{es} A _e	121879	121896	152
95	670027	G _{es} A _{eo} T _{eo} A _{eo} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} T _{eo} G _{eo} A _{eo} G _{es} ^m C _{es} ^m C _e	121880	121897	34

(continuación)

Oligonucleótidos modificados dirigidos a Tau humana					
5	ISIS NO	Secuencia	SEQ ID NO: 1 Sitio de Inicio	SEQ ID NO: 1 Sitio de Detención	SEQ ID NO
10	670028	G _{es} T _{eo} T _{eo} T _{eo} G _{es} A _{es} T _{es} A _{es} T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} mC _{eo} mC _{eo} T _{eo} T _{es} T _{es} G _e	121884	121901	35
	678329	G _{es} mC _{es} mC _{eo} A _{es} mC _{eo} A _{es} mC _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} G _{eo} A _{es} mC _{eo} T _{es} G _{eo} G _{es} A _{es} mC _e	121865	121882	140
15	678330	A _{es} G _{es} mC _{eo} mC _{es} A _{eo} mC _{es} A _{eo} mC _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} G _{es} A _{eo} mC _{es} T _{eo} G _{es} G _{es} A _e	121866	121883	141
20	678331	T _{es} G _{es} A _{eo} G _{es} mC _{eo} mC _{es} A _{eo} mC _{es} A _{eo} mC _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} G _{es} A _{eo} mC _{es} T _{es} G _e	121868	121885	83
	678332	G _{es} mC _{eo} mC _{eo} A _{eo} mC _{es} A _{es} mC _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{es} A _{es} mC _{eo} T _{eo} G _{eo} G _{es} A _{es} mC _e	121865	121882	140
25	678333	A _{es} G _{eo} mC _{eo} mC _{eo} A _{es} mC _{es} A _{es} mC _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{es} A _{eo} mC _{eo} T _{eo} G _{es} G _{es} A _e	121866	121883	141
30	678334	T _{es} G _{eo} A _{eo} G _{eo} mC _{es} mC _{es} A _{es} mC _{es} A _{es} mC _{es} T _{es} T _{es} G _{eo} G _{eo} A _{eo} mC _{es} T _{es} G _e	121868	121885	83
	693840	T _{es} G _{es} G _{eo} A _{es} mC _{eo} G _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} mC _{es} T _{eo} A _{es} A _{eo} G _{es} A _{eo} T _{es} mC _{es} mC _e	121852	121869	79
35	693841	mC _{es} mC _{es} A _{eo} mC _{es} A _{eo} mC _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} G _{es} A _{eo} mC _{es} T _{eo} G _{es} G _{eo} A _{es} mC _{es} G _e	121864	121881	82
40	693842	A _{es} mC _{es} G _{eo} T _{es} G _{eo} T _{es} T _{eo} T _{es} G _{eo} A _{es} T _{eo} A _{es} T _{eo} T _{es} A _{eo} T _{es} mC _{es} mC _e	121888	121905	36
	693843	G _{es} G _{es} A _{eo} mC _{es} G _{eo} T _{es} G _{eo} T _{es} G _{eo} A _{es} A _{eo} G _{es} G _{eo} T _{es} A _{eo} mC _{es} T _{es} mC _e	121924	121941	45
45	693844	G _{es} A _{es} G _{eo} mC _{es} mC _{eo} A _{es} mC _{eo} A _{es} mC _{eo} T _{es} T _{eo} G _{es} G _{eo} A _{es} mC _{eo} T _{es} G _{es} G _e	121867	121884	142
	693845	T _{es} G _{eo} G _{eo} A _{eo} mC _{es} G _{es} T _{es} T _{es} G _{es} mC _{es} T _{es} A _{es} A _{eo} G _{eo} A _{eo} T _{es} mC _{es} mC _e	121852	121869	79
50	693846	mC _{es} mC _{eo} A _{eo} mC _{eo} A _{es} mC _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{es} A _{es} mC _{es} T _{eo} G _{eo} G _{eo} A _{es} mC _{es} G _e	121864	121881	82
55	693847	A _{es} mC _{eo} G _{eo} T _{eo} G _{es} T _{es} T _{es} T _{es} G _{es} A _{es} T _{es} A _{es} T _{eo} T _{eo} A _{eo} T _{es} mC _{es} mC _e	121888	121905	36
	693848	G _{es} G _{eo} A _{eo} mC _{eo} G _{es} T _{es} G _{es} T _{es} G _{es} A _{es} A _{es} G _{es} G _{eo} T _{eo} A _{eo} mC _{es} T _{es} mC _e	121924	121941	45
60	693849	G _{es} A _{eo} G _{eo} mC _{eo} mC _{es} A _{es} mC _{es} A _{es} mC _{es} T _{es} T _{es} G _{es} G _{eo} A _{eo} mC _{eo} T _{es} G _{es} G _e	121867	121884	142

65 **Ejemplo 8: Análisis in vivo de oligonucleótidos dirigidos al exón 10 de Tau humana**

Se separaron ratas Sprague Dawley en grupos de 3 ratas para el experimento presentado en la Tabla 11 y en grupos de 2 o 4 ratas para el experimento presentado en la Tabla 12. A cada rata en cada grupo de ratas se le administró una única dosis intratecal de 3 mg (IT) de un oligonucleótido seleccionado de la Tabla 3, 4 o 9. En varios puntos temporales después de la inyección de 3 horas a 8 semanas, se evaluó el movimiento de 7 partes diferentes del cuerpo para cada rata. Las 7 partes del cuerpo son (1) la cola de la rata; (2) la postura posterior de la rata; (3) las extremidades posteriores de la rata; (4) las patas traseras de la rata; (5) las patas delanteras de la rata; (6) la postura anterior de la rata; y (7) la cabeza de la rata. Para cada una de las 7 partes del cuerpo diferentes, a cada rata se le asignó una subpuntuación de 0 si la parte del cuerpo se movía o 1 si la parte del cuerpo estaba paralizada. Después de evaluar cada una de las 7 partes del cuerpo, se sumaron las subpuntuaciones para cada rata y luego se promediaron para cada grupo. Por ejemplo, si la cola, la cabeza y todas las demás partes del cuerpo evaluadas de una rata se movieron 3 horas después de la dosis de 3 mg IT, obtendría una puntuación sumada de 0. Si otra rata no movió su cola 3 horas después de la dosis de 3 mg IT pero todas las demás partes del cuerpo evaluadas se movían, recibiría una puntuación de 1. Las ratas tratadas con solución salina generalmente reciben una puntuación de 0. Una puntuación en el extremo superior del intervalo sugeriría toxicidad. Los resultados se presentan como la puntuación media para cada grupo de tratamiento en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11

Estudio in vivo de bolo IT de 3 mg				
ISIS No.	Puntuación 3 horas después de la inyección	Puntuación 2 semanas después de la inyección	Puntuación 8 semanas después de la inyección	SEQ ID NO.
670020	1.0	2.7	2.7	130
670011	2.3	2.3	2.3	130
617341	3.0	0.0	0.0	130
678329	2.3	0.0	0.0	140
678332	3.0	0.0	1.3	140
617351	7.0	0.0	4.0	140
678330	2.7	2.3	3.0	141
678333	2.7	2.3	2.3	141
617352	7.0	0.0	2.0	141
678331	3.0	0.0	0.0	83
678334	4.3	2.3	2.3	83
549581	7.0	0.0	0.3	83
670012	2.7	0.0	0.0	146
670021	3.0	0.0	1.0	146
549582	4.3	0.0	0.0	146
670013	0.3	2.3	2.3	148
670022	2.0	2.3	3.0	148
617358	3.7	0.0	1.3	148
670014	0.0	0.0	0.0	33
670023	2.0	1.0	0.3	33
549583	2.3	0.0	0.0	33
670015	1.0	2.0	0.7	150
670024	1.0	0.7	0.0	150
617360	5.3	0.0	1.0	150
670025	0.3	5.3	5.3	151
670016	2.3	1.3	1.7	151

(continuación)

Estudio in vivo de bolo IT de 3 mg				
ISIS No.	Puntuación 3 horas después de la inyección	Puntuación 2 semanas después de la inyección	Puntuación 8 semanas después de la inyección	SEQ ID NO.
617361	3.0	0.0	0.3	151
670017	0.0	1.7	1.3	152
670026	1.0	3.7	3.3	152
617362	4.7	3.7	2.7	152
670018	0.3	0.3	0.3	34
670027	1.0	0.7	0.7	34
549584	5.0	2.7	3.7	34
670028	2.0	0.0	0.0	35
670019	3.0	0.0	0.0	35
549585	4.7	5.3	7.0	35

Tabla 12

Estudio in vivo de bolo IT de 3 mg			
ISIS No.	Nº de ratas en grupo de tratamiento	Puntuación 3 horas después de la inyección	SEQ ID NO.
549577	4	3.3	79
693840	4	1.8	79
693845	4	0.0	79
549580	4	7.0	82
693841	4	1.8	82
693846	4	2.5	82
617353	4	7.0	142
693844	2	3.5	142
693849	4	5.0	142
549582	4	4.3	146
549586	4	5.0	36
693847	2	1.0	36
549595	4	6.5	45
693843	2	2.0	45
693848	2	7.0	45

Ejemplo 9: Efecto inhibitor in vivo de un oligonucleótido modificado dirigido al exón 10 de Tau humana

Los ratones B6.Cg-Mapttm1(EGFP)Klt Tg(MAPT)8cPdav/J (The Jackson Laboratory) expresan las isoformas 3R y 4R de Tau humana. En este modelo de ratón se evaluó el efecto de los oligonucleótidos seleccionados de la Tabla 3, 4 u 8 sobre el desplazamiento de la isoforma 4R a la isoforma 3R.

Se administró a grupos de cuatro ratones B6.Cg-Mapttm1(EGFP)Klt Tg(MAPT)8cPdav/J (3-4 meses de edad) 500 µg de oligonucleótido mediante una inyección en bolo intracerebroventricular (ICV). Un grupo de control de cuatro ratones se trató de manera similar con PBS. Dos semanas después de la dosis, se sacrificaron los animales y se extrajo el ARN de la corteza cerebral, el hipocampo y/o la médula espinal. La expresión de ARNm de la isoforma 4R y la Tau humana total se analizaron por qRT-PCR. La isoforma 4R se analizó usando el conjunto de

sonda cebador hTau 9_10 junction (secuencia directa 5'-CACTGAGAACCTGAAGCACC-3', SEQ ID NO: 219; secuencia inversa 5'-GTTGCTAAGATCCAGCTTCTT-3', SEQ ID NO: 220; secuencia de sonda 5'-TTAATTATCTGCACCTTCCCGCCTCC-3', SEQ ID NO: 221) o conjunto de sonda cebador hTau 10_11 junction (secuencia directa 5'-AATATCAAACACGTCCCGGGAG-3', SEQ ID NO: 222; secuencia inversa 5'-TGCCTAATGAGCCACACTTG-3', SEQ ID NO: 223; secuencia de sonda 5'-GTCTACAAACCAGTTGACCTGAGC-3', SEQ ID NO: 224). La Tau total se analizó usando el conjunto de sonda cebador RTS3104 (secuencia directa 5'-AAGATTGGTCCCTGGACAAT-3', SEQ ID NO: 225; secuencia inversa 5'-AGCTTGTGGTTTCAATCTTTTATT-3', SEQ ID NO: 226; secuencia de sonda 5'-CACCCACGTCCCTGGC', SEQ ID NO: 227). La proporción de la isoforma 4R con los niveles de ARNm de Tau totales se normalizó a los niveles de GAPDH de ratón, que se analizaron usando el conjunto de sonda cebador mGapdh_LTS00102 (secuencia directa 5'-GGCAAATTC AACGGCACAGT-3', SEQ ID NO: 228; secuencia inversa 5'-GGGTCTCGCTCCTGGAAGAT-3', SEQ ID NO: 229; secuencia de sonda 5'-AAGGCCGAGAATGGGAAGCTTGTCATC-3', SEQ ID NO: 230). Los resultados se presentan en las Tablas 13-15 como la proporción media de la isoforma 4R a ARNm de Tau total normalizado a niveles de GAPDH para cada grupo de tratamiento dividido por la proporción media para el grupo PBS. "ND" indica que no hay datos.

La inflamación también se evaluó mediante la realización de RT-PCT para determinar los niveles de expresión de AIF1 en la corteza, el hipocampo y/o la médula espinal. Después de la normalización de todas las muestras a GAPDH, el valor medio de AIF1 para cada grupo de tratamiento se dividió por el valor medio de AIF1 para el grupo de control de PBS. Los resultados se presentan en las Tablas 13-15.

Tabla 13

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones							
ISIS NO.	4R corteza	4R hipo	4R médula espinal	AIF1 corteza	AIF1 hipo	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
415883	0.50	0.46	0.56	1.35	1.27	1.44	200
549566	0.54	0.54	0.66	1.09	1.13	1.46	31
549570	0.58	0.60	0.64	1.17	1.16	1.39	72
549577	0.25	0.30	0.38	2.92	3.27	4.39	79
549581	0.25	ND	ND	1.04	1.07	1.40	83
549582	0.07	0.10	0.12	0.89	0.95	1.15	146
549583	0.25	0.26	0.25	0.97	0.94	1.09	33
617309	0.36	0.36	0.51	1.06	1.06	1.09	97

Tabla 14

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos					
ISIS NO.	4R corteza	4R hipo	4R médula espinal	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
549582	0.21	0.21	0.23	0.97	146
549584	0.32	0.28	0.28	1.12	34
549585	0.30	0.27	0.30	1.05	35
565989	0.36	0.32	0.36	1.03	153
565990	0.50	0.46	0.53	0.97	154
617341	0.25	0.28	0.28	1.16	130
617351	0.13	0.18	0.14	1.01	140
617352	0.09	0.13	0.09	1.06	141
617354	0.31	ND	ND	1.21	143
617355	0.43	0.50	0.37	1.18	144
617356	0.30	0.40	0.49	0.98	145

(continuación)

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos					
ISIS NO.	4R corteza	4R hipo	4R médula espinal	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
617357	0.33	0.33	0.27	1.31	147
617358	0.27	0.27	0.34	1.12	148
617359	0.32	0.32	0.37	0.95	149
617360	0.21	0.19	0.29	1.19	150
617361	0.26	0.21	0.37	1.04	151
617362	0.26	0.27	0.34	0.90	152
617364	0.39	0.33	0.43	1.09	157

Tabla 15

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos						
ISIS NO.	4R corteza	4R hipo	4R médula espinal	AIF1 corteza	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
549582	0.26	0.34	0.29	0.74	1.03	146
549586	0.25	0.43	0.38	0.97	0.98	36
549587	0.39	0.47	0.46	0.96	1.17	37
549595	0.27	0.39	0.39	0.84	0.92	45
617317	0.62	0.83	0.53	0.88	1.05	106
617318	0.57	0.69	0.49	0.94	1.06	107
617323	0.60	0.82	0.49	0.92	1.10	112
617324	0.72	0.88	0.49	0.70	1.03	113
617365	0.31	0.42	0.27	0.79	0.87	158
617367	0.39	0.46	0.35	0.90	1.29	160

Ejemplo 10: Efecto in vivo de oligonucleótidos de la estructura principal mixtos sobre la omisión del exón 10 de Tau humana

A los grupos de cuatro ratones B6.Cg-Maptm1(EGFP)Kit Tg(MAPT)8cPdav/J (ver el Ejemplo 9) se les administraron 125 µg de un oligonucleótido seleccionado de la Tabla 3, 4 o 9 o PBS mediante inyección de bolo ICV. Dos semanas después de la dosis, se sacrificaron los animales y se extrajo el ARN de la corteza cerebral y/o hipocampo y se analizó como se describe en el Ejemplo 9. Los resultados se presentan en las Tablas 16 y 17 como la proporción media de la isoforma 4R con respecto al ARNm de Tau total normalizado a PBS para cada grupo de tratamiento.

La expresión del factor inflamatorio de aloinjerto (AIF1) se probó como una medida de inflamación al realizar RT-PCT para determinar los niveles de expresión de AIF1 en la corteza y la médula espinal. Después de la normalización de todas las muestras a GADPH, el valor medio de AIF1 para cada grupo de tratamiento se dividió por el valor medio de AIF1 para el grupo de control de PBS. Los resultados se presentan en las tablas 16 y 17.

Tabla 16

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos				
ISIS NO.	4R Corteza	AIF1 corteza	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
549582	0.42	1.0	0.9	146
549583	0.71	0.9	1.2	33
617341	0.64	1.0	0.9	130
617361	0.63	1.1	1.1	151
670011	0.78	1.0	1.0	130
670012	0.47	0.9	1.1	146
670013	0.63	1.0	0.9	148
670014	0.90	0.9	1.0	33
670015	0.70	0.9	0.9	150
670018	0.75	1.0	1.0	34
670019	0.58	1.1	1.0	35
670020	0.67	0.9	0.9	130
670023	0.87	1.0	1.0	33
670024	0.60	1.0	1.1	150
670025	0.72	1.1	0.9	151
670027	0.79	1.0	0.9	34
670028	0.66	1.1	1.0	35
678329	0.13	1.0	1.0	140
678330	0.51	0.9	0.9	141
678331	1.12	0.9	1.0	83
678332	0.27	0.9	1.0	140
678333	0.56	0.9	0.9	141
678334	1.10	0.9	1.2	83

Tabla 17

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos				
ISIS No.	4R Corteza	AIF1 corteza	AIF1 médula	SEQ ID NO.
549577	0.56	1.4	1.6	79
549580	0.52	0.9	1.2	82
549582	0.27	0.9	1.0	146
549586	0.90	1.1	1.3	36
549595	0.90	1.0	1.4	45
617353	1.35	1.0	1.3	142

(continuación)

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

Efecto de oligonucleótidos modificados sobre la omisión del exón 10 de Tau en ratones transgénicos				
ISIS No.	4R Corteza	AIF1 corteza	AIF1 médula espinal	SEQ ID NO.
693840	0.80	0.9	1.2	79
693841	0.91	1.1	1.1	82
693842	1.20	1.0	0.8	36
693843	1.31	1.0	1.6	45
693844	2.22	1.1	1.6	142
693845	0.86	1.0	1.4	79
693846	0.84	1.0	1.4	82
693847	0.89	1.0	1.8	36
693848	0.76	0.9	1.9	45
693849	2.08	0.8	1.8	142

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Isis Pharmaceuticals, Inc.
- <120> COMPOSICIONES Y METODOS PARA MODULAR LA EXPRESION DE TAU
- <130> BIOL0220WO
- <150> 61/785,177
- <151> 2013-03-14
- <150> 61/943,931
- <151> 2014-02-24
- <160> 232
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 141001
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

ES 2 807 379 T3

	aatttataaa ggaaaaaggt ttaattgact cacagttcag catgtctggg gaagtgttag	60
	gaaacttaca atcatggcag aagagaaagc aaaccatcct ttctcacatg gtgacaggaa	120
5	gagcaaagcg gggtaagccc cttacaaaac caccagatct catgagaact cactatcacg	180
	agaacaccat ggaggtaact gccccatga ttcaattacc tcccaccagg tccctccac	240
10	gacatgtggg gattatgcga actccaactc aagatgagat ttgggtgggg acacagccaa	300
	accatatcag aagcttaacc ttctttggag catgattatt cagttgaacc taagttcagt	360
	agtcaccag ttatgctgtc ttcagctact attttccata tgtttctcaa acatctgata	420
15	tatcacactg gctagtgcac tttcttccac cagcatacca tctcaattta ccactttaac	480
	aattggactg ccactttgtg tcagggacta tctgtgctcc aactactaca agtgataagg	540
20	tcctcactga cagccaggga gcaagtgatc cagctctaaa actcacctta tcatctgctt	600
	tcctagacca ctcttaacaa ccaactattc tgggttgagt tctccaagag gcagagagtt	660
25	caggatacag aatgttgttt tgtttttggt gttggtgctg ttggtgtttg tgtgtgtgtt	720
	tgggcttttt tgagacggag tctcactctg ttgccaggt agaagtgcag tggcatgatc	780
	tcagctccct gcaacctcca cctcctgggt ttaagtgatt cccctgcctc cacctcctga	840
30	gtagctggga ctacaagtgt gcgccaccac acccagctaa tttttgtgtt tttagtagaa	900
	atggggtttt accatgttgg ctaggctgct cccaaactcc tgacctccag tgatccacct	960
35	acctctgcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagcc accacacca gcccagaatg	1020
	tttattagaa tgcacaatta ataccagagg cagtggggaa ggaaggactg agcagaggag	1080
40	gaagttgagt tgtgattcaa cccaacaact gcctggctgg catggggagc tctggagtta	1140
	aatagggcca tcagactttc ccagtgtggg gccaacatga ctgggtcttt atacccccac	1200

45

50

55

60

65

ES 2 807 379 T3

	ctctgtcagt cactcaacgt ggtctccctg caacaagggtg actcttgag ccgagacaat	1260
	ccctgaaggg acagaggggt gaagcctgtc tgccaacagc actcccagtg gctggaacaa	1320
5	gtccttccct ataggggaat ctgggcggca cacctccatc tccatgtcca tcacatacga	1380
	tatcacagac atttaaatat tttgataact gtacataaga gtttccttta taatottata	1440
10	gatcttattt tatgcatttg aaaatattct tctgagacag ggcttttatac atattgccat	1500
	agggtgccac gatataaaaa aggttaaata ctctctgatt cagaagtatc caatgatgac	1560
	ttctctctca tgcatttaaat tgaaaatctg gtttttctcc ttctctgcta gttctctacc	1620
15	tctctcccca cctcccacat catagcctat tcacatatgt ctgaatctca tgatagacaa	1680
	gttcaggttc ttttcccaggt ttctttttac cacatcccc cccccaca taaaaagtat	1740
20	atatggcaca gcctaggttc caccxaaatc ctttctcctc ttcttctctgg gcccaaac	1800
	ctcctacata cattgggtata ccttgcgctt agggatggcc atgtgactaa gttctaacag	1860
25	tggaacatga tcagatgcca cttccagcct ctaagacagc cagtgtgttt cctccataag	1920
	ctccttctct tcttcccaac tggagactct aaatgatgac cctgcctcaa gcaagcaaac	1980
	aacaagtccc tcaggggtgg tgtaggctgc aaatggaagg agcttgagtc ccaaaccttc	2040
30	cacggagaag gctggctacc aacctggatc actcaccxaa gactgctcga agagttgggt	2100
	tgaaccattg tgttttgggg tctatttatt acaacagttt agcttgcttt gtgaatagat	2160
35	ttagtggcag agcctccaaa ttctatagat acattgatct cagtccaaac cgcactgga	2220
	acaccattaa ataaaggaat tgcaaaccxa gagaaggtaa tgaatttgct taaggtcata	2280
40	caagatggct aggatcagga cccaactctc cagttttctt tcttctctgc tattctgcct	2340
	tctgtgatcc tacataagtg ggcatgattg tataacatat gcggccatga gatttctctt	2400
	tcagcaagag aaagggacag gaagaaagag agggaaatgca ttttcttggc ctgaattagt	2460
45	gtgagccatt agttacctac attgactaaa ttatctggaa tgaacattca actctacatc	2520
	acatatagtt aaaatgacag atctgcttaa gattgtttct agcatacgtt atttcaattt	2580
50	aggcaaatgt gaccattcag tgtgagggga ccatactgtc attaggtccc tgtcagttct	2640
	caattatact gttatcttag agggggaaaa atgtgaaatt tgaatgtaga cgagtgttga	2700
	ttgactgct acagtttatt ttacgtatag aaataaaata atgtgtagca aaagcattat	2760
55	tacaaagatg ataatgaaat aactagtatt tataatagta taatagtata gtatttataa	2820
	tagtatgata gtttaatgac tatttgtcag atgttgtgta agaaacttta tacacacaca	2880
60	cacacacacc tcatttaatt cctgtatcaa tcaggataca ggacgctgtg gtaacaactc	2940
	ctcaaatctc ggtggcttgc acaacaaatg cttatttctt tttttttttt gacaccaagt	3000
65	cttgctctgt aacaggctgg agtgcaatgg tgcaatctcg gctcactgca gcctctgcct	3060

ES 2 807 379 T3

	cctgggttca agcgattctc ctgcctcagt ctctogagta gctgggaaca caggcacgcg	3120
	ccaccacatc tggctaattt ttgtgatttt agtagagatg ggatttcacc atgttgctca	3180
5	ggctggcctt gaactcctga cctcaagcga tccaccacc tcagcctccc aaagtgctgg	3240
	gattacaggc atgagccact gcgcccagcc ccaaagtgtt atttcttgct catgtgacat	3300
10	gtacttcctc gagtttttcc ttcctgagat ctaagctgaa ggaacagctc tctggagcca	3360
	cgccattctg gtggcggaaa ggaagagtaa aagtggtaga accttgcaat gctcttgaag	3420
	cgctatttg gaatgtctac atcatgtaaa tggtaatgga caagtatgta taatccccac	3480
15	accaaaaaaa ggggacacta ttggggacaa taaccacatt tcaatgctgc aagacggata	3540
	ttgactgcac ccccttccca ctttcagaaa gaagaagagt aattttgctg aactccttct	3600
20	agagactgga aatgtccctt ccagttgggg tgattagggg aggctttggt aaaatttgag	3660
	ctagagtttg aaggttaggt agactactgg tgggtgaaga aagaacaagg acctttgtag	3720
	gcaaaggaaa acctcagaat tacagagtg gaaaaagagt tctagtcaag cacttcagc	3780
25	tggctacaga gtaggtggga aagaaaatgg gaggacaagg gctcagatga tggggggtg	3840
	gggcattggg gggacacttg aaagctaaac taaggggttg aacttaattt aggaggcagt	3900
30	tagaagcttt tacatatttt tgagcaagag agtgacataa ttaaatgat ctgggccagg	3960
	tgtggtggct cacacctgta atcccagcac tttgggaggc tgaggagctt gggtcacctg	4020
	aggtcaggag atcgagacca gcctggccaa catggtgaaa tcccgctcta ctaaaaatac	4080
35	aaaaattagc cgggagtggg ggcataatgcc tgtaatccca gtagctggga ggctgagaca	4140
	ggaaaatcgc ttgaaccg gaaacaggtt gcagtgagcc gagatcgtgc cactgcactc	4200
40	cagcctgggc aacagagcga gactccatct caaaaaaca aaacaacac acacaaaaaa	4260
	ccaaaaataa ataaataaaa tgatcacttc tgaatactga tctaactagg ggttgagg	4320
	tgggctgata tagggagaaa ctggagagca aggagatcac taaggccctt acatgtccag	4380
45	aaccaagata gaggtcttga actaggatgg tggcagttag aacaacaaca acaaaaagtc	4440
	aattccaggc tgagtgcagt ggctcatgcc tgtaatccca acgctttggg aggctgaggt	4500
50	gggagttaga aagcagcctg ggcaacactg caagacctcc tctctaaaaa aaaaaaaaaa	4560
	aaaaagttag ccaggtgtgg tggtgccac ctgtagtccc agcaactcag aaggctgagg	4620
	tgggaagatt gcttgagccc caggagtca agcttgccgt gagctacgat tgtgccactg	4680
55	cactccagcc tgagcaagac cttgtctcca aaaaaggctc aattccactg acttttctaa	4740
	ggtgtacacc atcaaggggc agctccatct ccaggccatt ggctcatgag acattctgta	4800
60	gtcagaaggc tagggcagat tgctttgagc aagccccat ggtggttctc actcctactt	4860
	ctttgggtat atgcccctct gtttaaaaat aaagttaata tgcatttaa aaaaaaagg	4920
65	agaaaaaggt cagttccaga aactgtgtga ataaagcatt ttacttgctt tttctattaa	4980

ES 2 807 379 T3

tctataacat atgttgattt tttaaaaaga atataagagc tatgcaaatt ggagcttcaa 5040
 gacaacttcc catctcccta ggaggagatg gctgcctaa acccccctac atagaaatca 5100
 5 tcccactgct tgggcttaaa cttgatggtg gggaaatgaa aaatccaagc taaggccgaa 5160
 gcctggggcc tgggcgacca gcagaatgag gaccactggt cagtttcagg ctgaggtgcg 5220
 10 tcttccaggg gacaatctct agctggccct taaacattca gacttcaagc tctatttaca 5280
 gcataaaggt gtttcaaaaag acgtgataca aataactgca aatgctctgc gatgtgttaa 5340
 gcactgtttg aaattcgtct aatttaagat ttttttttct gacgtaacgg ttagattcac 5400
 15 gtttcttttt ttttaagtac agttctactg tattgtaact gagttagctt gctttaagcc 5460
 gatttgtaa ggaaaggatt caccttggtc agtaacaaaa aagggtgggaa aaaagcaagg 5520
 20 agaaaggaag cagcctgggg gaaagagacc ttagccaggg gggcggtttc gggactacga 5580
 agggtcgggg cgacgggact cgagggcccg ccacgtggaa ggccgctcag gacttctgta 5640
 ggagaggaca cccgcccagg ctgactgaaa gtaaagggca gcggaccag cggcgaggcc 5700
 25 actggccttg ccccgacccc gcatggcccc aaggaggaca cccacccccg caacgacaca 5760
 aagactccaa ctacaggagg tggagaaagc gcgtgcgcca cggaacgcgc gtgcgcgctg 5820
 30 cggtcagcgc cgcggcctga ggcgtagcgg gagggggacc gcgaaagggc agcgcgaga 5880
 ggaacgagcc gggagacgcc ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt 5940
 35 ggccggagga gaaggctccc gcggagggcg cgctgccgc cccctcccct ggggaggctc 6000
 gcgttcccgc tgctcgcgcc tgcgccgccc gccggcctca ggaacgcgcc ctcttcgccg 6060
 gcgcgcgccc tcgcagtca cgcacccac cagctccggc accaacagca gcgcgctgc 6120
 40 caccgcccac cttctgccgc cgccaccaca gccaccttct cctcctcgc tgtcctctcc 6180
 cgtcctcgc tctgtcgact atcaggtaag cgccgcggct ccgaaatctg cctcgcgctc 6240
 45 cgctctgtg caccctgcg ccgcgcccc tcgccctccc tctcgcgaga ctggggcttc 6300
 gtgcgccggg catcggtcgg ggccaccgca gggcccctcc ctgcctcccc tgctcggggg 6360
 ctggggccag ggcggcctgg aaaggacct gagcaagggg tgcaacgacg cgtgagtgcg 6420
 50 cgcgtgtgtg tgtgctggag ggtcttcacc accagattcg cgcagacccc aggtggaggc 6480
 tgtgccggca ggggtggggcg cgccggcggg gacttggggg agggggctgc ccttactct 6540
 55 cgactgcagc cttttgccgc aatgggcgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 6600
 tgtgtgtgtg gaggggtccg ataacgaccc ccgaaaccga atctgaaatc cgctgtccct 6660
 60 gccgctgttc gccatcagct ctaagaaaga cgtggatcgg gttctagaaa agatgactcc 6720
 ctgcacgccc ctccctgcac ctcccagca gtgattccga cagggccttc actgccctg 6780
 attttaggcg ggggccggcc ccctcccctt ttctccttc agaaaccggt aggggacatt 6840
 65

ES 2 807 379 T3

	tgggggctgg	gagaaatcga	ggagatgggg	aggggtccac	gcgctgtcac	tttagttgcc	6900
	cttccccctg	cgcacgcctg	gcacagagac	gcgagcagcg	ccgtgcctga	gaacagtgcg	6960
5	cggatcccac	tgtgcacgct	cgcaaaggca	gggttcacct	ggcctggcga	tgtggacgga	7020
	ctcggcggcc	gctgggtccc	gttcgcgggc	acgcacagcc	gcagccacgc	acggatgggc	7080
10	gcggggctgc	aggtgcatct	cggggcggat	ttctttctca	gcgctcggag	cgcagggcgc	7140
	ccggcgtgtg	cgctccctgc	cggaggcgcg	gggctggcgc	gcagggctcg	cccctcaactg	7200
	cggcagtggg	tgtggaccct	ggtgggcgag	gaagggggag	gataggctgt	gcctcctccc	7260
15	actcccgcc	ccagccccc	ttttttccc	cctcggaacg	cgaggtgcca	tctttttctg	7320
	gcgtgtcacg	tctttacggt	gccatgcaa	accgggtggc	cgggcttcat	aggacagggc	7380
20	ggggcctggc	attaaaggga	gggggacaat	cagcgcctgaa	atcttggcgt	tttgctgctg	7440
	cgggcgtgag	caactggggc	gttcgcccag	caccttcttc	gggggctctt	tgctttgtct	7500
	gtagaggtta	cgtgatctgc	gctcccagcc	ctggtttctg	gcttttattc	tgaggggtgt	7560
25	cagtcaacct	ccccctacg	cccatgcgcc	tctctttcct	tttcgctcc	tcatttccga	7620
	gccattgtt	ggatctcgag	gcttgcggg	ttcgatgaac	tcgagtcaac	ccccgacct	7680
30	ccggcacgca	tggaacgggc	gtgaccgcgc	gcagcctcgt	ctcggagtct	gccggcgccg	7740
	ggaagcttct	gaagggatgg	gattcagatc	tccgtgcgcg	ctgcgggcgg	cggcagaggg	7800
	atctcgcccc	tccctacacc	ccaagtgtcc	tgagggccac	gccacaccag	gttgcccagc	7860
35	gagggacgct	ggctacccat	ccggggatgg	gtggggagcc	ctggcggggc	ctctccggct	7920
	ttacgccctg	ttgcttcgcc	tggccggaga	atgtgaggaa	ggggcataag	gttactgggtg	7980
40	cttcggccac	accatcttt	ctgagcccac	tggactgggc	gcagaggggg	gattgccatg	8040
	gaaaccacag	gtgtccggag	aggggatctt	ggggctggcc	tcacccttc	cctgcggaga	8100
	ttggggacct	tggggtaggg	ggagccgcgc	ccagtcggcc	tcctggagga	cacgggagga	8160
45	agccccgaac	ccccgcgcct	gaggctgttt	ctgattggcc	cctggaggcc	gcagacacgc	8220
	agataggcgg	ccctgggtgt	atthttatta	atattatgtc	cgtactgatt	aatattattt	8280
50	atcttaaata	aatttcaccc	gtgtccaagt	tcaccgcgcc	ccaaaaccg	agtctggggc	8340
	ggcaggggga	actcctggcc	aacgaatcca	tgcctcgccc	tcctgtgatg	aacctggtac	8400
	gcacggtttt	ctggttaatt	ctatcgetga	aaactgggtgc	ggggggcgca	cttctgagac	8460
55	ggaagagcat	ctaggagctg	aatcctccac	gcgggtcgcc	caggttgatc	tgaatttctg	8520
	gggaatggct	tggctgcccg	cccgggacca	ggccgacct	ccttgacggt	ggcgtagagg	8580
60	gctggagcct	gggtactgcg	aggctcctcg	catggctggg	cccgccgcga	ggggttgcag	8640
	agcggctcag	ggatcgattc	aagcatcgtc	tctcctccct	cgccccaga	cagagctggg	8700
65	cgcggggttc	cccttcaga	tggagcgagg	gtctcgggg	ggccccgaa	aaggggagcc	8760

ES 2 807 379 T3

cgcgggccacg gctacgtatt gccatctcgc gagcagagat gtcacctoct gcctttggag 8820
 gaaagggagc ccggtgggga tgagcgcatt tagcccaatg ctgggaacaa agcgcactcc 8880
 5 gcgcttctgc gatttcgctc cattttgaaa tgtgttggcg ctttgggtggg gccgctgceg 8940
 tgggcaaggc cgggggcgct gttaatggag gaacctcagg gggacgggtcc ttcgtaggaa 9000
 10 actctatcct ggctctcgc gcgctttaag gaaatggctt ccctccagga cctcgagggga 9060
 tgcagctttt gcgcggatga cgggtggggtg ctgaaccagc cggtgcgccct ctggaaatgt 9120
 ctgggcacgg atcctggggc catcgacgac tcctccccat tcccagcagg cgggagctct 9180
 15 tacattccga gcgagtgacc cctctcacc cctctcacc tctggcgctc acacacctgt aactccaaac 9240
 ctccgtctca gaatggtcca ggctggaagg gatgatgggg gctccgacag cgactgccta 9300
 20 gctcaccct ctgcgtgctc aggctccagg ctcagcagga ccaatttgag ttctatctga 9360
 tccccctcgg ccccttaact gaccatcct acaggagaca gggaaatgtc tttcctaccg 9420
 cggttgattc tgggggtca ttttgtgtt tgtgatggct gcttatattt actgtataag 9480
 25 cattgtattt actgtataag cattgtatta taattactgt ataagctgct tatatttact 9540
 gtataagcat ctccaaatcc tccctctacg taaacaaatt aatggataaa cagataagtg 9600
 30 tatcccctgc cccaccct gctacgcagg tccggagtga ctcttgaagc tcatacattc 9660
 cttggccaag tttgcttctc taacagatgt ttatatagca ataacctggc ttggctcttg 9720
 35 ggttcacctt tggacgattt ggggaagggg cttggtggct ttgctgggtt ttggatgagt 9780
 gacagtccat gactgttcct gctggaaggg cgtgactttt aagtggtttc taatatcagg 9840
 cattgctcct ccgacaggaa caaaagaaat ggatactgcc cataaattgt tagaaaactt 9900
 40 agaatcgctt tgattgagga aaggtagat ttattccggt tggaaaaagt ggcctttcta 9960
 ttaaactgct cctttgacc tcatgccctt ggaggtcggt gccagcctgg agatgggata 10020
 45 agattgtggt tttccttctg cctttttaac atctgttggt acagtccatt tgttgaaaat 10080
 ttaaagaaac tgttttattc cactttccct cagcatttat gtgtgtgggt tcagtagctc 10140
 50 tgtggctata tgtacgaaca cgtgttattt ttccaattgg acatgtgata attttccaac 10200
 tggaccttgc cttctattga tgtatttatt tagcatcttc cttactccct ccttgaaaaa 10260
 gaatcactca aaaacaaata aaaacagccg taggggccta atacagtgct agacatacaa 10320
 55 gaggtattcg gtccatacca aatggatttt atccatgaag gataaatggg gaaatacagt 10380
 gggaaagcagg tgggaaactg cgtttgactc tgctctttcc tccaccacca ctttccctcat 10440
 60 caccgtgttc agagaccccc aaagccccct cacactcca gaaacacccc cctggccact 10500
 cctaacttgc catgccagc agttaggtgc ttccactagt gacatggagc tggcgtttgg 10560
 65 ggggcacctc agcaggtgac gggaaagagaa gaccccagcc tcaccagctg ggctgcagca 10620

ES 2 807 379 T3

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

gggagaggag tcctcatggt ccagcagga ctctcagctg ttttcctgta aaaccatggt 10680
 tctcaactgg gggccactga gatgtctaga gagatgtttt tgttttcaca actcggggag 10740
 ggtgctactg acatcttgtg ggtagaggcc aggaatgctg ttaaaccatcc tacaaggaag 10800
 gcacaggaca gtctcctaca tcaaaatatg acccagtccc aatgtcacca ctgctgggggt 10860
 tgacactggc actgctatct taattacatt cattgagtgt cttttaggag gccctattct 10920
 aagtgcttgc taagattatc tcatttaatc ctcacaaacac ttccgctatg tagcaggtgc 10980
 tgttattatc tccgtgatgg ggaaactgaa gcacagagag ggtagtaac ttgctaaagg 11040
 tcacagagcc agtgggtggg ggagctggtt gcctgacact agttccctcc cctctcagcc 11100
 acatgtgggt ttacttggcc attgtggact agtctgggaa cccagatatg atctataaca 11160
 ttgaccagcagt agaatttga ttccaaaacc actgtctcac aatgaattt ttacaagagt 11220
 ctgtaatcgg agcatgacct agaataaggt tagggagatg tggagttaa gctctcaatt 11280
 tcttatctgg ccccgacaca gagagcaagg catttcactc tacattgggtg ctctgtttat 11340
 aaaacaaaga gcaaatatct cttcctaagg tccttaaacc tcttccccca atccagggtt 11400
 tctggactgc tctgccatat gacggggcag ctggtttgat tgaccagggt aaggctggaa 11460
 atcaagactg ggggatcaag acgtagattc agtgtggcca aggtcaagtc tctgaggttt 11520
 aggacatca gatccccagc ttaggttctg tacctcggca aggtgaaagc gttggcggcc 11580
 actgatgagg cctgctctga gattgtgggt gtgggttgag ttgggtgggc ataggcaagt 11640
 cctcttgtaa gaatcttttg gcaaagatgg gcctgggagg cttttctcac ttctggggc 11700
 ccaggctttg caataagtat tccattatac tgtggtacct tggggctacc tgagaatcct 11760
 ctgtctcgcc cctgttgccct tgccaaagag tttgctgtcc aagaattcct ttctgtctc 11820
 caggtgccat gctcctgcc cctctgccag gttccctgcc tgcccagatg gctcccaact 11880
 gagtgtgagg aggaatttga gacaggtttt gagctttctg ggttctccag ttaggaaact 11940
 ttctgtaagc atgcagatag aatgggcttc agcaaaatac aaactcgaac aacttccatg 12000
 tatagtcctt taattttctt tgcttttttc atatttcatc aggctccatg ctgagcccaa 12060
 tcagggacct gatagaaatc caaacacct gtcagcgagt cccaagaaa tgcattttgt 12120
 gccaaaggcta ttcaaggaag gtttgggagc agctcaaggg cagacactgt taccctcccc 12180
 caggtcccca gtgcagggca gtgttctgca tgtggaggca gtttggccta atggttaagg 12240
 aggtaggctc tgatcgggccc tcctgggcac aaatcccagc tccctgctca ctgtgagacc 12300
 taagccatat tgttttagctg cttggagagt tttttgtcat ccacaacttg gagtatgatg 12360
 gtacctgtct cacgggttgc catggggttc acacaagcta acccgggtact cactagggcc 12420
 aagcacatag taactgctca gtaaatggca tcatcggcgg tgtcctgtgg atgagtgctt 12480
 gtgattggct gaatgaccag aggggtctaa agatcctggt gatggaatca gttgtacaga 12540

ES 2 807 379 T3

taaattgtta cactgagtag ggatcaagat aggaaaagtc ggcaactacc cagctcccct 12600
 gcacccaaact gggcagaagt ggatcctctg aaaattgcac acaccoatgt ttaaattgtac 12660
 5 acacagaact cttgccacag gcaagcggag atttgtcatc tgctgtccct gcctcatctt 12720
 cttcctgaaa tccactccat gccaggaata aactgcatgc tctccaccag cccaaaactga 12780
 10 cctgccttcc cgccagccat cccgggcagg gtgacctggc ttagtacatc gggttcagag 12840
 atctttccag tttactcgtt gaataaaaaag tgagggctga tgcagaaaagt aatggcagtc 12900
 agggaaggcg aaggaggtaa agaagagatt ttacaaatga agtaattcaa cagagtgctg 12960
 15 acattggtaa actggcaaac agatttcagg gtggttggtt gagagtagag tagaaaagga 13020
 ttaaataaag caaacttgtg gtgtactgaa tcttaggaat tccatgtatc caataagtat 13080
 20 agtcatttat gaattaataa attcggccta agaagccttc ttatcgctta aatcaagact 13140
 aagtaacaat atatcagttt taaaaagtca ttatatcaga aatcattta aatgatacac 13200
 atagatttcc aagattttac tttaaccgaa actatataaa tgtgaatttg ttcacccatc 13260
 25 ttttgacaca gggctcaggt cttctcttgg tgtctggatc agccagttga aatttcttgt 13320
 ctgttttgcc tatgccacat taataatgca ctgtctgggt cctccgattt cagtttgat 13380
 30 tttgggttta cattgtggag tcatctgaat gcagaatcct tcagggattt tacttttttt 13440
 tttttttttc atggtcttta ccatcccatt tgatagtaaa tattactcac ctttatgaag 13500
 35 tctttccaaa acattcaact aaattttctt aaaatcattg aatgatttga agagcttatt 13560
 cctcagcact tttactccat cagcttgcac cttatttttt aatctttttt tgagacggag 13620
 tctcgtcteta tgcgccaggc ttaagtgcaa tggcgcgatc ttggctcact gcgacctcca 13680
 40 cctcctgggt tcaagcaatt ccgcctcagc ctccgccgta gccgggacta caggtacaca 13740
 ccataatgct cggttgattt ttgtattttt gtagggatgg ggtatcgcca tgttgccag 13800
 45 gctggtcccg aacttctgac ccaagtgatc caccacctc ggctcccaa agtgctggga 13860
 ttacaggtgt gagccaccgc gcccgccag cttgcacctt atttaggata tgtgattatt 13920
 atagcaagtc tgggtgtacat acaagatttt gaatgggcac agatgacctt tagtaagtgc 13980
 50 ttggctgtga taagaggcag tcctgactgc agatcaggct gtgtggacct cagccttgca 14040
 tgtttacaga ccttcatgtc ttattcttac agggtatcag aagaacacct actggggaaa 14100
 55 cttataaatt agtaaaagggt gggcattctc cccgccatc ttctgtctgt ctgccaggac 14160
 tagcacagca ctttgaagtc attcacatag aatcccaact taagagggtta aatcctcct 14220
 60 caacagactg aaaataagtt taaattccct ttgctatatt aactcccctg aggaaagagt 14280
 cttagatcaa tgtccaacac taaaaacagt tttaaactcag caagtgagaa ttaaactctga 14340
 65 agcaattgat aataatgttt cattcattcc tctcctttgg ccccgccac cctactgcta 14400

ES 2 807 379 T3

	aatccaggca	tcaaagagaa	gagggacata	attatctcta	gtcccagctg	ctggttttcc	14460
	ttccagccta	tggcccagtt	ttctgtttta	ctgagaaggc	tggtgatggt	atcttgggat	14520
5	ctaagtctgc	agtttcacca	caaaaagtcc	agggatgcac	tttcatgctt	gtgtcctcct	14580
	ccctgggata	gcaaggatat	tagaagacct	ctggctctgt	aattgcttgt	catgtgctct	14640
10	acagacgcca	cagaatgcca	agaacgaagt	gctgggaagg	acaaattcat	ggaaccgtgg	14700
	gacggtgctc	ctccccagc	gtaaaggaca	gctcctcctc	ctgaattgga	gccagcgctc	14760
	taaatcatgt	gtcaacagag	ttgtcctgga	tccgatccag	ttctgccatt	gatttgcagg	14820
15	tcatttcagt	ggtacctggt	tccagttggt	cttaattgaa	cagtggcacc	aaactattgt	14880
	cttgcctcat	ccccctcca	tggcctgtcc	cccaaaaaga	gacttcttgg	gtaattaatc	14940
20	agggcaacat	caggcagtct	gggcgcggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	15000
	ggccgaggcg	ggcagatcat	gaggttagga	gattgagacc	atcctggctt	tgtgaaaccc	15060
	cgtctctact	aaaaatacaa	aaaattagcc	gggcgtggtg	gcgggcgcct	gtagtcccag	15120
25	ctactcgaga	ggctgaggca	ggggaatggc	gtgaaccogg	gaggtggagg	ttgcagtgag	15180
	ccgagatcgc	accactgcac	tctagcctgg	gcgacagagc	tagacttctt	ctcaaaaaaa	15240
30	aaaaaaaaaa	ggaatctctt	tggttttata	tatatTTTTT	ttatatatat	aatatatatt	15300
	aaaatataat	atatatattt	atataatata	atatataaat	atattatata	ttatatattt	15360
	tatatattat	atattatata	tattatatat	tatatattta	tatatttata	tattatatat	15420
35	atztatatat	tatatattta	tatatattat	atattttatat	ataatatata	ttatatatta	15480
	tatattatata	attatatatt	atatatttat	atatattata	tattatatat	attatatatt	15540
40	atatattttat	atattatata	tttatatata	ttatatatta	tatattatat	atztatatat	15600
	tatatattta	tatattatat	atattttatat	atattatata	ttatatatta	tatatgtata	15660
	tattatatat	gttatatatt	atatatattt	atatatataa	tatattgtat	atattatata	15720
45	tctaatatata	tatatatatt	atatatatta	tatattataa	tatatattat	atattatata	15780
	ttatatatat	ttttatatat	ataatatgta	taatataata	tatatataaa	aacatatata	15840
50	atatatatta	tatattatat	atatattata	tatattatat	atattaaata	tatttttatat	15900
	atattatata	tatatacaca	tatatatata	taaagaggc	caggctcggg	ggctcacact	15960
55	tgtaatccca	gcactgtggg	aggatcactt	gaagccagga	gtctgagact	agcctgggca	16020
	acaaaacaag	atcctgtctc	tacaaaagga	aactgtaaaa	attagctggg	catgatggca	16080
	tgtgtctgta	gccctagcta	cttgggaggc	cgaagcagga	ggatcgcttg	agcccaggag	16140
60	ttcaaggcta	cagtgagcta	tgattgtccc	atagcactcc	agcctgggta	acacagcaag	16200
	gccctgtctc	taaacttttt	ttttttaatt	ctattttatat	ttacatgtat	ttaaatgtga	16260
65	atattcacta	cctatttggt	gcatgcctgc	atTTTTTata	ctgggcttgc	caaaaacccg	16320

ES 2 807 379 T3

aacagctttc tactttgaca atgtatcaga atttaaatca gcaatatggt aataagccaa 16380
 gcaaaggtta tatatgcaaa taaaactggt gtctataacc tcctgttaca ctggggcaca 16440
 5 gcaaaagtca tgggtgtagtc gcatgtgaac ctgtcccttt catagctgct cattgccagg 16500
 aaacatcagg aatagccatt tgggaagagtc atcagccctc ccaccatccg ttttctgtct 16560
 10 tgtcttttcc ctatgagcag gggaaattcc acgctggccc caatccccag tgcagcggct 16620
 cagcctctgc ctctgctgct ggtccccatg aggccagctt agaaacggag gattttgcag 16680
 aacatcccta aatccgcttg aataatgaag tgatcattca taaactcacc tgaaccttat 16740
 15 taaaacctat ttaatatattt tcctggataa tcctataggg ataacttgcc tcctgggctt 16800
 ctctccaccg ggttcagttc ttcctttagt ggtgaagttc ctcccttctt agcatctcaa 16860
 20 ctgtgcctga gaaaaggcca gtggcggctg cactctgttc cctgtggagt gttaataaag 16920
 actgaataaa ttgaaataaa tccctttcaa tgtcattaag tgctataaat aatcatgaac 16980
 caatgttcga tggctgatga gaaatgcaag aaaaaatttt taatcagtag gattcataag 17040
 25 ttgacaatct gggccaagtt aaaaaaata aaaataaaaa gactttttaa aagatcttat 17100
 cgtttgttac cagtaagact gaattccaga agcaagctac tccctcattt gtgggcccct 17160
 30 gttatcactg gctgcttagg gttgccaaag cctgaattca tttgtcaact aagagatttt 17220
 tggccaagat taagatttcc catgcctcca tatttccatc tgagaaatgg agattatact 17280
 35 gtcttcccc tcagaatgga tgataatgtg gtctctcttc tgttgcata gtcatagaac 17340
 tgaaataaaa caacttaaga gaattccttt gagcttctca gaagtgctgc agggctgggg 17400
 gatgcctccc aggagccgca gtcaggtgct gatctgaagt ctttgggtggg ctgactttag 17460
 40 cctgacctga aatagtatag ctgctgccac ctggctccct tagcgtcagt cagacggtgc 17520
 agctggttcc taggggtgag ggctgagcca gcaggggtccg tgcccaggag ggatgcatgg 17580
 45 gtggccacag cccagcctgc actgatcttg tctgtccct tctttggaag gaaggagccc 17640
 caaaccaggg tgcaagacag tgggtggggg tgccttgagc atgacctcaa gtgatttcca 17700
 gccctgccca gtgctgactt ctctggggaa gggctgggac ttccttctgg gctcaagtca 17760
 50 cgacccttgg atggaatttc ctgggagctt ttctgttttt tctggagttt tcagtttttt 17820
 cctaaccaga cagggacttg gtacagaatc tcatattcta attatgccta ggagcagcct 17880
 55 ctccccacca ctcacagtgt ttagcatgtg acaggaatcg attaaggcat gagtgattaa 17940
 attaaagcca ggcattgact tggatggtgt aatattctga catctgtttg gtgtcaaagg 18000
 60 cacggggcag gcgcttaaat tgaactgctt gcacctggca tttgaattga gccagagcgg 18060
 ggctaaagtc agtttgcctt caccctgtaa atggaggggt tctccggagc gtggatggtg 18120
 65 ggaggtatth caggggtgat gcataacccc caccctgaca atggcccatc tcttctccag 18180

ES 2 807 379 T3

cgtggccagg tttgagtgcc agtcctgggt gtccagtggc cccatagcct tgcgttttag 18240
 taaaaatgctg cccccattac cacctggtct gtgcacttcg gtcactggaa tttgccatct 18300
 5 tccagtcccg aatgtggcaa gccatggagc cttaagctct tctccctcca catcctggaa 18360
 cagaccgcc agtttcttcc aggcatggc tcagtttgcc cctctgttcc cagtcaact 18420
 10 ctaccagcg ataaaatgat ttagacctt atcatctcac cctcggatcc ttatggaaac 18480
 aataatgagt tgttccctgt ttcaattcca aaattcatat ccaatccgtt ttgcatgcca 18540
 ttgccaaatt cctcccagag caaccccgtc acctgccctg gccctctcca agtgtggctc 18600
 15 tgccatgggc atcgctgct aagccaagct ggcctcagac tgcctgcccg ggtccccaca 18660
 ccttggtca cctccctgcc cagtccgcc tcctgccagc ctgccctgtg gtccttcat 18720
 20 agatgccgtg ctctttctgc cccttgetca cccatggcag ccttgcccct ctctccctgc 18780
 cccaccccct atttaaattg acctgacctt cctcagtgtc catcttcccc gaagctttcc 18840
 ccagccttgg cactcaaggt ccagaggcta cgcgtttcct ctcacctgtg gcagcgcctg 18900
 25 gctccccagt gcctcacagt ttccttcttg ccccgccttc ctgtgtagga ctcatctgcc 18960
 cacagttgc acgtcctgtg agggcaagga ctgtgtctta tgtgacttcc cttctccagt 19020
 30 cacagagctg ggcacataga tagctcaaaa ccctctttat taacacagtt ggatgttgag 19080
 aatcaaaca ggccaatgtc aatgagctc tccttattta aatcaagtca gttctccacc 19140
 tcctagcact cagttccagt actctatata catggaaata ataaaaaaca catttccctt 19200
 35 gaaacattct ataatcgttc ctttgccta cttcagacca acttaacgca ctccccattg 19260
 gtccaaatga gttttgctat acgaagatgc tgataataat agcagcagtg gattattctg 19320
 40 ctaaaacat tgcctcgta atcctcagtc ccgaggtggg gattattatc ctcattttgc 19380
 agagaagcaa actgagactc agagatttca cagctgggga gggagccagc tcatccctct 19440
 gtccaggccc aagctctctc ccgcttgcct tcctgcctct gcaacctcag agcatcccc 19500
 45 atctggttct actgcctgtg ctagtctgtc aggagccaaa agacacgtct ttagtgctaa 19560
 ggactggaga agccatgcc tccagcctct gtgaatgggt catatgtaac atgagcctgg 19620
 50 agaaattatt tgaaaccaa ggcaagcctc taaaccaggc tgctgcttca tggcgcgggt 19680
 gacggcagaa ccaaatttag tgctgtgggc aggtccacac ttatcaaata gagaagctca 19740
 ttttcttcc ggctcacatc aagcatgaaa aatgttcaca catacccccc acacacacat 19800
 55 gctttccgga ggggtccatg tggctagagg ctggaagatg tggatgagag gagcctggca 19860
 ggtaagcca ggggaagatga cattcagctt cccagacagc atctacaggg agaaatttaa 19920
 60 ttaaagtgg ggcggtttcc ctgagcaagg cagacaaagt cagccctcta ctgttaagaa 19980
 aaaggtcac agtgagaggg gaggtgagga gactgagtct gtatcttcta gtctgttggg 20040
 65 ctacactacc tgatccccct tcctcaaaaa tccactttac tttccccatg tctacaccaa 20100

ES 2 807 379 T3

5 tgtggttcac actctgggac caggaaaagg gggagtgatg gggaacagag aagggaggag 20160
 ctcacacagc tgaggctggg gttatgcata tcgaattact tagaatttgc aacctcacag 20220
 10 ggtactttca tggcgttgaa atacacttcc cacagccacc ctccctctaa ctaaaagcaa 20280
 gagtcatttc tcagttctgg tcttgectcc cacgttctcc tccacattta agaaaatcca 20340
 ccagctacaa agtgaagata ccatatgtga tatcccaccc tagtttctgt tttatcaggg 20400
 15 tttggagcag gtggagcagg cagagggatc atttcagcct ataaattgta ttaagggatga 20460
 gtactgagtc attcttcaag aaaagtttta gaagcatcca aaactgaagg gtggagccac 20520
 ctggagacag tatcatcagt cctggccccg agcatggcct gcataggccc ccatggatcc 20580
 20 cagcgggagc tgcagagtgc gggcaccttg gcacacagcc ctgagtgcaa aattaggagc 20640
 tgggcagagg gcatctctct gtcgccattg ggcagcccag ggcacactgg tcatagcctt 20700
 agaccacgaa caccctgtgc ccgggggaca gatgcaacca gtgtgccctg ggctgcccac 20760
 25 tggcaacaga gagatcgaca cctggacccc atgtcacggg gactccacta ctaaggctcc 20820
 taagactgcc accttccagt gggataagcc ctgcctccta ctgggcccac aatgtgcaga 20880
 gaacacttgg gactacctgg ctttctggat acacaaatat tgatccaatc tggactaatt 20940
 30 agaaggtcag tcccaataac aaatcgaagt cagctgggag tgatggctca ctctataat 21000
 cccagcactt tgggaggctg aggtgggcag atcatttgaa gccagaagtt caagaccagc 21060
 35 ctgggcaaca tagcaaaacc ctgtctctac taaaaataca aataattagg ctgggtgtgg 21120
 tggctcatgc ctgtaatccc aacagtttgg gaggctgagg caggtggtca cctgaggtca 21180
 ggagttttag accagcctgg ccaacagggt gaaaccccgt gtctactaaa aacataaaaa 21240
 40 ttagccaagc atgatggcat gtgcctataa tcctggctac tagggaggct gagacaggag 21300
 agaatcgctt gaatccagga ggtggttgca gtgagctgag atggtgccac tgcactccag 21360
 45 cctggttgac agagcaagac tctgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagccatgcc 21420
 tggtgagca ctacgtgtaa tctcagctat ttgggaggct gaggcacgag aatcacttga 21480
 50 acctgggagg cagtggttgc agtgagctga gatcgcgcca ctgcactcca gcctgggcca 21540
 cagagtgagt gagactccat ttcaaaaaaa taataaatct gagtcacttt aatattgtta 21600
 tttggatgtc aacctctagg tgtttgagac aggagagtga tatgggggca ctggaaacac 21660
 55 acaggcacgg ggtgtcctca cacttgggta gccacacga tgtgatttca ggggtgctggg 21720
 aggtcccccc actccccaaa ttactaacia gtggatagta ctttacagtt tatatgatct 21780
 60 catttgattc ttaacatgag cctgtgagtg aaaaattcct tcccctcttc tacagattag 21840
 gacgttgaga ttcagggagg ttcagagggg ttcaggggag tcaagtggca cctggagtcc 21900
 65 cgtggctaata ttgaggcccg taggggattc gaaccacagga tttgtgcttc ttatgcctgg 21960

ES 2 807 379 T3

gcttctgctc cctggggcat ggtcttcccc ctactgttcc cattcactgc tttagcctag 22020
 gggcctacc ctttattaaa ctgccagtgc ctactgctt ttctcccca aagacaaaa 22080
 5 aaaagtgtt ttgcttttgt tttgttttc atgggcagag acctggaatt tcagcttgag 22140
 aatttgtgcc atatgataaa taaatcaaca gatggctttt tccttaaaaa aaaaaaaaa 22200
 10 aaaaaactaag atgtatttgc agtgaggcat aatttgtacc aaaaagtgct caccacactg 22260
 tagtcatggg ggcaggaggc agccgcgggt gaaggagaa atcttgagt ccaggcagcc 22320
 cccttctggg ctgaactggg gagctggggg tgctgccagc cctgccaggt tctcctagga 22380
 15 ggcggcagct catatggctg tgggaggagg cagagggagc ctcatatgca cccacatttc 22440
 cagggatcta gaagacagaa ggaggaaaac caccatcatg ttaaagcaga cagttaggta 22500
 20 acacatcctg taatacaagt tttttttcc acatctaaag gctaaaaata gttgttagaa 22560
 ttaaagata attggtaaat gagtttctat ccttctagtt tcacatcaa tggaatcatg 22620
 ctgccttcac atcactagtg cccgttattt gtgtttaatt tccacaatgt tgtctaattc 22680
 25 cactctttgg gcttccccag ggatccagcc tccctcactc gcccatcgca gggagatgct 22740
 ttattcatct ttgtgtcttc tgtgccgggc atagcgcagc gcacagaata agcactcagt 22800
 30 aattgattca cgagtgaata aatggatgag tgggtgagtt caatattgac taaaaaac 22860
 ctaaggccac actggtgagt ggctgcccct gtagtcccag ctgctgggga atctgaggca 22920
 ggaggatctc ttgagcccag gagtttgaac ctgacctggg cgatatagcg agaacctgtc 22980
 35 tcaaatgaca aaaacagggc caggtgcagt ggctcacgcc tggaatcca gcactttagg 23040
 agccaagat gggaggatca cttgaggcca ggagtccgag accagcctgg gcaacatagg 23100
 40 gagaccctgt ctctacaaaa aattttttaa aaattagctg ggcatggcgg tgtgcgcttg 23160
 tagtcccagc tactcaggag gctgaggcag gaggatcact tgagcccag aaattgaggc 23220
 tgcagcgagc catgatggca ccactgcact gcagcctggg cgtcagaac agacctgtc 23280
 45 tcaaaaaaac aaacaaaca caaaaaaaa ggctttotta aagagacttg agaacagaaa 23340
 ggggaacaga tacataactt atatatttat ttgttcatct ttccaccttc ctggagggtg 23400
 50 gaggggaaca ggtctgtatt tggagtttt aatgctaaaa gtgggaatac atgtactgtt 23460
 tgccatgatc tgttcaaaaag ttaagccaaa tgccttagat tctcctgaaa actggaatgc 23520
 cactgtaaac tataagcccc acttcaaaga taaaagatct tgatgaacag ggctgggtct 23580
 55 gtggactggg cctctcccca ccacacaagg aagggtggtg ccagttgaag gaaaatcact 23640
 taaatccttg ctgtctccta ataaggtgtg gtcccaggta gggctgtcag aattagcaaa 23700
 60 ttaaacaca gggcatctgt gaaaattaga atttcagata acaacaaata attggcatag 23760
 gctgcataat gtccctcaa gatatcaggt cctaactctcc agaacctgta aatgtgatct 23820
 65 tatttgaaa aggggtcttt gtagatgtgg ttaaattaag gattttgaga tggggggatt 23880

ES 2 807 379 T3

	atcctgtatt	atctaggtag	gtcctaaatg	cagtcacact	catccttgta	agaggaagga	23940
	agagagagat	ggaaaacaca	gaagagaaga	caatgtggtg	atggaggcag	agattggagt	24000
5	gaggtggcca	caagccaagg	actgctggca	gctaccagca	gccagaaaag	tccaggaacc	24060
	aattctctct	tggagctcca	gagggagtgt	ggcctgctg	acaccttagc	ttcaacctag	24120
10	tgatcctgat	tttggacttt	ggccttcaga	agtgtgaggg	aatgaatatc	tgttgtttta	24180
	agccaccaag	tttatggtca	tttcctacag	cagccacagg	aatcaaaaac	agtaagtatg	24240
	tcccatgcaa	tgtttgtgac	acacaccaa	aatattactt	gttgttcacc	tгааattcaa	24300
15	atttaactgg	gtctcctgta	ttttatattg	ccaacctagt	tcccaggccc	aaagaaagag	24360
	gcttttgaaa	tttgcaagaa	agctggttgg	agctgtcaga	aagtggactt	tgtaaacaca	24420
20	gtaccaccga	accaatttga	actgtactac	ctctagacaa	aagagagggc	agtcagacag	24480
	ttgttcgtga	tttcttcttt	caacagtcac	ttgagcactt	actacaaaac	agaagctatg	24540
	tgtaagggtg	gaggcgttag	ctgttaatca	ggacctccag	gctaagtttc	tgtattagtc	24600
25	cgttttcacg	ctgctgataa	agacataccc	gagactgggg	aatttacaaa	agaaagaggt	24660
	ttaattggac	ttacagttcc	aagtggctgg	ggaagcctca	caatcatggc	agaaggcaag	24720
30	gaggagcaag	ccacatctta	catggatggc	agcagacaga	cagggagaga	gagcttgtgc	24780
	aggggaactc	ctcttttttaa	aaccatcaga	tctcgttaga	cttattcact	atcaagagaa	24840
35	cagcacagaa	aagacctgcc	cccatgattc	agttacttcc	caccagatcc	ctcccacaac	24900
	atgtgggaat	tcaagatgag	atttgttacc	atatcagtta	ccaacccttc	cagataaatc	24960
	acgtgaaata	tcgccattaa	cagagtgagc	tcaggtgggt	cttcagtgca	tttctgatac	25020
40	ctgaaccttc	cctgggaatt	tcacagacca	tcaggctctc	caccctttga	tagcaggata	25080
	gcagggccca	ggttctgcag	gaggagatgt	taccacaggc	ctgaaagggg	gggaggggca	25140
45	gatgctacag	gaagatgctg	gctctggatt	cgctggagga	gctttcaagg	gaagtagata	25200
	cacactgtct	ccatcatttc	atgtccatca	cactctaaaa	tgctttggac	aagaagcaaa	25260
	tgtaaagac	aaatgtggcc	cattttcctg	tacaaagagg	gctgctccca	tgccaggcta	25320
50	ttggcactgg	tgggcatgag	gcttctctgc	tgccctggcc	ggggggttct	ctcactcacc	25380
	attggctctc	tgacacctgg	agagaccacc	acccttgggc	tttcatgatg	ctcacagaat	25440
55	ccacactggt	ggagctttaa	ggagcctgga	tcaactggaa	caggcagggg	gtactaggac	25500
	agcccagcat	tgccccaaaa	tatccaggcc	tgataaaaaga	gaaaaacagg	tagctcacag	25560
60	gaaaaggata	aaaaaaggag	gagggattta	acatgaaaag	gtgcttgatc	tcctcataa	25620
	taaaaagact	gctgattcca	tccaggcaag	tgacagaaaa	aaaaaaatta	atttaaaaag	25680
65	actgctgata	aaaccacagc	gagacactgc	tgctcagggg	tctgaggggtg	tgggcagcca	25740

ES 2 807 379 T3

	ggctgccacg	catcatgggt	cggagaggaa	gaccacaccc	ctggagcaga	gggcggctga	25800
	tctgtcagat	gocctttgac	agcacctcag	cttccaagaa	ttaacccttt	ctatgtgagc	25860
5	agaggcatcc	atggggggac	acactggtga	atcatctggt	atgtagaagt	ctggaaaaca	25920
	tcaggatgga	actggtgaaa	taagtgtggc	ctctgacgga	atggagcggg	ccgtctgcac	25980
10	tgctgcgggt	gcccctcaga	tcctgtgggt	cagtgagaaa	agcagtgagg	aacaaggcag	26040
	gtactgtgta	ctgtcctctg	cgtgcaagga	aggccagcgc	atgcaacaga	gtccacacag	26100
	acatagccta	actctggaag	gaagaatgag	aatgcagttt	cagtgggtggc	ctctggtggg	26160
15	gagaaactgg	gtgaagggag	atgtcatttc	catttctcta	ctattaattt	tgtattacca	26220
	tgcttaaagt	ttacttttta	cctttttttt	tttttttgag	acagggcttc	tctctgttgc	26280
20	ccaggcagga	gtgcagtggt	acaatcatgg	ttcactgcag	cctgaacctc	ccaggctcaa	26340
	gcaatcctcc	cacctcagcc	tcctgagtag	ctgggactat	aggcacgcat	accaccgtgc	26400
	ccagctatth	tttttaataca	agatggagtt	tttctatggt	gcccaggctg	gtctcaagct	26460
25	cctggactca	agcaatcctc	ctgcctcagc	ctcccaaagg	gctgagatta	aaacgtgagt	26520
	cacctgccc	agccaattgc	tttttaaaaa	agattaaatg	catgtatacg	ctcaggcatc	26580
30	agcacacttg	gaaaggatga	aaatatccgg	aagaagggtt	cttttaaaag	gctcctcaag	26640
	tgatgctggc	aggcatgacg	aatgtccctg	gtcacaaaag	ctctgatctg	gcctaaccct	26700
	gtcatgttag	agactggagt	gcgtgtgtgt	gcgcgcaaag	tgtgggggga	tgggggtgag	26760
35	tgtgtgtggt	gtgtaagcat	gagtgtgtat	gtgtgtggtg	tgggggtgtg	tgctgtgtga	26820
	gcgtgtgtga	gtctgtgtgt	gtagtgtgtg	tgtgaagtat	gtggtgtgta	tgtgtgacgt	26880
40	gaggtgtgtg	tggtgtgtga	gttgtgtatg	gtgtgtgcat	gagcatgtgt	gtgggcatgt	26940
	gatgtgtgtg	tggtgtgtga	gcatgtgtga	gtgtgtatgt	ttgagcatgt	gtggtgtgtt	27000
	gtgatatgtg	tgtggtgtgt	gagcatgtgt	gtgtgatgtg	tctgtgtgtg	gtgtgtgtga	27060
45	gcatgtgtgt	tgtgtgtgtg	gtgcatgtgt	gtggcgtgtg	agcgtgtgtg	tgcatgtgtg	27120
	ctgtgagcat	gtgtgagtgt	gtgtgtgttc	agcatatata	aggcatgtaa	ctgaacacag	27180
50	cactttagag	ggctctcctg	gagtcaagag	gggtgggtag	gaggagaagg	gaggtgggct	27240
	agtgtgctga	agtatctact	ccttgtcata	gtctgtgaca	accagacta	gcccagcagc	27300
	cacctgttc	cctgcatttc	caatgagacc	tcgggtggaca	tgttccctga	ggtgaggctg	27360
55	actgatgtca	tttgacgatc	ttgatgcaa	atccttttat	atcaaaaaca	accagaacac	27420
	tctcttttct	cttagtgctt	tcaccagat	gaccacattt	catcctccca	gccactctgg	27480
60	gccagggtggc	actgctgggt	tgaagggag	gtctcccctg	gagtaacttc	cgtgggcgga	27540
	ttcacaccct	gcccacagtc	ctgtcccagt	cagcccacca	tggtggtctc	cggttcctcc	27600
65	agaattcccg	cttttcagct	catcccaca	ttcccggagg	gactgagagc	gcagccccag	27660

ES 2 807 379 T3

ggccctgctc tttgggggcc gtctctacac ccagagaagc agcaaggcat tcctaggttt 27720
 ctctttcaga tgcagaactt cagtgttcag agatgttccc actggtcctg agagggctca 27780
 5 gttcagcttt aatgactgcg ctggtgcgtg tgctctgcag agggcgggtg gcccagcgtg 27840
 gctgactgca gttttcctga cgtggagccc gagcctgccc cgctgtttat taattaagga 27900
 10 tcaactctgt tgcagaacct tgaactcccc agaactgtga ggtgggagaa ccccgagagg 27960
 ccacctggcc ccaactccca cctgctgccc aaacccccctc tctgccttcc tgacagtcac 28020
 cccaactccc agtgatcccc atcaaccatc tgacaagggg actgagaggg aagagaaagg 28080
 15 aggggccc aa agaggaaggt aaaactgtcg ggaacagccc ccaaagtgtg gacagccttc 28140
 agtggagtgt cccactttcc cttttctcct ccctgcagga cctcccttct ccccagtcct 28200
 20 cccaacttc tgaggttaca ttgagaaaag tctgcagaga ggtgccagca tcacaaggtg 28260
 ttaaggacca cgagtttggc attttaacag atgccagagc cacttgagaa atgtggtaac 28320
 taagcccaga gaggtacagt taacctcccc agagtccacac agcaggttca tggcaaagct 28380
 25 ggactagcac aggtgtcctt cccctgcaga tccccttctg tgccccacat cacctccctc 28440
 cagtgtctgg gccacctgga gatgggcccct cagactcacc cggccagagg tgccatctca 28500
 30 tgggagaggt ctggccagga agcatcgata tttgagatcc caagaaatga agacttggcc 28560
 tgtcagatga cagacttcgg tcatgggaac acgtgatctg ttttacacat gcgtcccctc 28620
 35 agcagcagct ttccagaaca ttcccacttt cttctgtagt gagaagaact ctttccctgc 28680
 agcctcctgc ccaactcctc cttcagtgtc tttgcttcag tgtctttgat aaaccattct 28740
 gctttgcaga gtgcgagctc tgccttgcaag ggttcgcatc tgccctgtgct gagtaaccaa 28800
 40 cgctaaggctc gagtggtcgg tcacctctca taagagctag ggttgtctca tgctgatgac 28860
 taggacttgc cctcaaggag aaaaataaat caaaacaaaa gcaaaaacag caaacatgca 28920
 45 tctcttaaag aaggctctga gtccaggtaa atttccttcc actgaagcag ccaggctgaa 28980
 ttcgaattat ctttgcccct gcttaaaaac taatgcaaat tttcctagag aatatccact 29040
 aattcctgga gggggcatgg gcattcctga tgcccatgag aggaccattt gctcttccct 29100
 50 cagtatgcta aataacagaa gcgacatttg ttgctggaaa gtatcagtga agttaataag 29160
 gtttttcttg cccaggggtga gggaacagtt cccaatgaca aatgctgtat ggggaaggggc 29220
 55 tgtagaactg ccagcccctt tgggtccatcc gtaaagtga ctctgtggat cctggaggat 29280
 tccagcgtct tttttttttt ttcttttttt ttaagacaga gccttgctgt caccaggtct 29340
 60 ggagtgcagt ggcacgatct cagttcactg caacctccgc ctcccgggtt caagcgattc 29400
 tcatgtctcg gcctcccag cagcaagact acaggtgcgc accaccatgc ccgactaatt 29460
 65 tttgtattat tagtagagac gggggtttca ctctgttggc caggctggtc tcaaactcct 29520

ES 2 807 379 T3

5 gacctcaggt gatccacccg cctcagcctc ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca 29580
 ccatgccag ccagcatctt tcatttttct gtctgctttg gccctttcct ctctcactgt 29640
 10 cttccttttc catttccaaa gtcagtccat ctactatta gcacaaaaac tgctagagcg 29700
 cttgtcattg gtcactctct cctgcacctg gctggctctgt tcttgccac tgaagcgttt 29760
 cccccagctg ttgctttaat cattttattg ttattatgcc ttacttaaga aatggatatg 29820
 15 agatgcattt acctgtctct tcctgccact ctgcagagcc agtaagatgt ggtggaaagg 29880
 gccagggctt tggaggaggg ctggctgggg ttggatcttg gctgccccct actagctgtg 29940
 20 tgacctggg taagtagctg gacctctctg agcctggttc ggaatcatag cacctctctt 30000
 tcagggctgc tgtaaggaat agcagtggtg tgtataaagc agagcgaca gccagcaact 30060
 25 gggccctagc cacactgctg agcacctact gtgataagct gccattgtgg tgtgtgaagc 30120
 aaaggggaaa catgcctgct gtagtgagct tcctgtaggg caggttgtag aaccagaggt 30180
 gggttccaag gttacaaagg gactcttagt gtattagtct gttctcacat tactataaag 30240
 30 acctacctga gactggatca ttataaaga aaagaggttt aattggctca cattggctgg 30300
 gtgcgggtggc tcacgcctgt aatcccagca ttttgggagg ccaaggccgg cggatcactt 30360
 gaggtcagga atttgagacc agcctggcca acatggtgaa accctgtctc ttctaaaata 30420
 35 aaatacaaaa attagctggc catggtggtg tgcgcctgga atcccagcta ctcaggaggc 30480
 tgaggtgga gaattgcttg agccccggag gtggagggtt cagtgagcca agatcgcccc 30540
 40 actgcactct agcctgggca gcagactgag actctgtctc aataaaaaaa aaaaaaaga 30600
 aaagaaaaag aattgcaaga aataaattat tgtttatgag ctatatggtc tgtggtacct 30660
 tgttgtggga ctgggagtct tggcgtctcc ctgaccctgc ctggtgctgc agcaccgctc 30720
 agccctgcct gctccctacc tgcctcccct cggcctctcc tgcctccacc gggcccctgg 30780
 tgcctcctct agagacagtc ctctgggac cgattgtggt ctcaattaca cgaggcatcc 30840
 45 aggactacag ataaccagag gaaggggagc ccccccgcc tgcctcctc cctggcatcc 30900
 tcacgctgca gaggtcagag cctcatcca gcccttacc tgcctcact ctgtggagaa 30960
 50 ccgtggtcag ttcgccaggc cggatccacg aacggccttg tggaagatgg tgagctcaca 31020
 cccagagctg gctccgatga ccctgtctcc ttacatggt tctaccttcc cctccctacc 31080
 ttccccact gctgggagca gaggggagc agatgagggt taaagctcag aagggttaa 31140
 55 acgggttggg ggcagtggtc tcatgcctgt aatcccggca ctttgggagg ccaaggcaga 31200
 ggatcacttg agcccaggag ttcgagacca acctgagcaa catagtgaga ccgctctct 31260
 60 acaaaaaata aaataaataa aattagcttt gcaggggtggc atgcacctgc agtccctgct 31320
 actcagaagg ctgaggtggg aggatcgctt gtgcccagga gtttgaggct gcagtgagct 31380
 atgctggcac cacagcactc cagcctgagt aacagaatga gatcctgtct caaaacaaac 31440
 65

ES 2 807 379 T3

aaacaaacaa acaaaaagaag gcttaaagg ggcctccaggt gggcttggca gcacaaagct 31500
 atgaagttct atccttagaca caagttctgt tactgggcct ttgcaggctg gcctgggtac 31560
 5 ctggctgcca tagacagga accttccaga tgagctgcag gcgtggagca caggagccag 31620
 ggtgctcttc ctgggctctg tccacaggca gaacgtacac agtctttgta cacgtccggc 31680
 10 ggctctggtg cctatTTTTTg tttgtgtttt tcttttgttt ggggggatgg atttggtttc 31740
 ccccgagccc tctgtcctcc tgtcacctgg ctgggtgctcg gcaatggtga ccagctgcct 31800
 ggctggagtt ggcagtggct aaggctgtga cagctaacat gttcctgagt cctctcattt 31860
 15 cttcaccata atgccctggt gagtttgcag atactgtctc tgtttttatc tcccggggaa 31920
 actgaggctc agagtggcta ggccacctc ccatggctcc tcagctcatg agggccacac 31980
 20 agggcattgc ggtggccttc tcctcagcct tgaccctccg gcccagcat tgctgcctca 32040
 aggggtctcc tctgtgagc cgtgcacctt ctgcctggca gctccaactc tgtggctgtg 32100
 ttcagtggct cagcactgcc ccttgacct cctggcctt ctgoggatgc cagactggag 32160
 25 cactctgaca aggtctgggg tggttgtatg ggtcctgtga cctctataca cctcccagtg 32220
 cctgggaatc ctgcagatac accctcctta gccgtcccta accatagagg acatttctga 32280
 30 ggtccccgag agagtggggc acccctgcag gatccaactg ctgggccag gaaggatagc 32340
 agcagcatga ggggttccat tagccacaaa ctcacggcat ggaaccttca cccacctcgc 32400
 35 ccctcatctg ctgttttagca cctggcacgc cgtgtatact tactgattat tacattttaa 32460
 tggcaaatta tagtgcaaaa cgtatgcac tttgcacaat tgttgtacag catgatgaac 32520
 aagtcattaa tagtaaagaa taaatgtgaa agtgagaaaa atctgactgc caaagttttt 32580
 40 actccttctt tccctcccca gacttttaa tgaaagtta gggataatcc cttagttgtc 32640
 ctgctagtag gacttgcaat taaaagaatt gggccaagaa cacttctacg cttctccttt 32700
 45 taggtttggg tgtaaattcg gggatattct cactgatgaa agcctggtgc agggcagacc 32760
 gtgggaagct ttcatttccg gaatggacca tcaacatccc ttggagaaga attctcttct 32820
 50 ccagaccag acctggtgtc ctggcaccca ttgggcaagt gggctcctaga agacaaacct 32880
 ggtcagagcc tggaggctgc ttagcattcc ccacgcacat tagcagctcg gagagctcag 32940
 gaagccgcag cccctccttg cctcaccagc ctggatcagg acagcatccc ctggaagaca 33000
 55 cacagggcct ggcctctgat taccagcct ggagggaaag ctcaatcgag catcatgtca 33060
 cccggtgccc ccatgcaggg tggcactggt gagaccccca agccaatgat accacctcac 33120
 60 aggagtgcag gccattgtg gccagatcat cttgactttt caagataaat cagaaatcgt 33180
 atttccatga gatatcccta tttgcaagtg atggtgacta aattagaagt ttttgaatat 33240
 65 tgtaacatgt tcgtaggctg tttgtctggt ttaaactcta tctggaggaa ttcaagctag 33300

ES 2 807 379 T3

	acttcaggaa taacttcttg aggcaaggat tttgagacct tagggaaaga aggacgtctt	33360
	gggggtattc tgactgttgt cctcctggaa gggagaaca gagaactaga agactgcctt	33420
5	tagcgaagtt caaagcacct aagcccggga ccctcagcaa gtgttcttga gtcacagatt	33480
	ctccctgagg cgctctttc tggctccata gaatggctga ttctgtaact cggtgagttt	33540
10	gctttttttt tttcctccat caccaggtc ggagtgcagt gaagctggag tgccgtggag	33600
	cgatcactgc aacctctgtc tcccaggtc aagcaattct ccttcctcag cctcccaagt	33660
	agctgggatt acaagcatgc agcaccacac ctggctaatt tttgtgtttt taatagagac	33720
15	ggcccgaagt gctaggatta caggcatgag ccaccgoggc cagccataac tctgtgactc	33780
	ttgttacaaa ggccttatat tttgctcttt gagggtggtt ttggtttgat gcctgttgg	33840
20	tgccatcttt taactagggg tgttttatca aaatgcccag ccaaagtgtc caaacaatt	33900
	ataccttaa gtttgaaaat gtctggcact tctaattcaa tgctgttgt gccaggcact	33960
	gggctgctga ggaactgagt cccgtccctg caggctagct agagaacaca cacacacaca	34020
25	cacacacaca cacacacaga gtggctctac aagtcagttt tatattctac ctatatgcaa	34080
	taaaggtatt attatgttga ggtgccttga tataaaaatt tttcttaaag gagaggatgc	34140
30	ctaaaacagg cattacctga aacctcctct ctccagcatt ggttgtcttc tgtcatgact	34200
	cagggttttc actgagaatg ggatggaaat gtggctctaaa gataggcca atgttgggac	34260
	tggatcccct ctgggaagtc agaccaggtc agggcaggtc cttgaagcca tcaggaaaag	34320
35	cctctggagc cagaaacaaa acaaaaaaaaa aatgggtgta actaaactca gtctcaaatc	34380
	ctgaatagga ctcaagtcaa gcaaaataat taaaggagtt agcaaagggc aagtcaagaga	34440
40	gaccgagcaa caccaatgtc ttccgggagc cctgtggcga gtgacagagc ctggactctg	34500
	gagtagaact catcttgtgt cttctctctc cactcgttag ctgggtgacc ttgagccaag	34560
	ccccttaacc tcttggacc tatgttctta tctctaagta ggggctggta atatcttccc	34620
45	ctttgaggaa tgccctctaa ggggtgttgt gaagattcgg taaggtggca gggtaggac	34680
	tcctggccag aacaggcac ataataaatg ctaagtctct ccttctctcc acctgctgga	34740
50	tgctgtagat actaaggatt tcgatgtgaa tgagacaaaa cccctgcctt ccaggagcct	34800
	ttgagaatca gagaactaga ccatttcca gaacaagggg atgcagggtc tggataaagt	34860
	tttggggatc aatagagcag agggctccca gaggatccca tagggttgac tcctaactca	34920
55	agggcatgag acaacccccca ggaagggcac cctggaaggg gtccggctgt ccctgattta	34980
	cttgtgggca ctgggggaat gcccgagacc atccagccct cagggtctctg tgtgattctg	35040
60	ggtcctccc ataaaagata atcagattct ttcacgttaa tgtctttctc cacctcattg	35100
	cacatcatgc agctattcat tgactcagca agtatcagct ttgcatgcga ccttggccta	35160
65	cccactttag cttttagtaa tagctccctt cttgaataat acaaccagtg gggaaacaga	35220

ES 2 807 379 T3

acctaactct tacctctggg aggcttattt gctttgagaa catatgtcct gcagttttgt 35280
 tcatatggca gtgaagtttc gtgcacacac tctagagcca ggcagcctgg gttcaaagcg 35340
 5 cagctctgcc aggtcctaac tgcataaatt tgggcaagtc gctcaacctc tccatgcctg 35400
 agtttcctca tctgtaagat tggagcaatg gtaataacctg ctttttaggg ttgagaagag 35460
 10 aattaaatga attaagatgg gtaaagtgct tagagtggag ctttgcaagt agtaagtgct 35520
 atgtaagtgt tcgatttaaa atgaaagacc cttaaataca ttctttgttc atttcacaag 35580
 cccttcattt cacaacctta catttcacaa ccaagctctg tctcccctgg aatccagcca 35640
 15 taactctgct cacaagtgtg agacaggccc cagcagagct gcacgaagag gagagaaggg 35700
 agccccccag actcccaacc ccctgtccaa gatggcaaaa ccagaacaca gcctctgtac 35760
 20 caccagca ggtattcaga atctgcaatc tccaaagccc acttcaattg taaatgtaga 35820
 gccacgtgcy ctttaagtca cctgtcactc tggaggctct tttgctcagt tcctcaccat 35880
 tagcagggat gacagggagt gcaggagtgc ggtcgactcc cagatattgg agagcgctgg 35940
 25 gctagctgcc cattctcccg gcctccactc ctctttgctg tccagccatc acttgctctt 36000
 tgaaggcaaa caaaacagaa aacagtgcc aagtatggg aagaaagcca gcttctcccc 36060
 30 tggggtgcct gtgatgcat gccaccctc cctgaccacg cagcccctgt ggaccctcag 36120
 ggccccaaag ccccatctcc atcacatgcy tacacccatg tgtgtccata gccgcccac 36180
 35 tcagtcaata aggctgctcc tgcccacttg gaatagtggg gacaaccagg agtggcttat 36240
 gggaactatc ccaatggcct gacagcatgt ccgctgcaaa ccgctgaggt aggacactgc 36300
 cctcatgtct agctgatcag caagaggcgc agttgctttc ttaggtaaca ttgctgctgt 36360
 40 gtccctggca ttgctggggg gtggcactta atctacacca gaattttccc tcctgtatct 36420
 tccaagctgc ttggatcttg gtgctgaatt aggttggact ttgtcttggt ggggaaggag 36480
 45 gactatagac cctcaacgta agcaatggtc agactattct aagaaaactc gccgaattaa 36540
 agcatgaggt aaatttagtt ctgacttctg tccaccccac tgccactgtc cccttttacc 36600
 50 ccatgatccc ttgcttttct tttcctcctc tctccctatc tcttgtggtt gacgcatgat 36660
 aggaattcag aaatatatgt ttgtggattt gtttattcac gtagcaaacc atttcttgag 36720
 tgcctaccat gggccaggta gaatgggcyg ccccgggctg cagtggtttc ttcagcccct 36780
 55 ctccagggtt tacactgtgc aagacggtt gtgatgggtc ctccatoga ggaccacact 36840
 cttctttctc tgtgcccctt ggtcctcagt ctctgacccc acttcaaagg cagcattcac 36900
 60 tcaggaagc tcccatacaa tgctagtcag agtaaaagtt tggacaaatt gccaggaagc 36960
 agcttgtcag tatgcataaa cagcctttaa aatattacta ctctttgacc cagaatttca 37020
 65 cttctaggaa tctgtcctaa ggaagtagtc acatgcaaaa gatttatgta ccaagatggt 37080

ES 2 807 379 T3

catcaaagtg ttgttttata acaggaagtc tcagaagctg gataaatatc caacctctgg 37140
 aaatggttag atagaatagt atgtagccat tagaaaatta tgtctatggg gtttaaaatg 37200
 5 tcatgggaaa acacttctga cataaaagag catgagaact gtatatttag cataatctta 37260
 actatgtttt agaatgcaca ggaaaaaaat gtacaaacat attcatagtg atgtctctgg 37320
 10 tggtaggatt atgatcagta agtacttctg tctcttcata ttttcctgta tttgataata 37380
 catgcatatg ttgtttttta aataagaaaa attttaagtt taaaattgga gctgaaaagt 37440
 gtttttaggt caggcgaggt ggctcacacc tgtaatagca ccactttggg aggctgaggc 37500
 15 agtcagatca cttgagccca ggagttcgag accagcctgg ccaacatggt gaaaccccat 37560
 ctctactaaa aataaaaaaa ttagccatgt gtggtggcac acatctgtaa tcccagctac 37620
 20 ttgggaggct gaggcagtag aattgcttga acccaggagg tggaggttgc agtgagccaa 37680
 gatcgtgcca ctgcactcta gtctgggcaa cagagtaaga ctctatgtca aagaaaaaaa 37740
 aaaaagaaaa gcctttttta acagtagcag acataactat ataatcctta ctaagctgtc 37800
 25 ggtcaaattt ttatttata atttatttta ttcatattt atttttagac aggtctcac 37860
 tctgttccc aggctggagt acagtgccgt gatcatggct ctcttcaaac ttgacctccc 37920
 30 gggctcaagt gatcctcca tcttagcctc ccaagtagat gggaccacag gtgcatacca 37980
 ccacacctgg ctaatttttt ttatttttta tttttagaga tgggtgttac tatgttccc 38040
 aggctagtct caaactcctg ggctcaagct atcctcccac ctcggcctcc cgaagtgtg 38100
 35 gggttaccag catgagccac tgtaccagc cctcaaattt ttaaaaatct ataagagaca 38160
 ttattggaca attagagaaa ttcacatag gacttataat agtatcagag tgtgtggtgt 38220
 40 gatggttctg gagggaatgg actttttctt tggagacagg cttttctatg cccacccttt 38280
 tatcttgcta acttatcatc atccaggttc cagcagaaac attacttccc ccaggaaatt 38340
 tcttaagggt gcagtatcat gatgtctgca gcaaattctc aaatagctca ggaaaaagt 38400
 45 acgtgtgtgg tatgagtgtg tgtatgtatg tgtgtatata tatacacata tatacacata 38460
 tatatacata tatgtgtata tatatacata tatgtgtata tatatacaca cacatacaca 38520
 50 tatatacata cacacacata catacatgta tttttatata attatataatg cagagagtgc 38580
 aaatgttgcc aagttaaaga ttggtgagtc taggtgaagg gaatatggtt tttattgtat 38640
 tatttgtgca acttttctta agtttgaaaa ttttcaaac aaaaaattgg aggaagaagg 38700
 55 catgccagtc taccccaagc cctccattgg aatgctgaaa atctaacaat tgtgatttgg 38760
 caatttcatt tcttttctgt tgtgggccag tagtccttag atgttgggga aggggtagt 38820
 60 cgctgaggtg tggttgactt aggatggaag aagcagaagt caagactccc agggtaaag 38880
 tggtttgctc tgctgacca agtgtgggag gccagagtc agcgtttcag gtgtgctaat 38940
 65 tcagcatggt tctattcacg gccaaagtcc accctgggca cctctctggc agcaatcttg 39000

ES 2 807 379 T3

ggtgactcta ctaaggccag gcctccatga ccctatgtct ggatcccata tctccacctc 39060
 tcccactgtc tcaggaacgg tgcttagctt tttcttttcc ctctctgtc ttctttgcca 39120
 5 gcatgtagaa agtttaaata attcccctct ttacaacaaa acaaaacata cccccttcag 39180
 tcaaccaccc tagctctctt ctccctttcc cagccagatt tttttaaaag catcctaggg 39240
 10 caggcgcggt gactcacgcc tgtaattcca gcactttggg aggccaaggt ggggtggatca 39300
 caaggtcagg agatcgagac catcctggct aacatggtga aaccocatct ctactaaaaa 39360
 tacaataaag tagccgggag tgggtggcagg tgcctgtagt cccagctact cgggaggctg 39420
 15 aggcaggaga atggcgtgaa cctggtaggc ggaggttgca gtgagccgag atggcgccac 39480
 tgcactccag cctgggtgac agagtgagac tccgtctcag gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 39540
 20 aaaaaagcat cctcagcact ttggcaactc catctcctcc caacatgtcc ctgttactgg 39600
 aatccagcca ggactcagcc ccgatctttc tactctaacc agttgtctca gttaacaagg 39660
 acaggtttat gctgcagtga caacaagat cccaaattct tgtggcttca cacatctggc 39720
 25 accacctcat cttccagcct taggagtcac ttttagttc cttgaaaact ctttacagtt 39780
 ttctgttggg gccttgtcat atactattcc cctggaatgt tctttcctat cccctccctt 39840
 30 tcaccttget aacttgtgcc catccttcag gtctcagcag aaacatcact tccttgggga 39900
 agttttctcc aacaccacaca ctacacaggt gtcccatacta cactcctatg actttgtggt 39960
 35 acttgtctca cttcattttc cactgccttc cccacaaggc acctgcacaa gggcaaggac 40020
 cgtaccactg tacctatgtc actcattgct gtggtcacct gcaactctggc tgcctacctt 40080
 aactacacat tagaatcacc tgaggagctt ttaaagccac aatgcaagac tccaccctag 40140
 40 gccaatgga tccaaatccc tggggtaggg ccagacatca gtggagttat atatacatat 40200
 atatattttg tttgtttggt tgtttgtttt ttgagacaga gttttgctct gtcaccacag 40260
 45 ctggagtgca gtggcgcgat cttggctcac tgcaagctcc gcctctcggg ttcacacat 40320
 tctcctgcct cagcctcctg agtggctgga actacaagtg ctcgccacca cgcccagcta 40380
 atttttttgt gtttttagta gagatggggg ttcaccgtgt tagccaggat ggtctcgatc 40440
 50 tcctgacctc atgatctgcc tgcctcatca gcctcccaga gtgctgggat tacaggcatg 40500
 agccactgca cccggccatc agtggatata tttttaagc actgcagaga attctgttgc 40560
 55 atcagcttga gaaccactga tctgccttgt gttcacatt taaaactttt ttttaatgaa 40620
 taataaacc ccaaaaaatt aatctcccta agcctcccta gaagatagga tggtaaggat 40680
 60 attttcctag gtaaaaaatat gtttaattca tatttcatga aatttcatgt ttcatttcaa 40740
 tcaagctctg tcatacacct tacatggggc aagcccagtg cctgggcagg gtgtaattat 40800
 65 actcattaca caggcaagga aaagtcacat taggtgatgg agcacaata ggcagttaat 40860

ES 2 807 379 T3

ggtttcaggg ctagttagga tatgtttgtc tttcaattgc aagtaataga agcccaaaga 40920
 aattggttat ttatataata taattgattg gttcccaaat ttgaaaaatt caggaataga 40980
 5 cccagcttag gtacagctgg atccagtcac tcaaacaatg tcacaaagaa ccctttgaca 41040
 ggaatgtatc ctgtgttgac tctactttgc tctgagtagt ctttccccag gtgatgataa 41100
 10 aaatggatcat catcgccagg cttgtgtcct gtttagtagg aatatacaag aagagctcag 41160
 taaatgctgg ccccaccact aagcaaaaac aaaacttttg ttgttgttat tgttgtttta 41220
 aataacagct tagacctttc ttctttcctt gttattctct ttcactctga atccagtttt 41280
 15 ctacttctga agtatagaat gttctgatga tttattcttc attaccaca acttgcacat 41340
 gtttatttaa aaatgccagg attgcctggc cgttgtgtgc tgtaacctt tgtttgctgt 41400
 tagtggatcc ctgaagttca ggctcccagg ggagcagata atgggtatcc agttcctgca 41460
 20 atatccacc cctggcaagc caagttcctt cctgggtaag gttttgccta cctgcattcc 41520
 tagggaagtt tctgggcctg accaccaagc cagctctgag aaggggtgca taagccccac 41580
 25 catgctttgg ctctgtccct atagaatatt ttatgttggt actgaaaact aaaggaagat 41640
 ggggtcgggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccaagaca gattgatcac 41700
 30 tcgatgccag gagttcaaga ccagcctggc caacatgggtg aaaccttgc tctacaaaaa 41760
 caaaacaaaa caaaaattag ccgggatggtg tggcatgcac ctgtggtacc agctactcaa 41820
 gaggtgagg cacaagaatc tcttgaacct gggaggtaga ggttgacagt agccgagatc 41880
 35 gcactactgc attccagcct gggtgacaga gcaagattct gtctccaaaa aaaaaaaaaa 41940
 aaagaaaagg aaagctaaag gagagagact aaaatgatat caggttcctg gagaacaaac 42000
 40 agacatgatt ttgcttcatg gcaggacagc cggaagaagt gggattatat cctcacatta 42060
 caaataagaa aactgagact cagaatggtt aagtcacttg tcccaggcca cacagccagt 42120
 aaattacaga aacagaatth gaaccctaat cttccagctc caaagcttgt gttcttttca 42180
 45 ctacctcctg ctttaattttt taatttctaa gattagacc cttcatctatc catgacacct 42240
 gcctgtcatc ccctgaaaaa aggtgaacgc cgttcagaaa tttttctagc ctgagctcac 42300
 50 tcccagttca cttatttttg ctttgtcatg gctgcccagt ccccacttgt agaccaggaa 42360
 taggtcatgg ctgccccggc tacacgctgt cgctgctgca agggccggcc tctgtttccg 42420
 gggctgagt ggggcccagc ctgccaggag caccatcttc tgtgggtcct gcctggatgt 42480
 55 cacatcccgg cccaagaag tcaactgcaa ccttcgtatt attgagcttc acatcctaga 42540
 atttgctgtc actgtggctg ctgcatgaag ttgtcctgag agaaacgggc attgtcatta 42600
 60 acagggaaat tgatggtctg ggggaaaagt catcctcatt ctcttcgaga tctatgggtg 42660
 attgagactg gctgatgttg aaggggtttc tcagccatcg tgtgccatgt tatggaacag 42720
 65 tgggtgtagcc agccatttga caccagcgc tgacctttgt ttaacaacct cacctatata 42780

ES 2 807 379 T3

tgacaaaatg attgtcagaa ataatcgtgt aatgaaatga ctgtaataat ggccagaaaa 42840
 gaaacgcaga tagtaaaatg tttctcttgt tgaactctgt acatataatt gcaccaggat 42900
 5 ttttttcaaa taaaaagtaa atattatact acaaaaaagg gaaaaagcac aagcatttat 42960
 taaatagctt tctatatctt tctgagtttt gatcctttga ttgcagactg atgtaatatt 43020
 10 ttatgtaaat cattgcttgg ttactaagtg aactttaaga aaagtgagac gtctgcagaa 43080
 gttgcccata atttagcagc tactgtattg taccattgat gtacggcttt attttcttga 43140
 ttaattattht aaacaatata attcacaatt ttaaaataat aaatttccac ttaaaatggt 43200
 15 atttaactc agcaaaaatat atcatctatg agtaaaattht gtatttacca agcaaaaata 43260
 ttacagtttg tggttcacat gctgtctcac tgttttaaat tttaaataca aaaactccaa 43320
 20 gtaggctggg tgtggtggct cacacctgta atcccagtac tttgggaggc tgaggcaggc 43380
 atatcgcttg agttcaggag ttcaagattht gcctgggcaa catagtgaga tctgtctct 43440
 actgaaaaca attagctggg tgtggtggca catgcctgcg gtcccagcta ctcaggaggc 43500
 25 tgagatagga ggatcacttg aaccctgggg gacagaggtht gcagtgaggc aagattgcac 43560
 cactgcactc cagcctgggt gacagattga gaccctgtct caaaaaaaga aaaaaaaaaa 43620
 30 agaaacacaa aaactccagg tggctgcaca gaatgacagg actgaagtaa cttagctcca 43680
 atttctgtct tcataatcac tgtcctacca ttgtctgtgc ttagaatcta cttgcttaat 43740
 35 gcaggaacat gtgttctcac agagatggaa aatgcaaatg gcgccagaag caagctggaa 43800
 attctgaacc attaagaatt tactctctgc caggcacggt ggctcacgcc tgtaatccca 43860
 ggactttggg aggctgaggc aggcagatca tctgaggthtca ggagttcaag accagcctgg 43920
 40 ccaacatggt gaaactthtcat ctctacaaaa atacaaaaat tagccaggca tgatggtggg 43980
 tgcctgtaat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga atcgcttgca cctgagaggtht 44040
 45 ggaggttgca gtgagccgag atctatctgc accattgcac ttcagcctgg gagacagagtht 44100
 aagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagaacttht actctcaaaa taaatacgtg 44160
 50 tggctgactc cacatatggt agggccaact gtataactag aagthtctcca aataactthtct 44220
 gtggagaaaa aaaagthttht taaagthttaa cthtthttaa gtgctaacta gaacctthtct 44280
 aactgaga tgcaccaat tgtttataac ttagacaggg ccgggtgcag tggctcatgc 44340
 55 ctataatccc aactthtgg gaggccgagg caggthtgate actthtgate aggagthtcca 44400
 gaccagccta accaactthtga tgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attagccagg 44460
 60 cacgthtggta cacgcctgta atcccagcta ctggggaggg tgaggcagga gaatctcttht 44520
 aaccagggag gcggagattg cagthtggcca agatcgcacc attgcactct agccccagca 44580
 65 acaagagthtga aactctgthttht caaacaaaaa aacaaaaaaa aaaactcttht ggaccaggaa 44640

ES 2 807 379 T3

aatatttttt aaggaggag tattttatca ctggcattgt ttaggattgc aggcacatga 44700
 tgctaataa aagcagacta actattagtt ggttttatta ctgtttttga actctctctc 44760
 5 tccctttttt ttttttttga gacagagtct ctctctctgt caccaggct ggaatgcagt 44820
 gactgcagtc tcagctcact acatcctctg cctcctcagt tcaagtgatt ctctgcctc 44880
 10 agcctcccga gtagctggga ttacagggca ccacaccagg ctaagttttt gtatttttag 44940
 tagaggcagg gtttcacat gttgccagg ctggtctcaa actcctggcc tcaagcgatc 45000
 tgcccatctt gacctccaa agtgttggga ttacagggct gagccaccgt gcctagccct 45060
 15 gtttttgaac tctctagaga cagtccagcc ccttattact tgtcctgagg cagctgctcc 45120
 cttcacctgg cccccgcat tgtgttccg acccttgtcc tgggtgtgct aaagaatatc 45180
 20 tctgtcgatc ctttggggac tgggaaact gaggcccagt gccacggat gccatttgtt 45240
 caggaagat taggtcatct gctaggtccc cagtcaactg accttctcc cagacaggaa 45300
 gaagctgctc tgggtctctc agtgctccac gtgtctttgc acattgaaat gttttctgat 45360
 25 tttttttttt tttttttgct gttacattta cttttaaaaa ataacaagca ataaaaatgtt 45420
 acatttgaga aggttgaat gagaattgat ttgagttaaa ttctagcaga tttttcttag 45480
 30 aagaatgata tcatcatctc cagctacctg caattgatct actctgaatt aagaaagaga 45540
 cttccatttg ttgtttatat tttgactct tgatgtgttt ctttaaatta tggatcatggg 45600
 ccagtgtag gagctcacac ctgtaatccc agcaccttg gactctgagg agggaggatc 45660
 35 actggaggcc aggagttcaa gacctcgtct gtacagtaaa ttttaaaaat tagccaggca 45720
 tggtagcatt cacctgtagt cttagctact tgggaggctg agatgggagg attgcttgag 45780
 40 ccagaacttt gaggctacag tgagttattt tcacgccact gccctctagc ctggctgaca 45840
 gagcaagacc tgcctcaaaa aaataagtaa aaaataaatt aaatttcaat cattagcagt 45900
 cattaggata tttaaataca gtatgtttaa tcaaagttac gcatgtgtgt attttttttt 45960
 45 ccagagagtt gtttatcatg tgggttttaa ttttaactta aaaaaatgtt ggctggacag 46020
 ttgcccnaat ggtatcatca gccatttgg tggagaacgta tgtcctgcgg gctcctctgt 46080
 50 cactggagtt ttgctagctg acagccactg gctagttaga gactgcagtc agcacagatg 46140
 caggcgtgga cttgcgcacg taacctatgc aatgcaaagc catcacttct taaaaattct 46200
 gaaccctgct gtctgagatg gtggtgcagc ggatagaact ctgctctaag aggcagtagc 46260
 55 taattccatg tcttctttgc cttgactag ctgagtgact ttgcacatgg ggcttgcctc 46320
 tctgttgcct tgtctgcaa gtggaatcat cttttccttg ctagacagaa ggtggaccct 46380
 60 ggacctatgg cctttttgag tttcccccc gcttcttaga aggacctctg atcctactga 46440
 gtttaatacc cacgggttaa taattgggaa aagcaaagga agcgcttctg tttaggtaat 46500
 65 tatatgcatg tttttgtctt tttctggctg gaaagatatc caagccactg ggaaggtccg 46560

ES 2 807 379 T3

tggctaccca gggtagccct ctctggggag ggctgctata tccaagagcc cctcatgaga 46620
 atttgaaaat cgaccatggt agggcctgct gacttttgac agctaaggt gtgctgagaa 46680
 5 ttgtccctcc aaagatgcct ttccattccc tctgggagagt ctgggcagcc cctactgggg 46740
 gctgggatgc tggctcttcc ctcagcctcc accccaactg ctctcttccc tctctcccctc 46800
 10 cccagcccc taatttctct cacaaggctt tgttctgcag caacctttcc taatgcagtc 46860
 ctggcctctt cgcagcttca ttacataacc ttccgtggac tctctggcca aggatcaccc 46920
 cagaaagcca gtcagaggta ggcacgcagc tggggtccat ttacttaoct tccccacccc 46980
 15 ctcggaactc agaggtggtg caggaatttg gactccaaga attaacagct ccaccacccat 47040
 caccagagcc aaaactcagg atgcatgtgc ttcatctgct gcttatttcc agctgagagc 47100
 20 cagtggtgcc atggttcctt agggagcccg tcccctgatg ccggctcctg gccccaaatc 47160
 tctctgatcc gggctcttcc agaatgtctt gtctccacca tgcctttga ccaatggtgt 47220
 ccctttgcct ggtaatgtcc cctttgcctg atgatggccc tgtcaactct ctcttttagca 47280
 25 cagaggagyc tgtttcatcc cttcaagcct gccctccctt caagtcttag ctcaagttca 47340
 ccttctccgc agagccttct ccaatcttct tgactacgct tctctcagc tccagcaacc 47400
 30 tctgtctctg gcactgattc cttacttagc taagagaatc acagacactt ggggctcagg 47460
 acaatctgct ttctctcttc ttacccatgg ccttggactg tgtgtacctc tttgtctcca 47520
 35 ctcccaaacc caacccccag agggcagaga gcatgttgct tgtccctttg ctcagcatga 47580
 agccatgctg gtggtagatc ggcagagttc cataacttgt gttgaccgag gggtcacttt 47640
 gctctgaaat taccctctgt tccctcagta tttgcacaga tagcttctctg gccagaccga 47700
 40 atatatcaa gggcatggcc cacctctgct cctgtttcca ggtccctggt gggggttagt 47760
 tcatgccttc ctcataatct gccactggc ctggctctca aggtcttccc aactgctcag 47820
 45 ccagagttga gaaaatgggt cgctccatcc tgtttgtgct gttctctctt tctctggcca 47880
 ctctcctgcc cacaggtatc caggggctgc ctgtagcatt agaggacata catgcacatg 47940
 50 cgtgggcatg ggacactcac gtagcctcca agcacagcat caataatgca ttctgtgctt 48000
 tatagcatgg aaagctgctc taaactttat tacacagtgg acatgtctga agcagctccc 48060
 aatccaccc ctgagtgtgt tgggaattggc aagcctatca cttgggagtc tagttttttt 48120
 55 gttcgtaaat aatagatgct tctctggtcc ccagcttggc aattttgatt taaagtgatc 48180
 ttaactgaag agactaatgg acgggtctga atttgtgcct ttaagcaca aagtattgct 48240
 60 cttaattaac tggattctat cctttgagca ggcagaggcc tcccccaag ggcgctatta 48300
 acgatccaca tctggacatc ttccaaagcc ttcttctggt tcaggccaac cgcaggtgtg 48360
 65 ttctgaaca cccaggaggc tatgagagcc acatatgcct cccaaatata cacagtgtgc 48420

ES 2 807 379 T3

atgccaggg acatagagca gtgtgcaaag tcccattcca tctctctcca cctgggagag 48480
 gatggctctt ctgtctgatt catggctcaa agtggtaaag gagctcccca ctccccgtcc 48540
 5 cacgcctact cagagtctgc aaatatgtat gcgatatgag agctcgtcag ttagctgtct 48600
 tcagtgtggc gcacatttga ggagtctgac tcccctccag cacaggccaa tgtgcaactgc 48660
 10 tctcctatct ttgtaccccc actgttgcac tgtgcagagg ttggagccat agaagtacca 48720
 gagctgtgaa aggagaggcc ccctctcacc tctgcctgg tctccatccc cactttctct 48780
 aggaagctag taggtgctga caggggagag aagggagggg aggggtccag aacagtggc 48840
 15 tcatgcctgc aatcctagca ctttgggagg ctgaggcagg aggatcattt gaggtcagga 48900
 gtttgagacc agcctgggca atgtagcaag accctatctc tacaaaaaga aaaaatgtaa 48960
 20 ttagctgggt gtggtggtgg gcacctgtag tcctagctac ttgggaggat gagtgaggag 49020
 gattgcttga gcccaagagt ttgaggttac agtaagctgt gattgcacca ctgcaactcca 49080
 gcctgggcaa cagagctgag accctatctc aaaaaaagaa aaaaaaaaaag aaaggagaga 49140
 25 gagagaaaga aaagaaaaga aaaaaaaaaa agaaggggaag ggaaagccca gaagagtgtg 49200
 gggagaggag gcggccgtca ttctggggcc ctcaagtgtgc acaaccagat aacacatgct 49260
 30 ctgtgggctt ttgtaccatt ttgcttgagc ataaagaaag gaaggctgcc cctaaataga 49320
 aagcactctg gaggcaaaca aatctgactc caatcctggc cctgccactt tcccagctga 49380
 ggacttagac aagcacccta gcctcttga cattctcaga gccatctgct gcaagtgggt 49440
 35 gctgccatac ccaccttact gggcaggctt gggggaccaa gggtggtaaa tggctcagtc 49500
 tttcatgatg cggccacaca gcaggtgcgc catccaggtc catttctttc cttcctttcc 49560
 40 cccaaatcaa gttgtcatta aagtactagt ccacattaat gaaatcaact gtattaattt 49620
 tctatttgct gctataataa atcatcagaa atttagtggc ttaaaccaac acaaatgtat 49680
 taccttacag ttctggaggc cagaagccct ccataggtgt cactgggctg aatcaaggt 49740
 45 tttggcaagg ttgcggtcct ttctggaggg tccaggggag aatccatttt cttccttttt 49800
 ccagcttcta aaggtttcat gcattccttg gctcatgatc ttctatagct atagtcagaa 49860
 50 aaattttcca tcaatcatct tcaaagccag caatggcagg atgagtcctc acatcacctt 49920
 gctctgacac cagttctctg cctccctctt ccacatgtca ggaccctcat gattactttg 49980
 ggctcaactct gataatctgg gatgatctct ctatttttaga gtcagctgac tgggaacctt 50040
 55 aattccatct acaaccccaa ttcctctttg ccatgtacag tgacatattc acaggttctg 50100
 gggattagga cgagcctgtc tctgaaaggc tactttacat gaaaattcat ttttttaatt 50160
 60 aagatttttt tttcctcttg agacaaggtc tcaactctatg gttcaggctg gagtgcagtg 50220
 gtatgatcac agctcaactgc agcctcgacg tctctgggct caggtgatcc tcccacctca 50280
 65 gcttccctag tagctggaac tacaggggtg agcccccatg cccagctaatt tttttttttt 50340

ES 2 807 379 T3

tttttttttt gagacagagt ctcaactcagt caccacaggct ggtgtgcagt ggtgcaatct 50400
 cagctcacag caacctccgc ctctctgggtt caagtgattc ttgtgcctca gcctcccaag 50460
 5 gagctgggac tacaggtgtg caccaccacg cccgactaat ttttgtatth tttagtaaaga 50520
 tggggtttca ccatgttggc caggctggtc tcaaactcct gatctcaagt gatccaccaa 50580
 10 cctcagcctc tcaaagtgtc gggattacag gtgtaagcca acatgcccgg ccccagctaa 50640
 tttttaaata ttttttttgt agagatgggg ttttaccatt ttgtctaggc tggctctgaa 50700
 ctctctgggt caagcaaacc tcccaccttg gtctcccaa gtgctgggat tacagcatga 50760
 15 gccactgcac tcggccttaa gagaagatth aataattaat actttacaac aagatctgga 50820
 agaggtggga tgagtaacta aatgaggata caagtaacc gggtcatatt tgctaatacc 50880
 20 ctgtgtcaca ttgaacttga tatcttatca gattttccta atcagctcct ttagcagcag 50940
 tgttgcagca tcttatctca ttttgttttt tgtttttttg cctagcacat gcctgtaaat 51000
 cactggattg aggtgttttag atgtttgttg tcttttgat gcttcttata aatccatatt 51060
 25 tcatggctcc ctggaaagtg ctatgcaaat gataagctgc aaggatggaa aggaaattgc 51120
 agtgcctctg aattgtaaat gggcttttac gaggaggtht ctaattactc gctctttctc 51180
 30 ttgaactgag gagttgaagt gtaggtggca gatccataac agataatcat gtgtgtgatg 51240
 tgacttcagc ctgagcgtcg aggaccaagt cacagagcag gaacagccac tctccagtgt 51300
 35 ccttggggct acgtctgagg agaacctggg atthcatata tgacctgcac tggctggggg 51360
 gctctcttga cgtaacctgt tccctctgag catgttacag attctgacat tcttatgttc 51420
 cttctgtgga gagacatgta cttagtgacc taactcactt tagcatatth ttgctcatcg 51480
 40 tttgtgtagc ttaaaggaat cagataatta cccctcccc actactttcg gaagcacaaa 51540
 tgcaatgccc tagaattgta ctggggactc aaaaagaaaa gagagtagta aaatctatta 51600
 45 aaggggacaa agacagccta tatactacaa gctthctatt tttatggcag agaatgccat 51660
 tttctaagta aacagagaac tgcatttgac ctgcaatath aaatgcatgg atthgatgct 51720
 50 ttggaaagca actgtthtct gcgttaatct ggggtgtctc cgtgaaatgt cctcctgcct 51780
 ttggcttaaa cactagctth gtctacagcc atthcatcct gaacctgccc aatcttgtct 51840
 gaatcctggt ttcaccactg acaagctgtg tgtccttggg caagttactt cacctgtctg 51900
 55 tgcttcagag tctctatctg tgagttgggg aatctggaca gaatctacct catagggcgt 51960
 agtgaggatg tgttgaatta tcccaagtgg ctacacagag taagcactca aatgatgtca 52020
 60 tcgttgtcat gattgtctgt acccagagcct agagthcatt ctgatactcg agtctgtggc 52080
 ccatccagcc caggtaaagga atagttggag gagttgggca tgttcagctt gaagaggaga 52140
 65 cgacagggga tatgggatag ttgaatctgt gaagggcccc ctgggatgaa gaactggcat 52200

ES 2 807 379 T3

gttctgtgtg gctccagggc actgagcagc acccatttgc caaagtctca gggacacagt 52260
 ttctagctat agacagaaaa attttctgtc actcagagga tgaaaataga atgagccccc 52320
 5 ttaagaggta atgagctccc tgtcattgga aggattccag aagagctagg taaccacttt 52380
 aggtgctatc aaggggcttt tttctttaa gtcctttcca aaagcttctg agattgcata 52440
 10 aacaatagga agccatcttg gtgctttaac acaaaactctc cccagtgatg agggttgagc 52500
 caaagccaga ttggcaagca gagaggagac ttgtgtacaa ggagttcctc gagtcaattg 52560
 ctttttcctt gttctagcca gccagagggc tcctggttga aaacaggaga ccggagaggc 52620
 15 tgaggcctga ccaaaccagc ttctgcaggc cagctgggag gccacaactc ctacctacgg 52680
 gaaaactgaa gggcatctct atttttagat tagcaaaaga aaataaattt aagtttgagt 52740
 20 ctcttttgca acttttaaaa gacatcttta ttgagatgat cattcacatt ctataaaatt 52800
 cccccacttt gagttacaat tcagtggttt tagtcttctc tgatgatttt gatggtcttt 52860
 tcttaaggct cttggaagac ccagaagcct ctcagacaca ggtgggtgtg gagggcgtag 52920
 25 cacagaggca gacttctcat ttctgggtc tcccctttaa tgactctcag agaccctcc 52980
 ttccccctgc ccctggcttc taccacaggg gtgtagagtt ttgccatttt ccaagcagaa 53040
 30 cttcatttcc tcttctgtgt ctacactctt tgtgtcttct tcttgccagc tttttctcct 53100
 ttgcccgcc ttcttctctt ccttccctcc ctccccctt ccctccttcc ctctttccct 53160
 ccttcccccc ttccaccctt ccccccttcc ccccttccct ccttccctcc ttcttctctg 53220
 35 cctgccttcc ttcttctctt ccttccctcc ttcttctctt ccttccctcc ttcttctctg 53280
 gtgactaatt tctgtttcag gacataaatg ttgtccaggc tgttctttgg tctttctggt 53340
 40 ggataatgga catttgcat tgagagaggc tgctttttct gaaatcatgt tcttggggcc 53400
 cagaacctag gtgtgtgctt ctgactttgt tttcttctct atccaaattc tgatatgtcc 53460
 atttaaattg atctagacct acagggcact gtgggacaga tcctcagtgg aacatgactc 53520
 45 tgtaacgaga gcattttggt ttgtcaaaat gagaacatat tattgccttt catctgattg 53580
 taaacataat acatgtttat aaaacagtat aatgagacaa aaatgtagac actaataagg 53640
 50 gaaaatctcc ctaattgtat ttctcttccac agagaaagcc cctgttgggc atatatactc 53700
 tagtttgttt atttgtttga ctacacatat atgtattctt ttcttatgta taaaaattct 53760
 gaacatgcac atttctgcaa ctactgtttt cacttgatga tgcatggacc tctctagagt 53820
 55 gtacgtttct tcttcttacc aaagcagttg gcttcgcca ggggtcacca ggacacgggt 53880
 ttggctctgt cccaggggtg tcacgggacc aggggatgat ctcacagggt ctgccatctg 53940
 60 ccctgcctgg ccggaggctg catcgagagg gccaaagggc accacgtgtc gtgggtactg 54000
 tcaaacaaga gccttcagag ccttccacag tctttctttt gcttcccagc attgcttccc 54060
 65 cgctggtgga ctctgaatct agaactagct ccaggcgcct ctccaaattc agacgggagc 54120

ES 2 807 379 T3

tggggcacta ttataatgca aatctaggca aagccctccc aataccagga tccagaatgg 54180
 ggtggggccc tttgccctga aaagctgttt agtttgaaaa tacaacacagg agacagaaaa 54240
 5 gtttggctaa attaatggat aaagtthtaa cgatggtaac catagtaggg ttcacgaca 54300
 gccagcgatg gttctgaaca cttgacatgt attaactcac ctaatcccca cattttacag 54360
 10 acaatgcaaa ggaggctctg ggaggttgag tgacttgccc caaagtcgca cagctcctaa 54420
 gtgaaggatt cggagtgac tccaggcagc ctggctctgac tccctgcact gcgctgtgct 54480
 tatctctggc cccaatgccg ccatgcagaa gtgtctgggg gcaactttgtc tctgtcagac 54540
 15 agaattcggg gatgtgtatg cttgccctgg tatggcactt ctcttttttt gagacagaat 54600
 ctcaactctgt caccctggct ggagtgcagt ggcattgatct cagctcactg caacctccgc 54660
 20 ctcccagggt caagcaattc ttgtgcctca gcctcccaag tagctgggat tatagatgtg 54720
 caccatcgtg cctagctaaa tttttgtact tttagtaaag atgttgtttt gctgtgttgg 54780
 ccaagctgat ctcgaaacttt tggcctcaag tgatctgcct acctcagcct cccaaagtgc 54840
 25 tgggattaca ggcatgagcc accatgcctg gcagtgtggc acttcttacg tgtgttcagc 54900
 ggacactgtt tatcttctgt ccctccaaga cgggtctgag ctccaggtcgt tcattactgg 54960
 30 cagacaactg ctgatttcca acagaattgc catcctcttc tcccctgcga ctttcagagt 55020
 gtgacctcag actcaaaaaat tagaagtga aacatcttaa aaactatcac cttttcttcc 55080
 35 taatcctcct ctcccctccc tgtcttctt gttgtcccca tctaatgaac tatcatggca 55140
 aaaagagccc atttctggtc attttctgtg gcctttcaaa ctcccaccta cccactgct 55200
 cctgggtgca ttaccggaaa gctgagactt cagtgcagaa agtgccagge cctctgtccc 55260
 40 ccagatcgc cttccttgtc ttccctgtgc ttgcctgtca cattgtgtgg gttccagcgc 55320
 tgggaaggaat gaggaacaga ttctctgggt ctccctttga agtttacctt cgctccacca 55380
 45 cttctgagac cttccggaa gttgccctt gtttctctcc tctccagggc tgccccagag 55440
 ctgcctctca cctcttctg ctgtcaccct accaccatca gggcagaagt tgggacaaag 55500
 50 cctctcctac tggctcctgc ttttctccct taggtccagc ctctcttct ccatcttcag 55560
 gagtctcctt ctccactcac acgtcatgac ttcagcacct cgcatcagtc cagaatatga 55620
 ctgcttgctc aagtgccacc tttctcatgc attttttct agtgacaatc acagccacc 55680
 55 tgtggggcag gagtgcctc atccccatgt ttcaaatgaa gaattgcagt tcagagaggg 55740
 caagtgactg gccagcctc aacagctagc cagtggacc caccagggct tctgactcca 55800
 60 gtccgggttc cctttccacc caaatccatg gagggagctg agccgagaac aggtgtcctt 55860
 caggaagacg tgaagccaaa gcctccacct ccaaactcag gggcccaggg agtccaggca 55920
 65 cccatccact cacaaggctg gatatggctg attccaggag aggggttggg ggcgagtggc 55980

ES 2 807 379 T3

ctctctgtgt acccgtgggg atagatgcgc aagtggcatc gccacatcgt gagtccctggc 56040
 ttcatgggtg agctccaggt ccaacgagaa gccaaagcagg gggcccttca agctcagctt 56100
 5 tgggcccggg tgggggtaca gggtagagcg ggcctcccca gccctgcca tgaggccaag 56160
 gcagtgcacg gttcgcagcg tacattcaga aaccaaagcc taggagctgg ttatcattcc 56220
 10 ggtttacagc tgatggaaga gcaggtgctt ccgagaacct acagtgctct ttggccagtg 56280
 acccaagggg gcctctgaga ggcctcgcag caccgggagg tgctgctgag gcaacgccct 56340
 gactgtaaga aggaccattc atcctcagag agtggccgtg atgctgctgc gacagtccca 56400
 15 ccatccctcc cgactctcac tcccaacaga cttcccactg taaagctgaa ctctccagca 56460
 aatcacctct cgccagactc tctcctcact ctctctgggt ccactagagg ttcctcagcc 56520
 20 tctctttgcc ttggttttcc cagctgtaa atggagcaaa gagggcctat gtaccacaaa 56580
 aggtgtggtt ggagcgactc ctcctacatt agggcctcga gtggggcttc atgattggtt 56640
 ggtggaggtc tccaaacca cccagtcca ccgaaggctg agactgcaga tgcaatgcca 56700
 25 caggtgtcct tcctcagcct gggcagctga acatcatgtg taaaacgggg ataataagat 56760
 aataacagcc ccttgcacct atgtggctgt gaggattaaa caagataaat gtgtaacagt 56820
 30 gcctggctat agaaatattt actcctgtta ttaaggaag aatatgtgtg gctaaaaagg 56880
 gatcgaagat gtaaaagcca atccctccc ctctagcata ttaagggta atgttgagtt 56940
 ggtttgtgga ccatttctg cctgttagag ctggaaggta gggaccccct ctcaacagcg 57000
 35 atgctacaaa ttatacccat tggaggtcaa ccaaagaca aagcttattg gctggacatg 57060
 gtggctcaca cctgtaatcc tagcactttg ggaggccaag gcaggcggat cacttgagat 57120
 40 caggagtctg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc atccctacta aaaatacaaa 57180
 aattagctgg gcgtgggtgt gcacacctgt aatccagct actcaggagg ctgaggcagg 57240
 agaactacta gaaccagga ggtgaaggt gcagtgagcc gagatcgac cactgtactc 57300
 45 aaaccgaggc aacagagga gacgcaatct caaaaaaaaa gaaaaaaga caaagcttgt 57360
 taataccagc atattgttaa ggaataaag taggctgcag aacaactggt gtaatatggt 57420
 50 gccatgtagg gaaaattaca tgtgtgcata ggagaggggt ctgcaagggt gtgccctaag 57480
 atgttagagt ggttcctttg ctttctctt ttataatttt gtatttgact ttaataaag 57540
 gaccataaat cacttttata aaatacattc tctccagccc ctactactcc ttaaaagaat 57600
 55 aagagtgggt tgcccaagaa agacagtttt ttttgctctg gtttcttga ttctgacatc 57660
 agaggaaact gcttctcatc cacttggggc tctgggttca ggggattcat ttcaggcaga 57720
 60 ttaaagtgtt gaccagggg attcgtggac acagggaggg acaggagcac catcagtttg 57780
 tctcacacaa ccactgtcat cctcactgaa ggctgttgcc tgatcaaaaa cagtattggg 57840
 65 ccaggcacgg tggctcacac ctgtaatacc accactttgg gaggctgagg tgagtggatc 57900

ES 2 807 379 T3

acttgaggtc aggagttcga gatcaacctg gccaacatgg tgaaaccttg tctctactaa 57960
 aagttcaaaa attagccagg cgtggtgggt gcctgtagtc ccagctactt gggaggctga 58020
 5 ggcaggagaa ttgcttgaac ccgagaggta gaggttgacag tgagccgaga tggcaccacc 58080
 aactccagc ctgggcgacc gagggggact ctgtcttaa aaaaaaaaaa aaaaatatat 58140
 10 atatatatat atatatatgt caaaaatggg gtagttttta gatctatagt agttctaaaa 58200
 acaaaggcca tccaagcatg acagatttac aagcactatt ggctattcca gtagttacaa 58260
 tggaggagag aagcttttag ttaaaacaaa caaacacac aacaaacca gaaaccttag 58320
 15 gtcaaaacca aaattgtcct ctcagacaca atctgggaat tttctcatga cagtgggcat 58380
 tagccaactg acatcagcag caaccatccg tgtgcacaca gtggcaccac ctccctccaa 58440
 20 aaagcagcct tcatctatgc cctcatacaa tcgttgatta ttctctttgg attgaggccc 58500
 ggaattatth aagtttcttc ttgccagcat gagtctttcc tttctgtatg ctcccttatct 58560
 tctctcttta atttggcagt tctgcttga atctgggtct ttcattagta gtagttcaat 58620
 25 ttggttccag aacattctgt ggtgtgatgc aatgtgacca gagctcacac ttcagagctc 58680
 ttcaagggcc agtcttactg agcacctccc agtggctgcc tgtgtgctgg gcgccacttg 58740
 30 tgggtggcag gagagaggag gggacacaaa aggagacaca gctccttctt agaagctcaa 58800
 agttggggac cagctgccac agaagagtat gtttagcatc tgagacacca agatccagcg 58860
 35 tcacaagggt gtttattaag cctcctcatc tctttctttt tctttttttt tttttttttc 58920
 ctcaggcagt cttactctgt caccaggct ggagtgcagt ggcatgatct cggctcactg 58980
 catgcaacca ccacctcccg ggtttaagca attctcctgc ctccagcctcc ccagtagctg 59040
 40 ggattacagg tgcccaccac cacaccagc taatthttgt gttthttagta gagacaggg 59100
 ttcaccatgt tggtcaggct ggtctcgaac tcctgacctc agatgattca cccacctcgg 59160
 45 cctcccagtg tgctgggatt acagggtgta gccaccgcgc ctggccttgc tgttgattca 59220
 tctatagtat gtttgacttg atgacctcca gttaccttag acagaggttc tcatctaagc 59280
 50 tccaactttc catttccttt gtccctgtct tccccctta cccctccaca tttctctcaa 59340
 aatcacccca cttctaaaa atactgttta tttttctttt aaatttcaa ttatctatac 59400
 tcattgaaat aaatcaaaat agcatggaat aagcgaaaaa aatggatccc acccttcccc 59460
 55 actcccattc cctagggcta accatagtta accatttaat gactaggttt ttttgttggt 59520
 gttatthttt atthatttat tttgagacag agtcttactc tgtcaccag gctggagtgc 59580
 60 agtgggtgta tctcggctca ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagcat tctcctgcct 59640
 ctgcctcctg agtagctggg attacaggtg cctgccacca cacctggcta atthttgtac 59700
 65 ttttggtaga gacagggttt ctcaatgtta gccaggctgg tctcgaactc ctggcctcaa 59760

ES 2 807 379 T3

gtgatctgcc caccttggcc ttccaaaata ctgggattaa ggtatgagcc accgcaccca 59820
 gccctcctgg gctcttttcc ttagttgca ctcgctcccc gctcctggag tagagggatt 59880
 5 tccgagagac tgtgggctcc agccttcacc taggcccagg actaggatgc ctgccctaac 59940
 atttatcttt ataccttaaa gcaaaacagc tggaccataa gcattcaaga acaaactgtg 60000
 10 aataaggaga aagttctccc aggaaacaag agctttagtt ctggtgggcc agcccttata 60060
 ttccttagct gttaccagtc actgcttgat ttaatctcgg ctatcacttg gcctgacagg 60120
 tctgctgctg gtgccaggat gtctgggttt tgaagcctgg ctccattaca tacttcctgt 60180
 15 gtgaccttgg gcaacttact caacctgtct gttcctcagt ttccccagct gtattatgtc 60240
 agcataatag tttgttgtgt gaattaaatg aggtaataac tggaaatgct tcaaacatgg 60300
 20 ttcctatcat gagaaatcct gctttccgcc taaatgtgct ggaaaattcc tgggtgtgca 60360
 gaacaggaga ccagagcaaa ggaaagacag ggtgcagaag ccaaaaatta ccttggagaa 60420
 caaagcgcac gttaaggtta tttttgatt ctaggtttat ctctgcttgg tcttcagtta 60480
 25 cctgcaagag atccatttag gggatTTTTT tttgTTTTta acgatagctt tattgagata 60540
 taattcatat gccataaaag tcaactcttt aaaatgtttc cggatatattc acaaggctgt 60600
 30 gcagccttcc ctgtccttga ttccagtctg agtttttaac tgaagggata aggaggacca 60660
 cgctttcccc agaccagaac cgcgggccag ggggcgattc tgctgagtca ccgcgggcgc 60720
 ctggtgcgcg gcggcgaggc ccgggacctt ccttggctgc cccctagcga gggccgcagc 60780
 35 gcagcctgag acaccgcgcg gggccgctcc acggccgctc gatttagact ggaagctcgg 60840
 tccaggtccc cagcttgatg cgcgcgcggt gtaggagacc agcccgactc gggcttcccc 60900
 40 tgagcccctg gactcttgac tccagcaggg cctgggtaat gaacgtcagc tccccttcc 60960
 caaaggggtt gctctgttgg gaaggcaccc gtttgataca gtagcataga gatgggtttt 61020
 agcatcaaaa tatcagaatt caagccttgc tctctgctta ctagctgtgt gaccctaaaa 61080
 45 aggtttctga acgtctctga gcttcagttt cctcatcatt ccttctcacg ggggtggtgt 61140
 gagcattaca gagatcctct ctgtgaagcc cctgtgagtg gctcatcctg agggtgaaa 61200
 50 taaacatggt attaataatc caaaactggc aagggatggt gactggtccc cctcccttgc 61260
 ccaaggagct ttctagaacc tgagttatca ttaccaaaact gtactgcctt gagtaagaaa 61320
 gttagaagga atgggaagga tgggtggcagc tggaggaagg cggattggtc atcacctcct 61380
 55 tgcagcaaga aacagcccca gatcgtggga aacctacaga cctgctagac agactaggag 61440
 caaaagctgg ggctttaaga atccccaggg aggttctcct gagagagtag ccagttggat 61500
 60 tttgtaagca gagatTTTgtt tggggaggag gtgacaacgt agggagcaga ggggcaaagc 61560
 tgtcgggaat cctgccttga gggcagggat gtgtgttggg gggagttggg tcaactggggc 61620
 65 tcggtggcct tgggcaagtt tctacctctc aggtccttta cccacctagg gtcgccatcc 61680

ES 2 807 379 T3

tgcccacctc acaggttaca gtgagcctgg atgcactgtc atgggcaggt gcccaggaaa 61740
 atggcagaca tgttccaaac agcacgcagc attccccagt gatgcccagg gtcaccttgg 61800
 5 aggtgggcga gatgcctggg gtttctcgtc cccccacaa cacctcaggg gacagccaaa 61860
 gctgtccctt caggttaagct gcacagaaga tgtgaactct gctgcaaaga ctctattctt 61920
 10 tgggagcaaa agggaccag ggtctcacct gcacatccct gtccctgagg gcctaggggt 61980
 tcttgaggc cccagccttg gcaaaatgag gaagaagggtg aaggttgtct gggcccctgc 62040
 caggctcctt cctcggccac gcactcccct tctgcacac acacccttct cctccaccc 62100
 15 catctccatt gttgtcagaa aagtcacaat aaaaagggtcc atattgtcta gttcccatac 62160
 ttttaatttt taaaatttta tttatttatt tatttatgta ttttttgaga cagagtotta 62220
 20 acccaggctg gagttcagtg gcatgatcta ggctcactgc aacctctccc tcttgggttc 62280
 aagtgattct catgcctcag cctcccaggt agctgagatt acagatatgt gccactatgc 62340
 ccagctaatt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcac catgttggcc aggctggtct 62400
 25 cgaactcctg gcctcaagtg atctgcctgc ctgagcctcc ggaagtgctg ggatttcagg 62460
 tgtgagccac cgcactcggc tccacacttt tcacttatta aaagactgtg gtgtccatca 62520
 30 atggatgaat gaataacca atgtggacta tccctcccat tacccaagga atgaagcacg 62580
 gagccgtgcc aagatctgga ttcacagtga aagaagccag tcaccaaag ccacgtgctg 62640
 35 tgtgacttcc cttatacgaa atatccagaa gagatacatc catggtgaca gaaagtagat 62700
 gagcagctgg ggactggcga aggggagaag ggggagcagc tgtctatgag gtccagcctt 62760
 tcttctgggt ttggtgagaa tgttttgaa ctagatagag gtgatagttg tacaacattg 62820
 40 tgaatgtact aaatgccact gaatcattca ttttaaatcg ttctttacgt tgcattgaatt 62880
 ttaagtcaat caaaaacagt tgtttgaaaa gagaaaagcc tatgggtagc ggcagcagtg 62940
 45 attggattta tgattcgatt ccatggctca tccctcccct gcctcaccoc ctgcocctcc 63000
 gacgtcttct tcttttactc tgaactgtta tctttgttct catctctctc tctctctctc 63060
 50 aaccctgcag aacttttcc ctttctttgt ctgccccac cctccagatt tccgtgtctc 63120
 cagtgtctcc ctacgaggca tgaattgaga ctgggagggg gtgattctga agaaggcacc 63180
 aacagtgact cagctagccc cttccccac cccgcccccc ggcctcaat ttagctaaaa 63240
 55 aaccacaggg acggactcag gaggcaatac ctttccaagg gtccctaaaa aatgtcccat 63300
 ttagtgctcc aggtttcact caactttagt gcctccccta aaatgtgttc cttacctccc 63360
 60 acccactgc atctaagtca ctgcctgaga aaacaggatt gaggaaagga gaaaggaaga 63420
 gagagagaga ggaggagaga gagagagagg gaggaaggct gatggattta gaaaagaaga 63480
 65 aaacaagtgg tctgaggaaa acagccttgg tgtgtttatt ttctgtctg tgtatcgctt 63540

ES 2 807 379 T3

	ctcggccttt	tggctaagat	caagtgtatt	ttcctgtctg	tgtgtctcgc	ttagattaca	63600
	gggatctgtg	ggtgatgaca	cgtctggtcc	aggctgcgta	gtcacctcaa	gggcatgctt	63660
5	attgatgtgt	ttttcaattc	actatctttg	catgggagtc	ccaggccaag	aggcacagct	63720
	gcgccatttg	tctgttggtt	tagatatacct	ttatccagtt	cttccagaga	aatcatcctg	63780
10	cccttctgga	ggaggtgggc	agcaggggtc	agagatggga	gggaaaggaa	ggagccaggt	63840
	ccttggttag	gatgccaggg	tcccctgcct	ctcacctggc	ctgggctgga	ggcctcctgc	63900
	tgtcctgtca	ctgatcacta	ccccgcccc	gcctcctgag	ttagaagaca	caggctaaag	63960
15	tagagtattt	cttcattgaa	aaaccatac	aaaataaagg	ttcataaaaa	ataaaaattt	64020
	agactgggtg	ctgtggctca	cacctgtgat	cccagcactt	tgggaggcca	aggcaggtgg	64080
20	atcgcttgag	ccctgggggtt	catgaccagc	ctgggcaaca	tagtgaaacc	ccatctctac	64140
	aaaaaataca	aaaaattagc	caggcatggt	ggtgcatacc	tgtgggccca	gcttctcagc	64200
	ctatggacc	acatagaata	caatgtcagc	ataagaagg	agccctggg	tcaccaaag	64260
25	gtttgggcgg	caaagaacct	gaaggttgag	agaagtggct	tggttacca	gctgttggt	64320
	gtgagacctg	gccactgctt	cttccatacc	ctagacctgc	accctgacat	ctcaagtaa	64380
30	aagttggggg	atgttttatg	gtccaggatg	aaggaagggc	agtgaggggc	agcggagcat	64440
	cactttgcat	ttctgtctgc	ctcttactgg	ctgtgtgacc	tggggcaggt	aacttcccag	64500
	actcctggga	atcataacac	ctatgatgat	gatgatgatg	atgatgatga	tgacacctac	64560
35	ctcaaggatt	gccctgaagg	gtcacagaga	tgacctgcaag	gcacctgcat	ggagcaagcg	64620
	ccccttctct	ggcaggtgct	gggtgagcac	tacctgctgc	caggccctgg	ggctatggca	64680
40	ctgcgtgacc	ctgcaagtcc	tacctggcga	agctgtcggt	cttgtgctca	gtcagtgttg	64740
	gttgaagac	tgagaagagt	cacttcattt	tgtctccag	ggacatcttt	ctgggtccta	64800
	ttttctgcct	atgtcaagta	gcgctcaag	gatgctcctg	aaaatgggct	tgtctttctt	64860
45	aacatggcag	gtaggtccca	aagcattagc	atggggcagc	tgacctagcc	cagccaatgc	64920
	agtgcagtga	ctcttgcaac	cgagtcta	cagaaggtcc	atgaacctac	gagcatttcc	64980
50	tgtcccagga	tcaggggtgga	ggctgagcct	ccctgcttag	agattcttcc	catgcattcc	65040
	acttttttcc	ccaaaagaaa	atattgacct	ttgagaggca	cacagtttat	ttattttgca	65100
	tagtaaatag	tagcctgtat	ttaaggatg	agttgatttc	tgcatcagcc	cctgtaggtc	65160
55	atcagccttc	tattggtgca	tctgactctc	tctagccctg	cagggatggt	ggagggggag	65220
	gggaaggagg	gatctttatt	ggaaaccag	acagtgagac	tcattgccct	gtcatctgct	65280
60	ctgtggtgct	gaatgaggca	gccaacaga	gaaataacct	gagcgagcat	ccccagcctc	65340
	caaaacagtg	gcgattgcc	ctgagtcctg	ggaatgacct	ttgattctcc	tgctcctgac	65400
65	ttggaaccca	tggaaacctc	tagaagcagc	tgaggaaaac	ccaacatgaa	aagcagaact	65460

ES 2 807 379 T3

ccacactgag aatataggag gtgatcggaa catacaatga ttcttgctaa gaccgattca 65520
 cagtttttct tttttttcga tcgaagaaat actggagaag cctaaagaag gagtctaaaa 65580
 5 actctggcac gtgggccaac actgtccttg agctaagaat gattttcaca tttttaagtg 65640
 gttgaaaaat gaaataaaaat aagatgatgt tttgtgacac atgaaagcta tgggaaattc 65700
 10 aaattctaata atctataaat agtgttttat cagaacacag tcatgctcat ttatttatgc 65760
 tcgatggctg ctttcccgcct acaattacgt tgagcagtta caacagagac cacgtggccc 65820
 acaaagcctt acaatattta ctatctggcc ctttccagaa aaaaatgtgc cgactcttga 65880
 15 ccttaacctc agcaatttgg gaggccgagg caggcggatc gcttgagctc tggagttcat 65940
 gaccagcctg ggcaacatag taagactcca tctctacaaa aaatacaaaa cattagccag 66000
 20 gcatggtggt gcacacctgt ggtcctagcc actcgggaga ctgaggtggg aggatcgctt 66060
 gagcccagga agtcgaggct gcagtgagct gtgatggcac cactgcacct cagcctgggc 66120
 gacagagcaa gaccttgtct ccaaataaat aaataatgca aagtaaaata aataaaacca 66180
 25 tataaaaagg aatcaattta aaattataat gaaagctggc cgggcatggt ggctcacgcc 66240
 tgtaatccca gcactttggg aggctgaggt gggtgatca cgaggccagg agatcgagac 66300
 30 catcttggtt aacacggtga aaccccgtct ctactaaaaa tacaaaaaaa aaattagccg 66360
 ggcacagtgg cgggcccctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatgtct 66420
 35 tgaacccggg aggtggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccacttgagc tccagcctgg 66480
 gcgaaagagc gagactccgt ctcaaaaaca aaaacaaaaa caaaaacaaa aaaaaattat 66540
 aatgaaagcc aaggggcata gtagaacaaa ttttctagag ctcatthaagt caaatgagtc 66600
 40 accagttagt aaaacgcagt cacggggaag agagggcagg attctttgaa gcagcggctc 66660
 tcctaaaaac aaccaccctt tgtccagctg ccttccctcc tgagggtggt ccctttgact 66720
 45 gtgtgacccc catcccctat ttcccaaccg tccaagccca cctctagcat aatacgagct 66780
 ttaatccct ctccctgacc ccaacccgat tttgaagccc agtctagtat tttctcaaat 66840
 50 acacttcttg gctccattcc ttctttcca tcacctctgc cttttcactg catgcttggg 66900
 ccactgcagt cagctcccta tgaacagttg ctctctaccc atccaatcgg ccccgctgc 66960
 tgctgcaaaa ttcaccgagg gcacctctgt ggtgctgcct gtggacaaaag tccaagccag 67020
 55 ccacctcacc cacctacagg tgagtgggga gcagccagcg tgtccagtgg tttaccccat 67080
 cgccacagac ttggtgatgt gtcgatgtgc agagaagggg tgttggcagc cacaacacaa 67140
 60 gcaaccccgcc cccatgtgag atctaagatg ggcgtgctgg gagccacctc tgagaatcca 67200
 acagaaggca gaggggagaa cggctcacac ggcacaaaaca ctcttctctt tttttttttt 67260
 65 ctttttctct tttgaaagga gtctcactct attgcccagg caggagtgca gtggtgcaat 67320

ES 2 807 379 T3

ctcaagctcac tgcaacctcc gcctcctagc ttcaagcgat tctccagcct cagcttccca 67380
 agtagctggg attacaggta cactccacca tgcccggcta atttttgtgt ttttagtaga 67440
 5 gacggggttt ccctatgttg gccaggctgg tcttgagctc ctgacctcag gtgatctgcc 67500
 tgccttggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc catggggcct agcctccttc 67560
 10 catttaaagt tatgcctaata ttgccattg agaacggctg agacgcattt taagtggcca 67620
 gggctcactt agagtttagt ctcatgacca ggcccaggct aagcctggct ggccagatgg 67680
 tgcctttgac ctgctctgtc tctgtgcaaa ggaatgagct gaaggatggg ggtgcagtgt 67740
 15 gtgggcagtg ggctggggct ggcaggactc agtgactaag ggaagagaac tttcctcact 67800
 accagcctgt cttttcaggg caccgcgggg ggctttggga cttggtgatg aacacagcac 67860
 agagagctgt ccagcatgcg ggtccctggc ttctcacact tcccaggctc cttcagaggc 67920
 20 tctctccaaa gggagctgct ctctctagaa cccatgaatt tggaatatag gcaaccactg 67980
 cattggggac cactgacctc aaacatagag accagagcaa atggggctca tcacgtgaaa 68040
 25 ctcatctgga actctagcag gttcttttat atatataat atatataat atatataat 68100
 atatataat atatataat tttttattat tataactttaa gttctagggt acatgtgcac 68160
 30 aacatgcagg tttgttacat atgtatacat gtgccatggt ggtgtgctgc acccattaat 68220
 tcatcattta cattaggtat atctcctaata gctatccctc cccactcccc ccaccccaca 68280
 acaggcccca gtgtgtgatg ttccccttcc tgtgtccaag tgttctcatt gttcaattcc 68340
 35 cacctacgag tgagaacatg ctgtgtttgg tttttttgtc cttgcatag tttgctgaga 68400
 atgatggtt ccagcttcat ccatgtccct acaaaggaca tgaactcatc attttttatg 68460
 40 gctgcatagt attccatggt gtatatgtgc cacatcttct taatccagtc tatcattggt 68520
 ggacatttgg gttggttcca agtctttgct attgtgaata gtgccgcaat aacatacgt 68580
 gtgcatgtgt ctttataaca gcatgattta tattcctttg gttatatacc cagtaatgag 68640
 45 atggctgggt caaatggtat ttctagttct agatccctga ggaatcgcca cactgtcttc 68700
 cacaatggtt gaactagttt acagtcctac caacagtgta aaagtgttcc tatttctcca 68760
 50 catcctctcc agcagctggt gtttcctgac tttttaatga tcgccattct aactggtgtg 68820
 agatgttata tcatggtggt tttgatttgc atttctctga tggccagtga tgatgagcat 68880
 tttttcacgt gtctgttggc gaactctagc agcttctttt cacaagttca tggagagagg 68940
 55 tttcccactg agggaaacac atctgtctga tcaaaagagg cttgggaaat ggctctcctg 69000
 ttcattccct gaaaacctct gatggaacca ctgccactgt ggcagcccca gcactggcac 69060
 60 cccagccatg attggtgccc cagccacatc tctgctgtga gccccagagc cctggttaat 69120
 taatcatcca cgtgttgatg gggagaggcc cattcacaaa agcgacataa agcccaggga 69180
 65 gacgtggccg tggcaagaag ggtgtgggac tacattccgc cccaactga gagattcaga 69240

ES 2 807 379 T3

aaccagaaaa aaatggaaaa acatactgtg ctcttgggtg ggaaaactaa atatcatgaa 69300
gggagcaatt tttatagttt tggcctataa tacaattcca gccgaaatcc cagtggaaact 69360
5 ttgagaatth gcaggaaaa aaaaaatgtc taaagtacat ctggaagaca aacttacaag 69420
aaggtcaaat aatthtgaaa aagaaaatga tatctaagcc cacctagaga ataagacttg 69480
10 agatccaaag ctaaatacagg aggtcttagc aaaattgaca gataagcagg acagagtgca 69540
tgggtgcattc acctggggaa gagggcagat tgggtctacaa ataggcctgg gtccactgac 69600
tttagctgth atatthgggg agaaacttht caacctcact ccatcttaa cctaaaaata 69660
15 ttccagatga attaataaat ataaaaaatt agaccactaa aatgtagaa gaaaatggat 69720
gatctthcta taccatagag caatggaata aatcaciaag gaaaacagat ttgactatat 69780
20 aaaacttaa cctgcccac caaaaacac cagaaaccaa aataaaaggc aaccaactgg 69840
agaagatagt tgccacaaat atgatcaagg gttaatgtta ttcataaatt aagagcccac 69900
acaagtcat agaaataagca ctgagacctg aacagacaag caaaaagaat gagagtgggt 69960
25 cggcgcgcg gctcatgcct gtaatcccag cactthggaa ggctgaagca ggcggatcac 70020
ttgatcccag gagthccaac accagcctga gcaacatggt gaaaccctgc ctctacaaaa 70080
30 gtcataaata ttagccgggt gtgatggcac acgcctgtag tcccagctac tcaggaggct 70140
gaggtgggtg gatcacttga gcccgggagg tagagtctgc agtgagccaa gatcacaccg 70200
35 ctgcactcca gctggagcaa cagagtgaga cctgactta aaagaaaaa aaaaaaaag 70260
aggagaaaa tgctgatctc actagtaatt aaaacatcag gccaggcgca gtggctcaca 70320
cctthaatcc cagcactctg ggaggctgag gcaggcagat cacttgagat caggagthct 70380
40 agaccagctt ggccaacatg gtgaaatccc gtctctacaa aaaatacaaa aattcgccaa 70440
gctggtggc acatgcctgt gatcccagct actcgggagg ctgagacagg agaattgctt 70500
45 gaacacggga ggcagaggtt gcagtaagct gagatcgtac cattccagtc cagcctgggc 70560
tacagagcga gactctgtcc cagaaaaaat taaaacatca catatthaa caactctagg 70620
50 atatcattta aaaaaacatt aatagactgt ththtagagc actthtaggt tcacagtgaa 70680
actgagtga aggtacagag actthccgta tgtthcctgc cctccacgta cagcctcccc 70740
cactgccaac gtcctgcacc agagtggtag acttggtaca accaatgaat cctcattaac 70800
55 atatcattat caccacagtt catagthtac attagtaaaa catcatctth catctataag 70860
caaaaaatt ththggcatt tathtaggtg tatgattaac tcagtgttga caagactcac 70920
60 acttcatacc cacttgcact gcatctgaga agcaatgggt gtctacagcc gctacaccct 70980
caacaagccc gatctththt gaaaagcaat tgggtgatgct thcaciaaatt ctatggacaa 71040
71100
65 agtcagccgg gcatggtggc tcatgcctgt aatccctaaa cththgggagg ccgaggcagg

ES 2 807 379 T3

cagatcacct gaggtctggt gaaaccctgt ctctactaaa aatgcaaaaa ttacccaggc 71160
 atggtggctg gggcctgtaa tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcgcttga 71220
 5 agcaaggagg cggaggtttc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca gcctgggtga 71280
 caagagtgaa actccatcta aaaaaaaaaa attatggaca aagtttttca aaaagatatt 71340
 10 taatgcaact ttatttgtaa tattggaaca tctgaggcca tttcagtgtc aactattagg 71400
 ggatggttag gaaaatatgg tacatatgtg gaaaggaaca tttggtagtt agtgcccctg 71460
 atgtttacaa aggcttttag tgaccaacaa atgctcatgc tataatctta tgtgaaaaaa 71520
 15 gcaagtagca taattgcaac tatattttta atgcatagaa taaaaggcta gaaggaaata 71580
 tcacagatcc ttgacataca ttcccaaacc tttgtaaate cgcggattca tgaaaacaga 71640
 20 cacatttgca caagtgcctg atcttttctg ttatacattc attagaagtc aagccctggc 71700
 gccacaaagt atctgccttt tcaaatgtga tcagaatggt ctcttttgct tcaaggccat 71760
 ttttcacgaa gcagtggcat tttgcctct tcatcagagt caccgtgtgc cctggaggac 71820
 25 tgagaacagc agagccggtt taggatggga cagggcagcc aggaggattg ggctcactcc 71880
 ctactgagtg cctcactccc gtacagcccc catagaggaa gaggggttca aatttattcc 71940
 30 tcagccagat ggcatgtgcc gcctgtcctg gaatttcaca tcacttatga tggaccaaaa 72000
 ttccaaaagc tgaatccatg attgtcaaag tctggtatgg caggatgtca acagtaatcg 72060
 tttctgggca gagggatgat tttctcttcc catcttgctt tgtataaata cattttctat 72120
 35 aataagggtg tattactttt ctcatcaaga aatagcaaag tactgtttta ctcaaaatat 72180
 gaatagagcc aggcatggtg gcagcttatg cctgtaatcc caacactttg agaggcggat 72240
 40 atgggaggat cacttttagcc caggagtttg agaccagcct gggcaacata gtgagacccc 72300
 cgtccccact cccccaaaga aaaccacaaa agcattttatc ctggattatt cacagggggc 72360
 aaaaaaaaaa aaaaaaattc aggcctccta tagccatgag ctacgaatat gaaaatatgc 72420
 45 aatgtgtaa gaaaagccag cacatccgat ttttactttt actttcacac ctctgtccac 72480
 catgttccaa gagaagaaac ttggtcattg aaaggaatag atcaaatcca aagaacaaaa 72540
 50 ccactgtgct cattaactt cttagtgttc acaaagcttt agctgcaggc tgaatggggc 72600
 aaccgaatt ggctggctca cctgggctgc agggagcaga gatcgcgaca ctgcactcca 72660
 gcctgggcaa caaagcgaga ctctatctca aaaaaaaaaa agttcataaa ttcaaagtta 72720
 55 tgaattattt ttaaaataat aataatttac aataaagatg aggacaaagt gtgagtaaat 72780
 ggtggtttct atccagctct gttgagctga agtggcatct ccctgctggg gcttttgggg 72840
 60 aagaagggtg tgtgttgctc ttcagatccc aagcctcatg cccctactgg gccctgtggg 72900
 gtgcttctca gccaccagg agagccaccg ttggaacaca cacgtggggg acctgggtggg 72960
 65 tgccggtgtg gtgaatgggg gccacagcct gactccagga agccagcaaa ctcgagactg 73020

ES 2 807 379 T3

gaggagtcag gacacccccg atgagtcaag agttggtttt gctgccagtt gacatctgat 73080
 tgaaccatct cttcacttct ccgtgcctca ctttccttac cagacaggct ctgctgatgc 73140
 5 tgtccctctc ctgttcagtc gtgccctcac cgtaaagag aaagagcaaa ctgctgggca 73200
 gcagcattga tttttttaat gaagtggaaa gagagctggg aataacaagt cgggcccacc 73260
 10 tcacctgcct cacctgggtg gtttatttgt tttgtttttt tttttttggt ttgagacaga 73320
 gtttcaccct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgtaat ctgagctcac tgcaacctcc 73380
 acctgccagg ttcaattgat tctcctgcct cagcctcccc agtagctggg attacaggca 73440
 15 cctgccacat gcctggctaa ttattgtatt tttagtagag atggggtttt accatgttgg 73500
 ccaggctggt ctcgatcccc tgacctcagg tgatccaccc acctcggcct cccaaagtgc 73560
 20 tgagatcaca ggcgtgagcc accatgcctg gccgtcacct ggtggtggtg aatatgaact 73620
 gctgcggtgt tggtaaatta agcaagcaga tagatgtaaa taacgcttgg gcaggaatat 73680
 ggagcacggg atgaggatgg gcggccaact gttagagagg gtagcagggg ggctgagatc 73740
 25 tgcttgccat gaactgggag gagaggctcc tctctctctt cccccccact ctgcccccca 73800
 aactcctca gaacttatcc tctcctcttc tttcccagg tgaactttga accaggatgg 73860
 30 ctgagccccg ccaggagttc gaagtgatgg aagatcacgc tgggacgtac gggttggggg 73920
 acaggaaaaga tcaggggggc tacaccatgc accaagacca agagggtgac acggacgctg 73980
 35 gcctgaaagg ttagtggaca gccatgcaca gcaggcccag atcactgcaa gccaaaggggt 74040
 ggcggaaca gtttgcaccc agaattgcaa agaaatttta aatacattat tgtcttagac 74100
 tgtcagtaaa gtaaagcctc attaatttga gtgggccaag ataactcaag cagtgagata 74160
 40 atggccagac acggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttggaaggcc caggcaggag 74220
 gatcccttga ggccaggaat ttgagaccgg cctgggcaac atagcaagac cccgtctcta 74280
 45 aaataattta aaaattagcc aggtgttgtg gtgcatgtct atagtcttag ctactcagga 74340
 tgctgaggca gaaggatcac ttgagcccag gagttcaagg ttgcagtaag ctgtgattat 74400
 50 aaaactgcac tccagcctga gcaacagagc aagaccctgt caaaaaaaaa agaaaagaaa 74460
 aaagaaagaa agaaatttac cttgagttac ccacatgagt gaatgtaggg acagagattt 74520
 tagggcctta acaatctctc aaatacaggg tactttttga ggcattagcc acacctgtta 74580
 55 gcttataaat cagtggattt gattagcatg taaaatatgt gactttaaac attgcttttt 74640
 atctcttact tagatcaggc ctgagtggcc tctcttttagc aagagttggt tagccctggg 74700
 60 attcttactg tagccacatt aataaacaac atcgacttct aaacattcta taataccatc 74760
 ttttgccaa attgacttgc cctcttctc tctctttcca aatgaaatgt gtttcatttc 74820
 65 actgtcagac cacatgggtg gggacccccac agagcacaca gccctccctc tgccttccca 74880

ES 2 807 379 T3

	tgctggccct	tcaccactg	ctggagtgcc	aggttggtcc	aagggttga	ccaagttgtc	74940
	tgaggttgtc	tcaaggttgg	tcgaggctgt	ctccgcgctg	ggttgtgcta	caaggagccc	75000
5	ttctttccat	gggtgtggct	ggcagtgagt	gctcacagca	acagcccaca	gtgcagcccg	75060
	agggcaggat	ggactcagtc	cctgcctcca	taccatttc	taaggaggca	aaatggcaaa	75120
10	cactctactt	ttctctttta	atgctaaaaa	taagaaaaca	ccttgcagcc	cagggtatgg	75180
	gtagtgcacg	gaagccgtgg	agttgtgagg	tgggaagtga	cctctgctgg	atatgtctat	75240
	tcaggaagat	tgctggagtg	ggtggggtct	ctgggaggtc	ccctgagtgt	gggaagctgg	75300
15	gaccaccagc	tttctcgcac	agggagtggc	catcccagct	tggagaggtt	ccaggactgg	75360
	ttgggaggca	cgtttcagat	ttctatctgt	tgaatcagcg	aagatattgg	attatgagga	75420
20	at ttgggaat	taggaaagtg	ggtgcaggtg	ggttgggggt	aggtgaagga	agacatgggc	75480
	gtattggggg	agcaggggct	gctcagaggt	gttccagaag	ctctgggtga	ggaggtgaga	75540
	gggaccgggg	aatgcagctc	ggcccagcct	ccctgcctga	ggtcagccat	cacgtgggtga	75600
25	tggcaagatg	gaaatgtgct	ttctgactgc	tccagccagt	gctgccagat	tcagctcccc	75660
	agggagggca	cctgagaggc	tccaagccag	gagatctggt	ttctccttg	ttttgttttt	75720
30	ttttgttttg	ttttgtttta	ttatacttta	agttctaggg	tacatgtgca	caacgtgcag	75780
	gtttgttaca	tatgtataca	tgtgccatgt	tgggtgtgctg	cacccatcaa	cttgtcattt	75840
	acattaggta	tatctcctaa	tgctatccct	ccccctccc	cccaccccct	gttttctcct	75900
35	ttgaatcctt	cttagaggcc	gggcgcggtg	gctcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	75960
	ggctgcggca	ggaggattgc	ttgagcccag	gagttccaga	ccagcctggg	caacatagtg	76020
40	agacctcgtc	tctacagata	ataattttaa	aaattatccg	ggcatagtgg	catgcaccta	76080
	tagtcccagc	tactcaagag	gcagaggcag	gaggatcact	tgagcccagg	agggcgagggt	76140
	tgccgtgagc	caagatccca	ccactgcact	ccagcctggg	cgacagagac	ccccatgtca	76200
45	aataataata	ataataaata	aatccttctc	agtcccttcc	tcactgtgtc	cccctccact	76260
	gaatttttcc	acctcctctc	ccacttcccc	cactcccgtc	ttccctctcc	ttctctcccc	76320
50	actccatctt	tttctttctc	tgctgtttct	cgctccctccc	tcctctccat	cccacaacac	76380
	tgccctaccct	gtccctgccc	caccctggtg	ctcaggatgt	gtgaagtgag	gggtggtagc	76440
	ccccaagacc	tcaaccccga	aggttagcct	ggtgaaacca	ctttctccca	gtgcccccc	76500
55	tggcagttgg	tgctgctggg	ggaaactggg	attggggggc	agat tttgcc	tcttttctctg	76560
	acaaagagag	atgaagagtt	ctctcaccag	gtgcctggga	ctgggggtgtg	ggtgtcccag	76620
60	cctatcccag	cgcatctggt	ctgcatcatg	attaatagtg	ctgctttcag	ccgggcgcgg	76680
	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctaagg	tgggcagatc	acaaggtcag	76740
65	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatggtg	aaacctcgtc	tctactaaaa	atacaaaaat	76800

ES 2 807 379 T3

taaccaggtg tgggtggtggg tgcctgtagt cccagctact tgggaggctg aggcaggaga 76860
 atcacttgaa tctgggaagc agaggttgca gtgagccaag atcgtgccac tgcactccag 76920
 5 cctgggtgac agagtgagac tccgtcctaa aaaaaaagga gttttgctct gtgcgccagg 76980
 ctggagtgta gtggcgccat ctcggtcac cgcaacctgc gcctcccggg tgcaagcgat 77040
 10 tctcctgcct cagcctccca agtagctagg attacaggcg cctaccacca cgcctggcca 77100
 gttcttgtat ttttagaaga gacgggggtt caccctgttg gccaggctcg tctgggactc 77160
 ctgacctcag gtaatccgcc cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattgc aggcatgagc 77220
 15 caccgtgccc agtcaactcc ttctcaaaaa aaaaaaata gtgctgcttt ctctttcaag 77280
 tgcctgatt tgggtgatag taaatgccac tctacttata agggatctac ctcagaatgc 77340
 20 taattgggac atttttgtag cactctactg ttggcagcag gtgatgctca caacagcccg 77400
 tgagggtgga tgacgtccgc ttcacagatg acaaaggagc ctcatgctca gaccgtgggc 77460
 tgccagagca ggtccatggc tgcagcccca catggaccat atttcccctt tgtcactctt 77520
 25 tccaccaagc tcccttgga cttcagttat taagctctct tgggtggaat ccaagttaga 77580
 atcacaacat gtgcctcata tggattgtgc cagtgaaaaa tgacattcta tttagaggca 77640
 30 gggcagcctg gcttagagtc agtttaaaat atgtattatg ctgcaacaaa tgtaccatga 77700
 tcctgtaaga tgttcacaac aagggaactg gatgtggggg atactgtctg tactaacttc 77760
 35 acaagttttc tgtaaatcta aaactgttcc aaaataacaa gttcgtttta aattaactcc 77820
 aggagaccag gtacggtagc taatgcctat aatcccagca cttcggaagg ctgaggcagg 77880
 tggattgctt gagcccagga gtttgagaca agcctgggca acatggtgaa atcctgtctc 77940
 40 taaaaaaaaat cacaaaaatt agccaggtgt ggtggcgcac tcctgtagtc ccagctactt 78000
 gcggggctga ggtgggagaa tcatctgagc ccaggagttt gaggctgcag tgagctgtga 78060
 45 ttgtaccact gcactccaac ctgggcaaca gagcaagacc ctgtctcaaa aaacaaaaat 78120
 gaaataaagt ccaggaaaga agtaggtttt accactctta ttttctgaag agaaaactaa 78180
 atttaatgtg taaagtgagg acaagttcac caagttagt tttgagttgc ctaaaatatg 78240
 50 tttgctaaaa ctattcaaag ctttcacata aaacatgatc agaagttcta tgccaaaaca 78300
 tatgtgtgtg tatatatata tgcactatat atactgtata taaaaatgca aaatctaaat 78360
 55 tgccaacctt ttagaaattg ctctgaaagg aaagcatttc aagataattt gcttacccaa 78420
 agaataact ttccaagaaa gcaagtaata ctttaaggtgt tcataatcct catcaaatta 78480
 60 attcttgcta ctgaaagctt acaaggagct gttttgatgt cgggtgtgac aggtttgact 78540
 tggcagaagg tgtcacttta ctaacaacat tttaaataag tgacagaaga caagaaacta 78600
 cacgttaaat gccagaacaa agagtgtcta agtggatgct aagagttgaa atatggctgg 78660
 65

ES 2 807 379 T3

atacctgccc aagagagctg aaaagtagat gaaagttggt tacctataaa ctagtgcacc 78720
 ctaatgaatt aaaaggtggt gatgagttaa cttgttatgc cttccagata agacatgcaa 78780
 5 atggggcttc ttcctccttc actacttcca agggatttaa caaggagacc aatgcaaatg 78840
 ataaggactg tagggctcaa gctggggaca gattggggaa agggggacca tcatgcccac 78900
 10 atagatgtcc ctgtgccctg gcagtcaagc ctgctgaaaa ataacaaaac ccagaagtct 78960
 gcgtgatgct gcctctccat ttgtccaaag ccttcttgcg gcagtttgca ggcttttgca 79020
 aaagctccag gaccaaggag ctatgttcat gctggaagct tgttcaggat tagctgttct 79080
 15 ttgtgggatg ggtgcagcca gggccagtg tccagggaca gtgttttaac aaagggcatg 79140
 aggtgtctga tctcacagtg gaactccact tgcctttttt tcatcttctc attctgcttc 79200
 20 atgcacagaa ccagcccat cctgaaactg actctaaatt actcccgcc caggtggagt 79260
 gcctttctcg gagttcaaca ggccttctc gtcgccaag ggacaactcc actgaatgcc 79320
 caagccacac ccaaaaccta acaagtaaaa accaaattct gtgctcccc atcctgggcc 79380
 25 attcctgggt tctctactgc tgttggtgat accaccatca gcttgtccat catgaccctg 79440
 gccagttcct ccacaaccc tccacagcac ccagggacct cacctccatt ccatccgaca 79500
 30 cagatctcct caccacaaac cttggttttg caacagcagc catgagacct ttacaccctc 79560
 cgcccttcat cctgtcccc actgaggccc cagagccatt ccttaaagca gcgcgccaca 79620
 aactataacc cacaagccaa ttctggtacc cagcctgttt tgcacagcca gtgaaactgac 79680
 35 aatgatcttt tcatcacagc agaaaaaaa aacaaaacaa aaaacaacaa aaaaaaccc 79740
 caccattctg agcatgtgac ttccatgttc aagatgtctc atgttcagaa aggccctgg 79800
 40 aaaaggagga aggggagctg ggcacaaagg gagaccctct cagctgagct cctcccatcc 79860
 agacattttc ctggacttcc tatccaatga cttcccttag cttcttatca gccaccctg 79920
 tctgcccagg aggctggaag atgtggcctt ttaactgggc acagctctgt cctctatcat 79980
 45 atcagggctc tgttcccaag gagggtagag agaatggaca ccaggtggac cctcagcagt 80040
 ctgtgccaca gagggagtgt ttgcaatttc cagactaaaa gtccccatgt gcttgacggg 80100
 50 gtatgtgact acaacgtgat gcttgacttt tctcatatg accagagcca ctttgtccat 80160
 ctggtacaat gtcagctatc tgctaggggc cctccaggat tcccagtcaa ttccatatct 80220
 gcatcaccac cattggcact aaataaaata aaataactcaa gttcctgctg gtgagcatga 80280
 55 gcagtgtac actgggccct tcaaccaagg tgacatgata atgactgaaa ataactactg 80340
 ccacttattg gggacgtctc atctgccagg catggtacaa agtgctttaa ataagcattc 80400
 60 aacaatttca tgctgacaga agccctgtga gccagtggag ctactactat gccattata 80460
 caggggagaa aactgaggca gagagaggtt aggtaattcg ctcagcctca cacaaccaat 80520
 65 aggtggtgga gccaggattt gggccccatc tgcctgactc tctagaggct ctatcttcca 80580

ES 2 807 379 T3

gtcttccaga gttgagtcta agccatgaat aggacaatta gacagcagag gaaaccatt 80640
 cagccacccat gtgcatgaag agtaaggaat ttctgtcata cagagggggag tgaattcact 80700
 5 gagctgagag ctgaggaacc attgatctga tggctgagac accactggga agactggaga 80760
 ggcttttctg ggcattgcagt gccaggcaca ggaggagctg agggaagatg actaagaggt 80820
 10 actggcaaag aattcagaaa ttctgatgga agctttacat gttaccatca catccatcca 80880
 tctatccacc catccatcca cccatatctt cctccctcca cccaatcatg catacatcca 80940
 gtcatctata caccaccac ccacccatcc atccatccat ccatccctc atccatccca 81000
 15 tcatccatcc aattatacat acatccaatc atatatctgt acataatcca ttcttcctc 81060
 ggttcatcca tccatccatt catccatcca tccaccatc ccttccttca tcttctctat 81120
 20 catccatcca atcatatatac tgtacataat ccattcttcc ctgggttcat ccatccatcc 81180
 attcatccat ccatccacc atcccttctc tcatccttcc tatcatccat ccaatcatab 81240
 atatatccaa tcatacatct gcacatcacc agctcatcca tctatccatt tatccatcca 81300
 25 tcttccttc catccatcat tcatccatca tacatacatc taaccataca tctctacatc 81360
 attcattctt ccatcgattc atccaattat ccatcattcc ttctccatc catcccatta 81420
 30 tccatttgat catacatata tcatctatac atcatccatt catccatcca tccatccatc 81480
 caccatatac ttcatccaat caatcataba tacatcgaat catctacaca tcaccatcc 81540
 35 atccatccat ccattcatct atccacccat ccatccatcc atccatccat tcatctatcc 81600
 accatccat ccatccatcc atccatccat ccatgtaacc atccagtc atataccaatt 81660
 acacatccat ccagttatac attcatabat gcattcaatc attcaattat acatacacac 81720
 40 atccatataa ttctacatcc aattatacct ccatccaatt acacattcat acaccacct 81780
 aataaattat taattcatat atccatccat ataattatac atcaattata catccatcta 81840
 45 atcattcagt aattcaccca ccatccagtc atctatccaa taatacatc atccaatcat 81900
 ccatccatcc atccacccat tcatccatcc atccgtccgt ccaccatca tggatgagc 81960
 50 catgatttac cacgatggc ccctgtggac agcccagggtg gggcagaact gaaggggaagc 82020
 ccagggtgc cccataaac atttgctcc ttacatgga tgagaactag atccacatgt 82080
 ataaatcctc atgatttgaa ggtgcttita ccaacattca ctcatgggat tctccagga 82140
 55 gctctaggag gaggcaggtg gagttgaggt catctcacgc attttacaga tgaggaaacg 82200
 gaggccctga gaggcaggtc caaggccacc tgaccagaaa gaagtggaac tgggacttga 82260
 60 acccagccat cttgcccctt ggtcccatgc tctctagcct gtaactcctg cttcctgggtg 82320
 gggcatctcc aggaggacc tatcggctgg ccatgggcct gccctggagt cttttgctct 82380
 65 gtgtggccat ccttcctccc tcaggagagt gtgtgctccc agagcacagg ctgtatcttc 82440

ES 2 807 379 T3

	tgagcatttt	gtcccttccc	agtacctagc	actcagctct	gtatacattg	ggctctcaag	82500
	aattctcaac	cttccagagt	gtaaggcctt	gacctgctca	gccctggata	ctgcatgatg	82560
5	cattgataag	cccataaaat	aaccagggca	gattgactcc	cagtggccaa	agtgccacag	82620
	ggaagggaca	attcagccct	tctaggagga	ggaggaggta	gttttctcat	ttctattaag	82680
10	gcaacaaaag	ctgccttact	aaggacattc	ttggtggagg	gcbtgactgt	caaccactgt	82740
	gatcatttgg	gcctctcttg	cccaggcttc	ccattctgaa	aggacagttt	tattgtaggt	82800
	acacatggct	gccatttcaa	atgtaactca	cagcttgtcc	atcagtcctt	ggaggtcttt	82860
15	ctatgaaagg	agcttgggtg	cgcccaaaca	ccaccaatg	tccacttaga	agtaagcacc	82920
	gtgtctgccc	tgagctgact	ccttttccaa	ggaaggggtt	ggatcgctga	gtgtttttcc	82980
20	agggtcttac	ttgttgtaa	ttaatagcaa	tgacaaagca	gaaggttcat	gcgtagctcg	83040
	gctttctggg	atgtgctgcc	cgttgaccaa	tggaagataa	acctttgcct	caggtggcac	83100
	cactagctgg	ttaagaggca	ctttgtcctt	tcaccagga	gcaaacgcac	atcacctgtg	83160
25	tcctcatctg	atggccctgg	tgtggggcac	agtcgtggtg	gcagggaggg	aggtgggggt	83220
	ggtccccttt	gtggggttgt	tgcgaggccg	tgttccagct	gtttccacag	ggagcgattt	83280
30	tcagctccac	aggacactgc	tccccagttc	ctcctgagaa	caaaaggggg	cgctggggag	83340
	aggccaccgt	tctgagggct	cactgtatgt	gttccagaat	ctcccctgca	gacccccact	83400
	gaggacggat	ctgaggaacc	gggctctgaa	acctctgatg	ctaagagcac	tccaacagcg	83460
35	gaaggtgggc	cccccttcag	acgccccctc	catgcctcca	gcctgtgctt	agccgtgctt	83520
	tgagcctccc	tcctggctgc	atctgctgct	ccccctggct	gagagatgtg	ctcactcctt	83580
40	cggtgctttg	caggacagcg	tgggtggagc	tgagccttgc	gtcgatgcct	tgcttgctgg	83640
	tgctgagtg	gggcaccttc	atcccgtgtg	tgctctggag	gcagccaccc	ttggacagtc	83700
	ccgcgcacag	ctccacaaa	ccccgctcca	tacgattgtc	ctccacacc	cccttcaaaa	83760
45	gccccctcct	ctctctttct	tcaggggcca	gtaggtocca	gagcagccat	ttggctgagg	83820
	gaaggggcag	gtcagtgac	atctgatctt	ggtttagtat	ccttcatttt	gggggctctg	83880
50	ggtgtggcct	gggcctctgg	actttggcca	cggtgtttgt	tccagccctt	ctcctaacct	83940
	gtcctttcca	gacactcggc	atctaggtta	ttagcacctc	gcatactttc	tgacatgctc	84000
	ctcagtcctg	atthtgacca	tcttctcttg	cttcccatct	gtgtcagtca	agactgcatt	84060
55	tggctgtaag	aaacagaaac	ccaactaac	tgtggcattt	acatgaagag	gtttactttt	84120
	ctcacataat	cagatgtcta	gacttggcca	gcacctcaag	ggtcattgat	gctctcctgt	84180
60	ctttatthtc	tgtcatcttt	agtggttga	ttgttgcttc	atggttacia	agtggctgct	84240
	gcacttccag	gcatcacatc	tgctttgaa	gcaggaacia	gttgcaaagt	aaagtggcca	84300
65	aaagggccct	gaaactaaat	gtgtcccctt	aggaaagcag	gagthttctt	gcaagtggca	84360

ES 2 807 379 T3

atcttctgct tatgtctcat tggccagagc tgggtcttac ggccaccctc tgctgcgagc 84420
 aaggctggga cattgagcat tttgccgtcc aacctcttta gcagaataaa ccaaggggga 84480
 5 agaacgtaa tagtggcttt tgagtacta gttggcagta tctgcccctc tatctttcca 84540
 tcctccccat ggagtttcaa ggttcctttc tcagtacttc ttcaggctct gcacgttcat 84600
 10 ttgatcttg tgtcttgggg tgaaaaactg gcccaagtgt ctccccaaagc atccaccttt 84660
 ggattaatth ggaaaatggc tgtcaagtgc ccgcctcttg cttggtataa tgctacagct 84720
 ttagaggagc cagcaggcat gggccttgcc gctgaggttc ttagcctcat gagaatatcc 84780
 15 agatcagatt ctcttggctc cttcttagag ccagtgatgc aagacacttc ctgctcatct 84840
 tgtcgggagc gttttacaag ttgcctgcc a cctgagaaa gtctacaaaa cgatgccaga 84900
 20 cctcatgcca gcttcccaag ccttgactct cagtgtccc tcaacaggat tctggaagaa 84960
 tctcccaaac aagtcgcaat gccctctgga ccctgtgcag gcatgagact caagagcatt 85020
 ggctcccacc cctggtggag ggaacactgc tggggctggg atcttgctg gttgctccgc 85080
 25 ctgcacccaa gacaaccata attaaaatgt ccttcattga acttggaaag ccttcaaagc 85140
 tgacaactcc ttatgtgtac ccggaaaggc ctgggagtg gccagggcat tgctcgggag 85200
 30 ggacgctgat ttggaagcat ttacctgat agagactgac agcagctcct ggtagccgag 85260
 cttccctcc tgcctctgct gtgaagggtg acccatccaa cagtcaaatg cctgactctg 85320
 35 gacaggagcg gacctattta ttgccatgca agggactctg cacttttgaa ttgtgggtca 85380
 tgggcttga tttaggggtt agagctggga gaagtcttg aagtaccta gagatgacac 85440
 tgccatthtg cagatgagga aaccgtccaa tcaaaatgga ccaaggactt gccc aaagcc 85500
 40 tcacagcaaa accataggcc ccgcactaa cccagagtc cctgtgctgt cttaaggatc 85560
 atatagttgt aagcaatcat ctggthttca gtatthcttc thttaaaatg cctggggcca 85620
 45 tgcccagcag tctgthttcac tgcagcgttt acacagggct gccgggctth cctggtggat 85680
 gagctgggcg gttcatgagc cagaaccact cagcagcatg tcagtgtgct tcctggggag 85740
 ctggtagcag gggctccggg ccctacttca gggctgctth ctggcatatg gctgatcccc 85800
 50 tcctcactcc tcctccctgc attgctcctg cgcaagaagc aaaggtgagg ggctgggtat 85860
 ggctcgtcct ggcccctcta aggtggatct cgggtgthttc tagatgtgac agcaccctta 85920
 55 gtggatgagg gagctcccg caagcaggct gccgcgagc cccacacgga gatcccagaa 85980
 ggaaccacag gtgagggtaa gcccagaga ccccaggca gtcaaggccc tgctgggtgc 86040
 60 cccagctgac ctgtgacaga agtgaggag cthtgctgt ttatcctcct gtggggcagg 86100
 aacatgggtg gattctggct cctgggaatc ttgggttggt agtagctcga tgccttgggt 86160
 65 ctcagttacc tcctggctg cctgccagcc tctcagagca thtagggcct tctggacttc 86220

ES 2 807 379 T3

tagatgctcc tcatcttgcc tcagtcagcg cgctcagttcc agagacttct ctgcaggggt 86280
 ttctggggca ggtggtggca gacccgtgcc ttcttgacac ctgaggtcag tccaccctcc 86340
 5 tgctcagact gccagcaca ggtcacctc ccaaggggtg gacccaaga tcacctgagc 86400
 gcacagaggg tgcagatgac tggaccacac cttttggtga tcttaatgag gtggtcccag 86460
 10 aggagctcag acatgcaatc tagcatccag ttctgggact ctgtctcctt ttcaaacgta 86520
 ttcatgtaga acaggcata cgagaatgcc ttgtcaacat gggatgatggg gaatcaatca 86580
 gacagggcgc cgggctcaag gctgcagtca cccaagagtg gctcagccca ccaggcccta 86640
 15 ggaaacgcct gcacagcctg gagctcctgg agtcatttcc ttcatgtctt cttcactgca 86700
 cttacgtaaa gatgccagcc attggtttgg tgatttggag ggtgccagct tgcccaacaa 86760
 gaaatgcaga agaggcctag ccaggatttc accagcagtg gagagtagag aagatgtggc 86820
 20 cagaaaagag tttcctttcc ctcctaaaga tggactccc tgcagctact ggggaagcct 86880
 gcagcattct ctagggtctt gtgtgttgag agcagcccca ccctggcccc ttctgagtgc 86940
 25 atttctgctt tgtgacttga tccgtgaagt cccctgagat gggcagaggg gatgtcctcg 87000
 aagctggggc agagcctcat ccttgaacgt gaaggacgtt tgaagactgt ggcatgatca 87060
 30 caggatgaga tcacagggaa cttgagtttc tctcctcctc tcccttcaca gttatttcac 87120
 tgagggaaat ccctcccctg ccagaaatga aaactctagc caactcttga cttttccatc 87180
 actccaaagt agttgaaagt acattagtct ccacagtggc aaaacagtgt gcaaaaagta 87240
 35 aataattaga acagccagtc ccatgtgaca gtcaaagctt ctaactccat tcaaagttgc 87300
 agccattccc ctgaggggct ggcagggaggg ggaggggtaa gagaaacagg aaggttctta 87360
 40 ctgagttggt cctggtgtga gctgcgtcac actccctgca gaggtttcaa ggagactctc 87420
 tctctctctg tctccatggg gaccttattt gaattcttct actcttacc cagcctgcca 87480
 tctccagcta tcctcccctg aagagccctt ctgctgcgct ggattctggt ggccatgtca 87540
 45 tctcctcggc cccgtgggag tctgaagatc tggctgcagc ctcacctctg aggtcctgct 87600
 agttgccacc tcttaaacat gatctgaggc tcccatgcac tctgacctgt gccacatgg 87660
 50 ggcccacggg aaacacgctg gcaagcaaac tgtgggtgtg cagacggttc tcagggctgc 87720
 agcacctgtc ctttgctctg ccccaaaagc aaggccagcc catcttccat cctctagtgt 87780
 tccttggtgg ggccctgacc acagtccacc aggtccctaa ccagagggga cacacaccag 87840
 55 gtgtcctcaa tgtattgcct tgaacagtt gtgctgggac tgtgatgggg ggtggccatg 87900
 tagccacccc caccaccccc aagccactct ctccaaggaa atcctcctaa agatcccttt 87960
 60 acatcctcca tgtggtgggg aggttctaga gttgggtgca tgtgtcttca gctactgaca 88020
 atgcagacct tagttggcac ctgctctggt cctatcctgt ttgctgttct tggcgtcca 88080
 65 gtgaaactcc ccatgggcca tccagttggg gtgcagtggt gccaccccct tgcaggttcc 88140

ES 2 807 379 T3

tgccttgctg gagagcacag ggccctcctg gctcttgtaa aacctcccc atggtacaga 88200
 gaggccagca gtgatgtgag gcccaacctc cctccatggt gttoccaaagc agctcccttt 88260
 5 ctgggggtcaa ggggtggcaa agacagtgca gcgtccaatt tctgactcaa gccgggcctg 88320
 gctatcgtag ctctgcaactg tgtgtgacag caaggcaact caccagtgcc cgtggcagtg 88380
 10 accgtgtccg aggaagcctc ctcacaccct ctgtctcaag gactctggca tttagctgga 88440
 cttgctgtag ctctgagcct ttctgccatt gccatcacct tgtcagaaac tcaggccgaa 88500
 tctgcaactca gagttgtgcc caggcagttg agccaacact tgctcagcga tattgtcaca 88560
 15 tgacaaggca ctgtcaccac tgggcatcgt gggtagcgca gtgtcggctg gatggaccgc 88620
 gaggggtgtct gtgtcatgct agtgctagtg atgggagccc cgtgagccca ttgcccgcgc 88680
 20 tcccatgccc tcagcagctg cctggggaca gccaatggcc tgggtgtttc tgaggctacc 88740
 acatggcttc caggaaactc gagaaccttt ctctcccttg cctacactct tcacacaggc 88800
 ctgtgctggc cagcgggtggg gatccggcat tcctatctta ggtgcagaga gtgactgact 88860
 25 cattgcaggc ctgggagata agactgatgg cccagccagc aagatgtatg gatttctcag 88920
 aggcagtggc ctctgtcatt gtcctcagga aatgctggtg attctggtgg cctgaggtca 88980
 30 atgcatgtca acgtggccaa cttgccttat aaactttttt tctggacaat tgcgtgcaact 89040
 gtccctgtaac agtgtcctgt tgtttatgat gcagaaatag gtgtttttaa agcctattga 89100
 35 ttttggtact attaatgtgg tcaggaactt tctcagtctt tcttgtttg ggtgagctgt 89160
 ggcttcctaa acaggaacct aagacacccc caaaagctgc tcaccagcac tgccagcctc 89220
 cctcttacca agtagcacc gttcaggaca ttctgcgaaa ggcatttgcc cagaagttgg 89280
 40 gaggaaggaa atgtaacatt ttggggcacc taccatagtc caggcaccag gctaaacgtg 89340
 ttcacacaaa ttctcttact aaccctcacc atcctttctac aagacaaaact agtatcttca 89400
 45 tcttggggtt caagatgagg aaatggaggc tcagagaggt tgaatgaatg ccgggtgcctg 89460
 gatatgaacc ccatctgcct gactccgcaa cccaggcaaa gtctttcctt gaacttccca 89520
 50 gcagccactg cttagacaca gcctccacaa ccatggctca gcagcaaatt gcttctctga 89580
 cctcactcag cctgtgtgtc cttgttgagt gaggcattca ggaccctggt cccaaagtgg 89640
 agaaagtctt tcctactagg tcatagctac acctgcatgt ggggtgctgtg ccttttgttt 89700
 55 agtgaacttt tatcaccagc atcctcagca atgacatttg cagagaagcc agagctgagg 89760
 caccttggtg ttcttgggat gtgactttcc tgaatgttta agggaaaatg cccgaaggta 89820
 60 cagagagctt ggtttctagt aaacaataac tgtcttgctt ttacccccct tcatttgctg 89880
 acacatacac cagctgaaga agcaggcatt ggagacaccc ccagcctgga agacgaagct 89940
 65 gctggtcacg tgacccaagg tcagtgaact ggaattgcct gccatgactt ggggggttggg 90000

ES 2 807 379 T3

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

gggagggaca tggggtgggc tctgccctga aaagatcatt tggacctgag ctctaattca 90060
 caagtccagg agatttttagg gagttggttc ttatcaaagg ttggctactc agatatagaa 90120
 agagccctag tggttttttt ctaataccat ttctgggtaa ttcctaaggc atttagtggt 90180
 ctgaaagatg ctagccttgt ccagcctggg agttgagaat gaatgtctaa cagaaactct 90240
 aggccgggccc tgggtggctca cgcctctaata cccagcacta tgggagaccc aggtgggcag 90300
 atcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca tgtgaaatcc tgtctcacta 90360
 caaataaaaa aattagccgg gtgtggtggt aggtgcctat aatcccagct actcaggagg 90420
 ctgaggcagg acaatcgctc gaaccagga ggtggacggt gcagtgagcc gagatcgcat 90480
 cattgcactc cagcctgggc aacaaaagca aaactccgtc tcaaaaaaaaa aaaagaaact 90540
 caaatatgtg tgacaggcga ttctcactgc aggctgcctt gtggctgatc caggagcaag 90600
 gccttaacca tgtcatcccc aagcgattgc ttgtaaactt tcttctgtgc agccttcaac 90660
 ccttattatg attttcttct caggaaccaa actgctgtat tcaagaaagg cagctttgtg 90720
 taatcattta tcataaatat cttaaagaaa atcctagaga ttcctaattt taggaaatgg 90780
 gagacctatg gtactgatat aatgtgggct gggcttgttt tctgtcattt gctagataaa 90840
 tgaacttgag agcctactgt aaaatgtgga agcttctaga ttgcagaagg gctggaaaga 90900
 cactgttctt ttctcccgag tgatgggatc tgtccagtat ttagagctgc ctctgaggcc 90960
 atctgattct aggagactct gcctcgttga ggatattttg aggcctaact acacattcct 91020
 gccccagag aggtcacagc ctatagcagg ctgatgtttc tcatgtcaca tggcacagaa 91080
 aggcacattt tCGttctcag gctaacaaag agcttcaaaa actattagaa gggacagtgg 91140
 ctataagaga agaacctcag tcaatgtgtg aaattaacta ggaacctggc tcctgtttct 91200
 tttaggtcat gtttttcagc ttaggtaaaa ctagaggctt tgataaagca tgacctctag 91260
 aaatcattgc ttttcataaa tggaagtggg tttgagtttt ttctactgat tgtagtgca 91320
 ggtgatgtct acatgcccc agaacatatt ccatgcaaca aaaaaagccc aggtcacctg 91380
 ctttgctggg aacttgactt ttgtgctcac tgaattttaa gctttctgac agcagcctgg 91440
 aatcatggag ggataaagta cctattagta agatggaaaa aggtgtttca ggttgagct 91500
 gcagtctggt gagagtaagc tatgggaagg cctgtatacg aggggtggac ttttcttctg 91560
 taagtgtcca gagaccaggc ctctgaaga gggcatgggg gcttaactta cctggactac 91620
 tgtgtttaca atactcattt atcttgaact cctcctaacc cctgagaatt gctacattta 91680
 gtatttgctg agtacttctc agcatcctag ggaatcaata gaacattctc ccaaccaggc 91740
 tgggtgctgt ggctcatgtc tgtaatccca gcactttggg agccaaggt aggcagatcc 91800
 cttgaggcca ggagtgcaag actagcctgg ctgacatggt gaaaccccgt ctttactaaa 91860
 aatacaaaag ttagccaggc atggtggtac acacctgtaa tcccagctac atgggaggag 91920

ES 2 807 379 T3

taggaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggagggt tgctgtgagc cgagatcatg 91980
 ccactgcact ccagcctggg cgacagagtg agtgagactc tgtttaaaaa aaaaaaaaaa 92040
 5 aagaacattc tcctaacctg gcttcttcct ccaggggtgt aattaatcat gtcagtttcc 92100
 tcattgatac acacacacac aactacaat cctgtatcca ttacttttca aggtacattt 92160
 10 actatttacg tttgggtcc ttgtctcttt tttaatagtg tttcttaaag tcttgtatta 92220
 tatcagagta cagtaacatc ccagtcaaga gcaactctagt aagctctagg aggaaagcga 92280
 cttccggaag gcagtggaga cctgtcctgt tggggcagca taggggcagc ccctgcctct 92340
 15 ggtcagttct ggcgctcagg ctcaggggtg cctctgggct gttcttccca gagactgaca 92400
 aagggctccc ataaggcacc tgcagagcct gtgagaagct gaagtcaatg ttttctgac 92460
 20 accagttgat ctgtgcagga tccattgatt taaccacctg ctgtgtggca tgcactgtgg 92520
 tcgatgccag gaacaggaat tggagggggcc catgagcatg gccagtatca caggctggag 92580
 gtgctgctgc gctctgaccg ggctcttgg ggatgagccc atgtcaacca ccttgcctcc 92640
 25 gatgggtcgy ggcccacaggy ttaccttgt gtgtccatga ccacaccttc ctccccgacc 92700
 tcatccaaat ctctttcttt tccaagcccc tgaatccttc agggctgcag gttttgttta 92760
 30 aagcagagct ggtgagttgc ataggttgtt gcattgggac tagatggggt gttcaaagag 92820
 ttgggagtta aaaaacataa agggatttta ttaggagaac caaggagtgt aattctcctg 92880
 35 ttcttaatat gcggccaggt taatgaatgt cacgtgaatg aaccagaaaa aatgaagtg 92940
 tgccttgat cagctgggtt ggtgtgcagc aagctgtgtg accaggggac agcagtggtc 93000
 ctgagggccg tcaactgtctg ccgtgcagag cccttccctc cacggggggcc tacctcacct 93060
 40 gtgccaaggy cttgtctgtg gtcagtgacc tggatagatc tgaatggggc ttctttttcg 93120
 aggagtctta tggcaggtct ctcagtaaag actccattct tgatgatcac acattttgga 93180
 45 ttttccaaat ctgtcagaga atgggcttga ggcggggttt gtgggcacta gtttactgg 93240
 tttcatttac caaaaagggg agcagaagtc aagtatggtg gctcatccct gtaatcccag 93300
 50 aggcaagaga attgcttgag cccaggagtt cgagaccagc ctgagcaaca taaggagacc 93360
 ccgtctccac aaaaatgaaa aataacattt tagtcagacg tgggtggcatg catctgtggt 93420
 cccagctgct tgggaggggtg agatgggagg gttgtttgag ccctggagtt aaagttgcaa 93480
 55 tgagctgtga ttgcaccact gcaactctagc ctgggtgaca gaacgagacc ctgtctcaaa 93540
 aaaaaaaaaa aagaaagaaa gaaaggaaaa aaaaaactca tgcctgtaat cccagcactt 93600
 60 tggggaccgy ggtgggcaga tcacgaggtc aggagatcaa gactatcctg gccaacatgg 93660
 tgaacccccg tttctactaa aaatacaaaa attagccagg tgtggtggca cgtgcctgta 93720
 65 atcccagtta ctcgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg aaccagggag tcagaggttg 93780

ES 2 807 379 T3

	cagtgagctg	agatcgtgcc	actgtactcc	agcctgggcg	acagagtgag	actctgtctc	93840
	aaaccaaaaa	aaaggggtgg	ggggcggggg	caggagaaca	gtgagaggta	gggagaggaa	93900
5	aggggattct	cgctacaccc	aaaccagata	ccatctagag	gctagaatct	ttgggaggct	93960
	caaattccct	agaaagcagg	agaagcttct	gtagccctcc	cgctttccca	gtagattaag	94020
10	cccagggcgg	ctccagatgt	gtgacatgct	ctgtgcccga	ccagagccca	tcataggcag	94080
	aggaataaca	cccacaccag	aagggccctc	ggaggtcacc	acgtccaaga	accctcttta	94140
	cagatgagga	aactgaggcc	cagagagggg	agagccacct	agcgagctgg	tggcggctag	94200
15	accaggagag	ctgtcattcc	aagcaagcaa	aggcaacgag	acgagcccag	agctgtgctc	94260
	ccatctcttt	gtaggggggc	ctgggatgcc	ctctcagtgt	cattttgtcc	aggatgatgc	94320
20	tccctctctt	aagcgattaa	tgcgcccttg	ctaacctttt	gctatcgctg	cctcttcaaa	94380
	ccagaggagt	tgagagttcc	gggccggcag	aggaaggcgc	ctgaaaggcc	cctggccaat	94440
	gagattagcg	cccacgtcca	gcctggacct	tgcggagagg	cctctggggg	ctctggggcg	94500
25	tgcctcgggg	agaaagagcc	agaagctccc	gtcccgcgtg	ccgcgagcct	tcctcagcac	94560
	cgtcccgttt	gcccagcgcc	tcctccaaca	ggaggccctc	aggagccctc	cctggagtgg	94620
30	ggacaaaaag	gcggggactg	ggccgagaag	ggtccggcct	ttccgaagcc	cgccaccact	94680
	gcgtatctcc	acacagagcc	tgaaagtggg	aaggtggtcc	aggaaggctt	cctccgagag	94740
	ccaggccccc	caggtctgag	ccaccagctc	atgtccggca	tgcctggggc	tcctcctctg	94800
35	cctgagggcc	ccagagaggc	cacacgcaa	ccttcgggga	caggacctga	ggacacagag	94860
	ggcggccgcc	acgccctga	gctgctcaag	caccagcttc	taggagacct	gcaccaggag	94920
40	gggccgccgc	tgaagggggc	agggggcaaa	gagaggccgg	ggagcaagga	ggaggtggat	94980
	gaagaccgcg	acgtcgatga	gtcctcccc	caagactccc	ctccctcaa	ggcctccca	95040
	gccaagatg	ggcggcctcc	ccagacagcc	gccagagaag	ccaccagcat	cccaggcttc	95100
45	ccagcggagg	gtgccatccc	cctccctgtg	gatttcctct	ccaaagtttc	cacagagatc	95160
	ccagcctcag	agcccgacgg	gcccagtgtg	ggcggggcca	aagggcagga	tgccccctg	95220
50	gagttcacgt	ttcacgtgga	aatcacaccc	aacgtgcaga	aggagcaggc	gcactcggag	95280
	gagcatttgg	gaagggctgc	atttccaggg	gcccctggag	aggggcccaga	ggcccggggc	95340
	ccctctttgg	gagaggacac	aaaagaggct	gaccttccag	agccctctga	aaagcagcct	95400
55	gctgctgctc	cgcgggggaa	gcccgtcagc	cgggctccctc	aactcaaagg	tctgtgtctt	95460
	gagcttcttc	gctccttccc	tggggacctc	ccaggcctcc	caggctgcgg	gcactgccac	95520
60	tgagcttcca	ggcctcccga	ctcctgctgc	ttctgacggt	cctaggacgc	cactaaatcg	95580
	acacctgggt	gcagctgctc	cactccctcg	gcctcctccc	gtgctcaggc	tgtggccgca	95640
65	cgcgcccctc	acgcttgccc	gccactctgc	atgtcaccag	cacccccgct	ccgtgctacc	95700

ES 2 807 379 T3

caccttgttt gactctctgg ccacttgatt tgtccacaac ggcccatcag cccacaggag 95760
 gtttggtggg tgccttccac cgacaggatg acgggtgccc tcatggtgtc tagaactctc 95820
 5 caaccctccc atgtaggcat aagcagcccc actttgcaga tgaggaaacg gaggctcaga 95880
 gaagtacagt aacttgccga aggccaatga gtagtaagtg acagagccag gtttgggatc 95940
 10 caggtaggtt gtctctgaaa gacacgcctg tcctgcatcc cacaacgcct cccaggaggt 96000
 gctggagtgt ggacgcctaa cacagagatg tgcagggcac acacagcagg tgacacacac 96060
 agcatccaga ggtggcccag agctcatgct gtgccttttg cccagtgcc tgccccacc 96120
 15 cactctgcct tgtggcagga agacaaggag cagacacaag atctccctgg tccacatgcc 96180
 accacctccc tctgcagagg acaaggggat cctcatgctg gcattggagg gggttgagca 96240
 20 gggcccacct tgagccctca ggagcacgac cacagcagcc ctgcagggag ggattggtgg 96300
 gaggagagtc ccaagtatca gggagaggag agttggtgtc ccacaggaga cctcagagcc 96360
 acaaggcgag cttgttcata aatttgggac ccttagcatt tcacagttat ttgcagagcc 96420
 25 cagaaatgga tgttactgaa gctcacagtt gcaagcatct gttaaatttt tattagattt 96480
 tacttttagg gaaaactttg aaatgctata aagaagcctg tgtttaaaag ttaagacaga 96540
 30 ggctgggggc gatggctcac gcctgtaatc tcagcacttt gggaggccaa ggcaggtgga 96600
 tcatttgagg ttaggagttc gagaccagcc tggccaacat ggtgagacct tgtctctact 96660
 35 aaaattacaa aaaattagct gggcgtggtg gcgggcacct gtagtcccag ctactgggga 96720
 ggctgaagca ggataagtgc ttgaaccag gaggcagagg ttacagtgag ccaagatcac 96780
 accactgtac cctaagcctg ggcgacagag tgagactctg tctcaaaaaa taaaataaaa 96840
 40 taaagttaag agagaaaaa atatatccta tctcctttgt taaattccaa aacagtaggg 96900
 gacaaataac tgacttgaca ggttactaca atatttcctg aaatgatggt ttcttgaata 96960
 45 ctggcctact agaggttcat aggtgtgttt ggattaaaaa agagttccat ggcccagtga 97020
 ctgggggaaa aaaataaaaag actaaagtaa gttaaacagg cttttctgct gcaggacttg 97080
 50 tcagagcctt taatgtacta atggccattg tgaccctctg agaaggtcac agagtggggt 97140
 tcccaaactt acttgattct acctgctaac atttcctgga ggaagtttg gaaatgccga 97200
 ttagcagat tcttttggtg tgccgtggat ggtgctgggt gatgtgggca aaacaaagaa 97260
 55 cacgtgagtc agatccgcct ggggctotta ctaaagtgca ggttcccagg tgccacttta 97320
 ggcttacaga cccagttgtg gggtaagcct gggagtcttt tagcaggtga ttctgccaca 97380
 60 tagtatagtt ggaaaacctc tgggcatact cattgctggc ccctctagaa atccaggtga 97440
 caatagccaa tgagaagctc caagagacct agttgtccat ggggtagagg gaatgtgata 97500
 65 ttgaaaccaa agaagaaaat ctatgatcag ttttcagcag tgactgtcaa gagaaggaga 97560

ES 2 807 379 T3

agggtgagtt agcgctgatg ctggctgaca ggtcagcggg ttggtttcac caaggagtgt 97620
 gatgaaggct gatgttgtct gtgggaatgt atgatggtaa ctggtttgta gctaatttgg 97680
 5 ggaagcagtg agaattcgtg ccctttgaag accagtaagt ggcaagaaac ccaccaggcc 97740
 tggctcaggg ctgggctggg cttggtcgt ctcagagcag ctggggctgg tggccaaagc 97800
 10 caccattagt gaggggcagg ccctgggggt acaaccagca actaggggac aaagacaacc 97860
 ctgccagcct ctctattct ggaggcgtgt gaccagaaat ggagatgggt tggtcagcat 97920
 aagatggcca ggaaggtgga aatcaggact gctggcaatc tagccacatg ggcaggggag 97980
 15 ccgggtggtt ccaggcagtt tccaaggcca agagggtgag caggcacctc acaggaatc 98040
 agggccaagc ctggctgcag tgtggagaca atgcaccac cccatcctt ggatcttga 98100
 20 ggaggctggg tcctcactga gctaccaaca tccatggccc tgaggctttt aaaacacca 98160
 tccatggagt ggggctggtc ccagtgggt gaggtgacc ctggcagaaa cagggcagga 98220
 gcctgtgggt tagggagact gcacctcct tagatagcct ccatgccatc atgtccccgt 98280
 25 gacagtttct gctgcgtccc ctctgcatgg tcccaccctc ggccagcctg ctgccccctc 98340
 ttgccaggtt gcgctaataca gtgaccccag tgtgctgtgt tgatactaac aatgagaggc 98400
 30 ctagcagatt caagggaaaa gagaaccaac tgggtttcca ccagaccaa ctaaacaac 98460
 atggacctat cccagagaaa tccagcttca ccacagctgg ctttctgtga acagtgaaaa 98520
 tggagtgtga caagcattct tattttatat tttatcagct cgcaggtca gtaaaagcaa 98580
 35 agacgggact ggaagcgtg acaaaaaagc caaggtaagc tgacgatgcc acggagctct 98640
 gcagctggtc aagtttacag agaagctgtg ctttatgtct gattcattct catatataat 98700
 40 gtggggagta tttgtcacta agtacagct gtcatttaaa gtgctttgta ttttggggca 98760
 ggcttttaaa aagtccagca tttattagtt ttgatactta ccccaggga gagcagttgg 98820
 caggttcatg aagtcagct cctaattcca gctttcttag tgtactttca gtgagaccct 98880
 45 gacagtaaat gaaggtgtgt ttgaaaacca aaccaggac agtaaatgaa ggtgtgttg 98940
 aaaaccagcc ctaggacagt aatgaagcc atcttctcac tgcataaact gcaccagat 99000
 50 ctctgccat ccttctcagt atttacttc acccattgtt tactgtctca atgactggg 99060
 aatgtctgg ggaatgctc ccgtaattgc acagtggcgt ttttcctgga aatcccacc 99120
 atggctctag ataagacct ttttcttaa aggtatctaa aatttcagc ataaattctg 99180
 55 tctgaaacac ctgaatttta atcagtactg gagccggag ggcactcca gttgccacat 99240
 agctctgagc attcagtgggt gtgttgaggg ctgctccgg aagtgcctgc agagtcaggg 99300
 60 ctcccagcc tcatctagtg aggcagtgga agggcctgtg gggatttga gagctggcct 99360
 ggtctctga agtgatagtg acagctgctt gtcaatcacg gtgcacattt agtgctggg 99420
 65 gcagggggca ggaatacca gcctcatgca tgcagcatt catttgttcc ttccttcatt 99480

ES 2 807 379 T3

cattcattca gtacacatgg gtacaacatc cctgccctgg agttgccag agtctagggg 99540
 ggggaaagat ctattaccct gggcctcggc cagctgggga gtgctgctgg tggagagggg 99600
 5 cctgtgagc cgagggaagg aggagtcgtc aataccccca cccagcttt gctttcttgt 99660
 catcagcccc agggccccag cctgtgtccc tcctctcca ttgctacttc atctcctggg 99720
 10 tcctccttac caagcctgac cacacagagg gccttgccg cttccatggg gaattggaaa 99780
 gcaataagat agcatcccct agaagcccag tgaagtctgg gacaggacct ttctctgagc 99840
 tctgacttgc tcttggaac acttcgaggc ttagcctccc cactttgttt cccgagagtg 99900
 15 tgacctgttc ccctccaaac acccccttct cctccagggc catgcccacc cgtcaaaatc 99960
 ccccacgggc aggacgaact gtgggtgtca gtcaccatct atcctgcatc ctggttccag 100020
 20 ggccccccc agccccgct ccatagggac aggcgtgagc acaccgctcc ctggctgctt 100080
 cctcttggg aatgggttca aaagtaagca gtgttgttta cactgacaaa ctgaaaaaaaa 100140
 aagaaaaaga gataacattg gaggcttggc acagtggctc atgcctgtaa tcccagcact 100200
 25 ttgggaggct aaggtgggag gatgtcccca gccaagagt tctagaccag cctgggcaac 100260
 atagcaagac cccatctcaa aaaaaaatt taattggcca ggcagaggtg ggaggatcac 100320
 30 ttgaaccaa aggtgggag ctgcagtgag ccgtgatggc accactgcac tccagccagg 100380
 gcaacagagg gagaccctgt ctctaaaaca aacaaacaaa caaacaaaca aaagagttaa 100440
 35 cattggccag attaggattc accagatagt gttaatatta gtttgatttg agactttaat 100500
 cagaaagcac atgtgtggtg ggggtgggtg taacctaatg caggtagaat ctttccaact 100560
 tggggggggc aactcctga ttgtagccat atgagtctgt cagtgtgggtg gaagaggcca 100620
 40 tgggttaatg ggcaggtaaa aaagcacctt gcctggaatt gagtagaaag taaggccctt 100680
 cagacccctg gacacacttg gggacatttt cttgagtaac atcctaagat tcatgtacct 100740
 45 tgatgatctc catcaactta ctcatgtgaa gcaccttaa accagtcgtc tccaaattca 100800
 ggggcacagt aacatccaac aggctggaga aagaacgtac tagaacttcc attccttttt 100860
 50 catgtcctct tctaaaagct ttgtcagggc caggcgcggg ggctcacgcc tgtaatccca 100920
 gcactttggg aggccgagac ggggtgatca cgaggtcagg agatcgagac catcctggct 100980
 aacacagtga aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaaaa cgagccgggc gtgggtgggg 101040
 55 ggcctgtag tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatggcgtga acccaggagg 101100
 cagagcttgc agtgagccga gattgcacca ctgcagtcca gcctgggcca cagagcgaga 101160
 60 ctccgtctca aaaaagaaaa agaaaaagaa aaagaactgt gattggggag gacggctact 101220
 ttctgttct tactgatcag aaggatatt aagggtacct gattcaaca gcctggagat 101280
 65 cactgcttcc aaccattacc tgccttattt attttagtt actgtccttt tttcagtttg 101340

ES 2 807 379 T3

tttccctcct ccatgtgctg acttttattt tgattttatt tatgtttatg ttttaagacat 101400
 ccacacgttc ctctgctaaa accttgaaaa ataggccttg ccttagcccc aaacacccca 101460
 5 ctctctggtag ctgagaccct ctgatccaac cctccagccc tgctgtgtgc ccagagccac 101520
 cttcctctcc taaatacgtc tcttctgtca cttcccgaac tggcagttct ggagcaaagg 101580
 10 agatgaaact caaggtaagg aaaccacctt tgaaaagaac caggctgctc tgctgtggtt 101640
 tgcaaatgtg gggtttgttt atttgttttt tagcctcaaa gacctttctt caaatgagtt 101700
 ctggcataga agcaccgtgt aaaatagtta gaattctggg caaaggggaa aagagagctg 101760
 15 ggggccatcc ctctcagcac cccacaggct ctcatagcag cagctcctaa gacacctggt 101820
 gggaccttgg tttcgaaatc gctactctaa ggctgggcac ggtggctcac acctgtaatc 101880
 ccagctcttt aggaggccga ggagggtgga tcacctgaga tcaggagttc gagaccagcc 101940
 20 tggctaacat ggcaaaacc tgtctctact aaaaatacaa aaattagccg ggcgtggtgg 102000
 tatgctggtt ggtaatcgca gctactcggg aggctgaggc acaaggattg cttgaacccc 102060
 25 agaggcagag gttgtagtta gctccagctt gggcgacaga gcaagaccct gtcgcaaaaa 102120
 ttgtttaaaa aacaaaccca aaattgctac tctcattggg ttcctttgcc cattcctgat 102180
 30 tttggcaaga gaaatgcttc cagattgccc tgatctgggt aggacagcat cacgccatag 102240
 caaactgcc ccgtagctc actgccccct caactagctt gtggtccttg gttaatgtca 102300
 gtttcttttt tgagtttgtg ttatgtctaa gggcatctg ctgggtaacg gaacccaggg 102360
 35 actgccctag tccctagact gtgccatgcc cgactctgcc agctttgtca gtgatgctgg 102420
 tgctcgctc ctgggtgct cgctggtct gagcacacc aaggagttct tgaggcctta 102480
 40 gggttgtttg cgagagaatg aaagaacacg acctagctct ctttagcatc cttggtcagg 102540
 ttcaacactg cccccagggg cctctggtgg agccaaccac catcagccaa ataaatccat 102600
 aattagagtc agaaaatgga tgtctgcata tgtgtagtgc actaatgtcc tgccgatgat 102660
 45 tgacatggag tggagagtga cctgatcatt gctgtgagct ctgctggcct tggcacaact 102720
 catgctgata actaatgcac acagttcctc tgggaggaaa tgcctcagg gaacttggag 102780
 50 tttgggtggg gatgtgggtt tgtgtgccc gcaagccctt gtggtttag cagacactag 102840
 tggcatctag gaggcaaagg gtcacccag tcttagccac gttttgagtc aaggtggcgg 102900
 agtggggctg gtggtgactc ttggtggcag taacttttcc caatggtgaa aaacccctct 102960
 55 atcatgtttc atttacaggg ggctgatggt aaaacgaaga tcgccacacc gcggggagca 103020
 gccctccag gccagaagg ccaggccaac gccaccagga ttccagcaaa aaccccgccc 103080
 60 gctccaaaga caccaccag ctctggtgaa aagaacgctt tcttgaatct tagaggaagc 103140
 tgaagctctc agaggtacag cttcatttt aggaggcctt aggccactga gaatgaataa 103200
 65 ccctggcag ctggtcagca gcttgagtt tactaagcac tggagtctt attgccttct 103260

ES 2 807 379 T3

cagtcctttt gatttctgag gcaaagtgtg aatccctacc tttttttttt tttttctttt 103320
 gagacagagt ttcgcttttg ttatccaggc cggagtgcag tgggtgtgatc tcagctcact 103380
 5 gcatcctcca cctcccaggt tcaagcgatt ctccctacctc agcctcccta gtagctggga 103440
 ttacaggcac ctgccactat gcccggttaa ttttttgat ttttagtaga gacagggttt 103500
 10 caccatgttg gccaggctgg tctcgaacgc ctgacctcag gtgatccacc tgcctcggcc 103560
 tcccaaagtg ctgggattac aggcattgagc caccactccc agcctgaatc ctccacttttt 103620
 atcaatgaag aaattgaggc tgattctgca gcatgataaa aaaaaataca gaaaaaggaa 103680
 15 aaaaaagaaa gaaatcgagc ctctgagagt ttgcttgact gagtctaacc agctcatttt 103740
 aaacccgagg aaaatgcagt cacatgacta ctaagtggca gctctcggag cctctctggc 103800
 20 cccaagtcca gggttccata gaggcagccc cagcatggca tgttttcagt ccccaaatga 103860
 gactctggag acaaatgtct ctggagacag agcagcagcc tggataagtc acaatgggtg 103920
 acgtcactca gggctcaacc cctgggcagc ttaacttgct agggacgtta ggagtctgct 103980
 25 gcaaacctg agggctcttag ctgagcagtc acaggctggg cccgctgccc tgggctcctg 104040
 tgagtataaac ccagtcaatt ttgagtacct agtaaggcat ccattgagtt attttgcagc 104100
 30 caggagtgtt attaagaaca gtcgcggctg ggcgtggtgg ctcatgcctg taatcccagc 104160
 actttgggag gccaaaggtg gcggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcttggcc 104220
 35 aacatggcaa aacccgtct ctaataaaaa taaaaataa ttagctgggc gtggtggcgg 104280
 gcgcctgtaa tcccagcttc tcaggagggt gaggaaggag aatcacttga acccaggagg 104340
 cagaggttgc agtgagctga gatcgcacca ttgcactcca gcctggatga caaaagtgag 104400
 40 attccttctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agtcgtcctc tttggggatt agggacagcc 104460
 tgcctgcctg cccgagcact tctctcttcc attgccccag tgaagtattc caggcccctg 104520
 45 ggtttagact ctgcaccatg taggggtgtc tgacctgcac ttgctccttg gtggcacggg 104580
 cagcctatgg cacttgctgc gggctgtgac caaagcctgg cctggatctt ggatcttgg 104640
 gactctgctt ctccctggcc tgagggagct gccagagcc tgcccaccac ctgctgcgtg 104700
 50 tctttgcggg ggcatttctc gcacacatgc cgtgcagtgg ccccccaag gatggccatt 104760
 cactaaggcc cattgttttt gtcttttcgc ttcggtgttt ctggcctggg gtttttctca 104820
 55 tatacatgtg atccagggat aattcccaga attttgacag gattttaagt agcgtttgga 104880
 tcctgctgtt tttttttcac ttaacatcgg gccagttgac tcacactctg tttttgttg 104940
 60 ttgttttttt gagacggagt ctccactgtg caccaggct gaagtgcagt ggcacaatct 105000
 tggcactactg caacctctgc ttcccaaatt caagcagttt tcctgcctca gcctcctgag 105060
 65 tagctgggac tacaggcaca ggccaccacg ccctgctaatt ttttgtattt ttagtaaaga 105120

ES 2 807 379 T3

cagggtttca ccattttggc cagcctagtc tcgaactcct gacctcaagt gatccgcca 105180
 cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag gggactcaca ctttgtaaca acctgaaaca 105240
 5 acgtgatgca tttccctttg ggtcttacct gctcttcggg ggctgcctgc aggtggagag 105300
 accctcccc ttgggccct cgacctgtt tcagaatggg gccctgctg ggccagctgt 105360
 10 gggcgcctgc cacgtgaagg actcattaag gccctgttta agcctgatga taataaggct 105420
 ttcgtggatt tttctcttta agcgactaag caagtccaga gaagaccacc ccctgcaggg 105480
 cccagatctg agagaggtac tcgggagcct acttcgctgg gagcagcctc cctttgctg 105540
 15 tgtggccatt cactggcttg tgtttctaga gccgggagga cccttttctg caatgcaggg 105600
 ttcacacagg gttcgcagcc tgaagatgga gcagtccgaa ttctcttccc tgtgcagttt 105660
 20 gcgcagctgt gtttgtctga tgggctttct aatcctgtgt gctctccttg acttcaggga 105720
 caatggcatt acaggcatga gccaccatgc ctggctgtct ccctatgttt cagatgaaga 105780
 cataggctta aggaggtcag gtgacttgcc cagcaccact ctgtaaataa gaggcagaa 105840
 25 aagtatttgg agccaccacc accaagccca ctggtcaccc tgggtctctg aagtcaggga 105900
 ggcaggagga tgggaggtct gaggaggcag agaggctgag cctggaggcc ctggaggccg 105960
 30 agggcccatc tgttgtttcc ttatgtggaa aataagaggc ttcgtttctc ctattgccac 106020
 agagcgtact acttcaggaa catccaagac atggaaatcc gcagggcacg gtggctcacg 106080
 tctataatcc cggcactttg ggaggttgag gtgggagaaat cgcttgaggc cagaagttca 106140
 35 agaccagcct gagcaacata gtcagacccc gtctctataa aaaacattat ttttaaaaaa 106200
 gacatggaag tcaaattcta aaaactggtg ctggctgggt gcggtggctc atgcctataa 106260
 40 tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggtg gatcacctga ggtcaggagt tcaagaccag 106320
 cctggccaac atggtaaaac ctctactaaa gaaatcttta ctgaaaatac aaaaatccag 106380
 tctctactaa aataagtctc tactaaaaat acaaaaatta gccaggcgtg gtgctgcaca 106440
 45 cctgtaatat cagctactcg ggaggtgag gcaggagact cgcttgatcc catgcagcgg 106500
 aggttgcaat gagccgagat cacgccattg cactccagcc tgggcatcag aataagactc 106560
 50 cgtctcaaaa aaaaaaccac aaaaaaaca aacaacaaca aaagaaaact agtgcttatt 106620
 cgtcactggc caagctgcc attggctaca tgggtgcttc aaagagctgc cttctccag 106680
 gtctggccag caggtatgtg ttacagcaaa tgctggggc agcggcaggg gcattgctgc 106740
 55 gggaaacttc tggacttgca ggaaagctaa gttctcagac tgcaggggag ctaagcacac 106800
 ctccggcacag ggtgaggcct gcggttctca gacttcagtc tttgtggagc ttgagaaaaa 106860
 60 tgaggctttg caggtcccac ccctagagat tctgctctat ccactcttga aggggatcga 106920
 gaaatttgca ttttgcaact cccactttcc tccttgaaag ctccggagat tctgacgcag 106980
 65 ggttccgtgg gccacacttt ggaaaataca gacccatgag atagaatacc agactgttga 107040

ES 2 807 379 T3

agtghtaacgg gggcctggga agtgcagtaa cagaagcaag tttgagggta aaggacaccc 107100
 agaggaggga gggacagcat ctgcatggag aggagaagag acccccagc agcttccagg 107160
 5 gtgttggaa ggtgcgctag taactgctat gcatggcagg tggggaactg tacgtcaggg 107220
 cacagcagca tgaagcggta tggctcgtgt ggacagctag ggacaggcag gcgtggagca 107280
 10 ggcatcctgt tctgaaggcc aaatcccaca gaggagccag ggtgctggca ggagccctga 107340
 actagccgaa cagctgaaca gctgaacatt caccctgtgg ggaaagggtc agaagcgtcc 107400
 aggcttgagg gcacagctgg gtctcgtcac tgcacacccc ttatttagga taaaggccct 107460
 15 gaagaattgt attagaggtt ggcaaagcat atctaccacc tcctggagcc acgctggccg 107520
 cagggattat aattatttcc attttcaaat taaggcctct gagctcagag aggggaagtt 107580
 20 acttgtctga ggccacacag cttgttggag cccatctctt gacccaaaga ctgtggagcc 107640
 gagttggcca cctctctggg agcgggtatt ggatgggtgg tgatggtttt ccattgcttt 107700
 cctgggaaag ggggtctctt gtccctaagc aaaaggcag ggaggaagag atgcttcccc 107760
 25 agggcagccg tctgctgtag ctgcgcttcc aacctggctt ccacctgcct aaccagtg 107820
 tgagcctggg aatggaccca cgggacaggc agccccagc gccttttctg accccacca 107880
 30 ctcgagtcct ggcttactc cttccttcc ttcccaggtg aacctccaaa atcaggggat 107940
 cgcagcggct acagcagccc cggctcccca ggcaactccc gcagccgctc ccgcacccc 108000
 35 tcccttccaa ccccaccac ccgggagccc aagaaggtgg cagtggtcg tactccacc 108060
 aagtcgccgt cttccgcaa gagccgcctg cagacagccc ccgtgcccac gccagacctg 108120
 aagaatgtca agtccaagat cggctccact gagaacctga agcaccagcc gggaggcggg 108180
 40 aaggtgagag tggctggctg cgcgtggagg tgtggggggc tgcgcctgga ggggtagggc 108240
 tgtgcctgga agggtagggc tgcgcctgga ggtgcgcggg tgagcgtgga gtcgtgggac 108300
 45 tgtgcatgga ggtgtggggc tccccgcacc tgagcacccc cgcataaacac cccagtcacc 108360
 tctggaccct cttcaaggaa gttcagttct ttattgggct ctccactaca ctgtgagtgc 108420
 50 cctcctcagg cgagagaacg ttctggctct tctcttgccc cttcagcccc tgtaaatcgg 108480
 acagagatgg cagggctgtg tctccacggc cggaggctct catagtcagg gcaccacag 108540
 cggttcccca cctgccttct gggcagaata cactgccacc cataggtcag catctccact 108600
 55 cgtgggcat ctgcttaggt tgggttcctc tggattctgg ggagattggg ggttctgttt 108660
 tgatcagctg attcttctgg gagcaagtgg gtgctcgcga gctctccagc ttcctaaagg 108720
 60 tggagaagca cagacttcgg gggcctggcc tggatccctt tccccattcc tgtccctgtg 108780
 cccctcgtct ggggtcgtta gggctgacat acaaagcacc acagtgaaag aacagcagta 108840
 65 tgcctcctca ctagccaggt gtgggcgggt gggtttcttc caaggcctct ctgtggccgt 108900

ES 2 807 379 T3

gggtagccac ctctgtcctg caccgctgca gtcttccctc tgtgtgtgct cctggtagct 108960
 ctgcgcatgc tcatcttctt ataagaacac catggcagct gggcgtagtg gctcacgcct 109020
 5 ataatcccag cactttggga ggctgaggca ggcagatcac gaggtcagga gttcgagacc 109080
 aacctgacca acagggtgaa acctcgtctc tactaaaaat acaaaaatac ctgggcgtgg 109140
 10 tggtggtgcg cgcctataat cccagctact caggaggctg aggcaggaga atcgcttgaa 109200
 cccaggaggc agaggttgca gtgagccgag atagtgccac tgcactccag tttgagcaac 109260
 agagcgagac tctgtctcaa aacaaaataa aacaaaccaa aaaaaccac catggcttag 109320
 15 ggcccagcct gatgacctca ttttctactt agtcacctct ctaaaggccc tgtctccaaa 109380
 tagagtcaaca ttctaaggta cgggggtggt ggggaggggg gttagggtt caacatgtga 109440
 20 atttgcgggg accacaattc agcccaggac cccgctcccg ccaccagca ctggggagct 109500
 ggggaagggg gaagaggagg ctgggggtga gaaggaccac agctcactct gaggtgcag 109560
 atgtgctggg ccttctgggc actgggcctc ggggagctag ggggctttct ggaaccctgg 109620
 25 gcctgcgtgt cagcttgctt cccccacgca ggcgctctcc acaccattga agttcttatc 109680
 acttgggtct gagcctgggg catttggacg gaggggtggc accagtgcac atgggcacct 109740
 30 tgcctcaaac cctgccacct cccccaccc aggatcccc ctgccccga acaagcttgt 109800
 gagtgcagtg tcacatcca tcgggatgga aatggacggt cgggttaaaa gggacgcatg 109860
 tgtagaccct gcctctgtgc atcaggcctc ttttgagagt ccctgcgtgc caggcgggtgc 109920
 35 acagaggtgg agaagactcg gctgtgcccc agagcacctc ctctcatcga ggaaaggaca 109980
 gacagtggct cccctgtggc tgtggggaca agggcagagc tccctggaac acaggagggga 110040
 40 gggaaaggaag agaacatctc agaatctccc tcctgatggc aaacgatccg ggttaaatta 110100
 aggtccggcc ttttctgct caggcatgtg gagctttag tggaagaggc tctctggacc 110160
 ctcatccacc acagtggcct ggtagagac cttggggaaa taactcacag gtgaccaggg 110220
 45 gcctctgtcc tgtaccgag ctgagggaaa ctgtcctgcg cttccactgg ggacaatgcg 110280
 ctccctcgtc tccagacttt ccagtcctca ttcggttctc gaaagtcgcc tccagaagcc 110340
 50 ccactctggg accaccgtga ctttcttct ccagggtgoc tggccttggg gctgcccaag 110400
 accccagagg ggcctcact ggccttctc gccttttctc ccattgccca cccatgcacc 110460
 cccatcctgc tccagcacc agactgcat ccaggatctc ctcaagtcac ataacaagca 110520
 55 gcaccacaa ggtgctccct tcccctagc ctgaatctgc tgctccccgt ctggggttcc 110580
 ccgcccagc acctctgggg gccctgggt tctgccatac cctgccctgt gtcccattgg 110640
 60 ggggaatgtc cttctctcct tatctcttcc cttcccttaa atccaagttc agttgccatc 110700
 tcctccagga agtcttctg gattcccctc tctcttotta aagcccctgt aaactctgac 110760
 65 cacactgagc atgtgtctgc tgctccctag tctgggcat gagtgagggt ggaggccaag 110820

ES 2 807 379 T3

tctcatgcat ttttgcagcc cccacaagac tgtgcaggtg gccggccctc attgaatgcg 110880
 gggttaatth aactcagcct ctgtgtgagt ggatgattca ggttgccaga gacagaaccc 110940
 5 tcagcttagc atgggaagta gcttccctgt tgaccctgag ttcactctgag gttggcttgg 111000
 aagggtgagg caccatthgg cccagthctt acagctctga agagagcagc aggaatgggg 111060
 10 ctgagcaggg aagacaactt tccattgaag gccctthtca gggccagaac tgtccctccc 111120
 accctgcagc tgcctgcct ctgcccagga ggggtgagag tcaggcgacc tcatgccaaag 111180
 tgtagaaaag ggcagatggg agcccaggt tatgacgtca ccatgctggg tggaggcagc 111240
 15 acgtccaaat ctactaaagg gttaaaggag aaagggtgac ttgactthtc ttgagatatt 111300
 ttgggggacg aagtgtggaa aagtggcaga ggacacagtc acagcctccc ttaaagcca 111360
 20 ggaaagccta gaaaaattgt ctgaaactaa acctcagcca taacaaagac caacacatga 111420
 atctccagga aaaaagaaaa agaaaaatgt catacagggt ccatgcacaa gagcctthta 111480
 aatgacccgc tgaagggtgt caggcctcct cctcctggac tggcctgaag gctccacgag 111540
 25 cthttgctga gacctthggg tccctgtggc ctcatgtagt acccagtatg cagtaagtgc 111600
 tcaataaatg thttggctaca aaagaggcaa agctggcggg gtctgaagaa tccctcaacc 111660
 30 gtgccggaac agatgctaac accaaaggga aaagagcagg agccaagtca cgtthtgggaa 111720
 cctgcagagg ctgaaaactg ccgcagattg ctgcaaatca thgggggaaa aacggaaaac 111780
 35 gtctgtthtc cctthtgtgc thttctctgt thtctcttht gtgtthttct ctgtthttcag 111840
 gatttgctac agtgaacata gattgcttht gggcccaaaa tggattatt thgaaaggaa 111900
 aatgcagata atcaggtggc cgcaactggg caccagctgg gtaggggtag agattgcagg 111960
 40 caaggaggag gagctgggtg ggggtgccagg caggaagagc ccgtaggcc ccgcatctt 112020
 gtgggagtcg tgggtggcag tgttccctcc agactgtaaa agggagcacc tggcgggaaag 112080
 45 agggaattct thtaaacatc attccagtgc ccgagcctcc tggacctgtt gtcactttga 112140
 ggtgggcctc cctgggtga ctctagtgtg cagcctggct gagactcagt ggccctgggt 112200
 50 tcttactgct gacacctacc ctcaacctca accactgcgg cctcctgtgc acctgatcc 112260
 agtggctcat thtccactth cagtcccagc tctatcccta thtgcagtht ccaagtgcct 112320
 ggtcctcagt cagctcagac ccagccaggc cagcccctgg thccacatc cctthtgcca 112380
 55 agctcatccc cgccctgtht ggctgcggg agtgggagtg tgtccagaca cagagacaaa 112440
 ggaccagctt thaaaacatt thgttggggc cagggtgtgt ggctcacacc taatcccaac 112500
 60 acctggggag gccaaaggcag aaggatcact tgagtccagg agttcaagac cagcctgggc 112560
 aacatagga gaccctgtct ctacaatht ththtthttht agctgggcct gttggcactc 112620
 65 tcctgtagth ccagctactc tagaggctga ggtgggagga ctgcttgagc ctgggaggtc 112680

ES 2 807 379 T3

agggctgcaa tgagccatgt tcacaccact gaacgccagc ctgggcgaga ccctgtatca 112740
 aaaaagtaaa gtaaaatgaa tcctgtacgt tatattaagg tgccccaat tgtacttaga 112800
 5 aggatttcat agttttaaat acttttgta tttaaaaaat taaatgactg cagcatataa 112860
 attaggttct taatggaggg gaaaaagagt acaagaaaag aaataagaat ctagaacaa 112920
 10 agataagagc agaaataaac cagaaaacac aaccttgac tcctaactta aaaaaaaaaa 112980
 tgaagaaaac acaaccagta aaacaacata taacagcatt aagagctggc tcctggctgg 113040
 gcgcggtggc gcatgcctgt aatccaaca ctttgggagg ccgatgctgg aggatcactt 113100
 15 gagaccagga gttcaagggt gcagtgagct atgatcatac cactacacc tagcctgggc 113160
 aacacagtga gactgagact ctattaaaaa aaaaatgctg gttccttctc tatttcattc 113220
 20 ctttattcat tcattcagac aacatttatg gggcacttct gagcaccagg ctctgtgcta 113280
 agagcttttg ccccagggt ccaggccagg ggacaggggc aggtgagcag agaaacaggg 113340
 ccagtacag cagcaggagg aatgtaggat ggagagcttg gccaggcaag gacatgcagg 113400
 25 gggagcagcc tgcacaagtc agcaagccag agaagacagg cagacccttg tttgggacct 113460
 gttcagtggc ctttgaaagg acagccccc cccggagtgc tgggtgcagg agctgaagga 113520
 30 ggatagtgga aactgcaac gtggagctct tcagagcaaa agcaaaataa acaactggag 113580
 gcagctgggg cagcagaggg tgtgtgttca gactaaggg gtgtgaagct tgagcgctag 113640
 gagagttcac actggcagaa gagaggttg ggcagctgca agcctctgga catcgcccga 113700
 35 caggacagag ggtggtggac ggtggccctg aagagaggct cagttcagct ggagtgccc 113760
 gtgggagtgc tgaagcaggc aggctgtcgg catctgctgg ggacggttaa gcaggggtga 113820
 40 gggcccagcc tcagcagccc ttcttgggg gtcgctggga aacatagagg agaactgaag 113880
 aagcagggag tcccagggtc catgcagggc gagagagaag ttgctcatgt gggcccagg 113940
 ctgcaggatc aggagaactg gggaccctgt gactgccagc ggggagaagg ggggtgtcag 114000
 45 gatcatgcc agggaagggc ccaggggccc aagcatgggg gggcctggtt ggctctgaga 114060
 agatggagct aaagtcaact tctcgagga tgtccaggcc aatagttggg atgtgaagac 114120
 50 gtgaagcagc acagagcctg gaagcccagg atggacagaa acctacctga gcagtggggc 114180
 tttgaaagcc ttggggcggg gggtgcaata ttcaagatgg ccacaagatg gcaatagaat 114240
 gctgtaactt tcttggttct gggccgcagc ctgggtggct gcttccttcc ctgtgtgtat 114300
 55 tgatttgttt ctcttttttg agacagagtc ttgctgggtt gccaggctg gagtgcagtg 114360
 gtgcgatcat agctcactgc agccttgaag tcctgagctc aagagatcct tccacctcag 114420
 60 cctcctgagt agttgggacc acaggcttgc accacagtgc ccaactaatt tcttatattt 114480
 tttgtagaga tggggtttca ctgtgtcgcc caggatggtc ttgaactcct gggctcaagt 114540
 65 gatcctcctg cctcagcctc gcaaattgct gggattacag gtgtgagcca ccatgcccga 114600

ES 2 807 379 T3

ccttctcttt ttaagggcgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gggcgcactc tcgtcttcac 114660
 ctccccccag ccttgctctg tctctacca gtcacctctg cccatctctc cgatctgttt 114720
 5 ctctctcctt ttaccctctt ttccctccctc ctcatacacc actgaccatt atagagaact 114780
 gagtattcta aaaatacatt ttatttattt attttgagac agagtctcac tctgtcacco 114840
 10 aggctggagt gcagtgggtc aatctcggct cactgcaacc tccgcctccc aggttgaagc 114900
 aactctcctg cctcagcctc cctagtagct gggattacaa gcacacacca ccatgcctag 114960
 caaattttta tatttttagt agaggagggg tgtcaccatg tttgccaagc tggctcaaaa 115020
 15 ctctctggcct caggtgatct gcctaccttg gtctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg 115080
 agccaccacg cctgccctta aaaatacatt atatttaata gcaaagcccc agttgtcact 115140
 20 ttaaaaagca tctatgtaga acatttatgt ggaataaata cagtgaattt gtacgtggaa 115200
 tcgtttgcct ctctcaatc agggccaggg atgcaggtga gcttgggctg agatgtcaga 115260
 cccacagta agtggggggc agagccaggc tgggaccctc ctctaggaca gctctgtaac 115320
 25 tctgagacct tccaggcatc ttttcctgta cctcagtgct tctgaaaaat ctgtgtgaat 115380
 caaatcattt taaaggagct tgggttcac c actgtttaa ggacagtga aataattctg 115440
 30 aaggtgactc taccctgtta tttgatctct tctttggcca gctgacttaa caggacatag 115500
 acaggttttc ctgtgtcagt tcctaagctg atcaccttgg acttgaagag gaggcttgtg 115560
 35 tgggcatcca gtgccacc cgggttaaac tcccagcaga gtattgcaact gggcttggctg 115620
 agcctggtga ggcaaagcac agcacagcga gcaccaggca gtgctggaga caggccaagt 115680
 ctgggcccagc ctgggagcca actgtgaggc acggacgggg ctgtggggct gtggggctgc 115740
 40 aggcttgggg ccagggaggg agggctgggc tctttggaac agccttgaga gaactgaacc 115800
 caaacaaaac cagatcaagg tctagtgaga gcttagggct gctttgggtg ctccaggaaa 115860
 45 ttgattaaac caagtggaca cacaccccca gccccacctc accacagcct ctccctcagg 115920
 gtcaaactct gaccacagac atttctcccc tgactaggag ttccctggat caaaattggg 115980
 50 agcttgcaac acatcgttct ctcccttgat ggtttttgtc agtgtctatc cagagctgaa 116040
 gtgtaatata tatgttactg tagctgagaa attaaatttc aggattctga tttcataatg 116100
 acaaccattc ctcttttctc tcccttctgt aaatctaaga ttctataaac ggtgttgact 116160
 55 taatgtgaca attggcagta gttcaggtct gctttgtaaa tacccttgtg tctattgtaa 116220
 aatctcacia aggcttgttg ccttttttgt ggggttagaa caagaaaag ccacatggaa 116280
 60 aaaaaatttc ttttttgtt ttttgttgc ttgtttttt gagacagagt ttcactctgt 116340
 cgcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatct ccgcccactg caagctccac ctcccgggtt 116400
 65 catgctattc tctgtctca gcctcccaag tagctgggac tgcaggtgcc cgccaccaca 116460

ES 2 807 379 T3

cctggctaata ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt caccgtgtta gccaggatgg 116520
 tctcaatctc ctgacctcgt catctgcctg cctcggcctc ccaaagtgcg gagattacag 116580
 5 gcgtgagcca ccgtgcccgg ccagaaaaaa acatttctaa gtatgtggca gatactgaat 116640
 tattgcttaa tgtcctttga ttcatttgtt taatttcttt aatggattag tacagaaaac 116700
 10 aaagtctctc tccttgaaaa actggtaagt tttctttgtc agataaggag agttaaataa 116760
 cccatgacat ttcccttttt gcctcggcct ccaggaagct caaagttaaa tgtaatgatc 116820
 actcttgtaa ttatcagtgt tgatgccctt cccttcttct aatgttactc tttacatttt 116880
 15 cctgctttat tattgtgtgt gttttctaata tctaagctgt tcccactcct ttctgaaagc 116940
 aggcaaatct tctaagcctt atccactgaa aagttatgaa taaaaaatga tcgtcaagcc 117000
 20 tacaggctgct gaggctactc cagaggctga ggccagagga ccacttgagc ccaggaatth 117060
 gagacctggg ctgggcagca tagcaagact ctatctccat taaaactatt tttttttatt 117120
 taaaaataa tccgcaaaga aggagttht gtgggattcc ttaaaatcgg agggtgatc 117180
 25 gaattgattc aaagacttgt gcagagggcg acagtgactc cttgagaagc agtgtgagaa 117240
 agcctgtccc acctccttcc gcagctccag cctgggctga ggcactgtca cagtgtctcc 117300
 30 ttgctggcag gagagaatth caacattcac caaaaagtag tattgttttt attaggtth 117360
 tgaggctgta gccttgagga cagcccagga caactttgtt gtcacataga tagcctgtgg 117420
 ctacaaaactc tgagatctag attcttctgt ggctgcttct gacctgagaa agttgcggaa 117480
 35 cctcagcgag cctcacatgg cctccttgtc cttaacgtgg ggacgggtgg caagaaaggt 117540
 gatgtggcac tagagattth tccatctcta aaggaggagt ggattgtaca ttgaaacacc 117600
 40 agagaaggaa ttacaaagga agaatttgag tatctaaaaa tntaggtcag gcgctcctgt 117660
 gttgattgca gggctattca caatagccaa gatttggag caaccaagt gtccatcaac 117720
 agacaaatgg ataaagaaaa tgtggtgcat atacacaatg gaatactatt cagccatgaa 117780
 45 aaagaatgag aatctgtcat ttgaaacaac atggatggaa ctggaggaca ttatgttaag 117840
 tgaaataagc cagacagaag gacagactc acatgttctc acacatttgt gggagctaaa 117900
 50 aattaaaactc atggagatag agagtagaag gatggttacc agaggctgag gagggtggag 117960
 gggagcaggg agaaagtagg gatggthaat gggtaaaaa acgtagttag catgcataga 118020
 tctagtattg gatagcacag cagggtgacg acagccaaca gtaatttata gtacattth 118080
 55 aaacaactaa aagagtgha ttggactggc taacatgggtg aaaccccgct tctactaaa 118140
 atacaaaaat tagctgggca tgggtggctca cgctgthaat cccagcactt tgggagccg 118200
 60 aggcgggccc atcacagagt caggagatcg agaccatcct agctaacatg gtgaaacccc 118260
 gtctctacta caaatacaaa aaaaagaaaa aattagccgg gcatgggtgt gggcgctgt 118320
 65 agtcccagct actcgggagg ctgaggcagg agaatggcgt gaacccggga ggcggagctt 118380

ES 2 807 379 T3

gcagtgagcc gagatcgcgc cactgcactc cagcctgggc gacaaggcaa gattctatct 118440
caaaaaata aaaataaaat aaaataaaat aataaaataa aataaaataa aataaaataa 118500
5 ataaaaataa ataaaatgta taattggaat gtttataaca caagaaatga taaatgcttg 118560
aggtgataga taccaccattc accgtgatgt gattattgca caatgtatgt ctgtatctaa 118620
10 atatctcatg taccaccacia gtatatacac ctactatgta cccatataaa tttaaaatta 118680
aaaaattata aaacaaaaat aaataagtaa attaaaatgt aggctggaca ccgtggttca 118740
cgctgtaat ccagtgctt tgtgaggctg aggtgagaga atcacttgag ccaggaggtt 118800
15 tgagaccggc ctgggtgaca tagcgagacc ccatcatcac aaagaatfff taaaaattag 118860
ctgggcgtgg tagcacatac cggtagtcc agctacttg gagaccgagg caggaggatt 118920
20 gcttgagccc aggagttaa ggctgcagtg agctacgatg gcgccactgc attccagcct 118980
gggtgacaga gtgagagctt gtctctatff taaaaataa aaaaagaata aataaaaaata 119040
aattaaaatg taaatatgtg catgttagaa aaaatacacc catcagcaaa aagggggtaa 119100
25 aggagcgatt tcagtcataa ttggagagat gcagaataag ccagcaatgc agtttctfff 119160
atfffgtca aaaaaataa gcaaaacaat gttgtaaaca ccagtgctg gcagcaatgt 119220
30 ggtgaggctg gctctctcac cagggtcac agggaaaact catgcaacc ttttagaaag 119280
ccatgtggag agttgtaccg agaggtffta gaatatffat aactffgacc cagaaattct 119340
35 attctaggac tctgtgttat gaaaataacc catcatatgg aaaaagctcc tttcagaaag 119400
aggttcatgg gaggtgtff gtatfffff tffctffgca tcaaatccag ctctgcagg 119460
actgtffgta ttattgaagt acaaagtgga atcaatacaa atgttgata gcaggggaa 119520
40 aatattcaca aaatggaatg ggacatagta ttaaacatag tgcttctgat gaccgtagac 119580
catagacaat gcttaggata tgatatcact tctfffgttg tffftffgtat tffgagacga 119640
45 agtctcattc tgtcaccag gctggagttc agtggcgcca tctcagctca ctgcaacctc 119700
catctcccgg gttcaagcta ttctcctff tcaacctcc gagtagctgg gttgcgcacc 119760
accatgcctg gctaactff gtatfffftag tacagacggg gtttcaccac gttggccagg 119820
50 ctgctctga actcctgacg tcaggtgatc caccagcctt gacctccaa agtgctagga 119880
ttacaggagc cactgtacc agcctaggat atgatatac tcttagagc aagatacaaa 119940
55 attgcatgtg cacaataatt ctaccaagta taggtataca ggggtagffa tatataaatg 120000
agacttcaag gaaatacaac aaaatgcaat cgtgattgtg ttaggggtg aagaaaacgg 120060
60 tffftgctff gatgagctct gttffftaaa atcgttatat tffctaataa aaatacatag 120120
tctfffgaag gaacataaaa gattatgaag aaatgagffa gatattgatt cctattgaag 120180
attcagacaa gtaaaattaa ggggaaaaaa aacgggatga accagaagtc aggctggagt 120240
65

ES 2 807 379 T3

tccaacccca gatccgacag cccaggctga tggggcctcc agggcagtgg tttccaccca 120300
 gcattctcaa aagagccact gaggtctcag tgccattttc aagatttcgg aagcggcctg 120360
 5 ggcacggctg gtccttcact gggatcacca cttggcaatt atttacacct gagacgaata 120420
 aaaaccagag tgctgagatt acaggcatgg tggcttacgc ttgtaatcgg ctttgggaag 120480
 10 ccgaggtggg ctgattgctt gagcccagga gtttcaaact atcctggaca acatagcatg 120540
 acctcgtctc tacaaaaaat acaaaaaatt tgccagggtgt ggtggcatgt gcctgtggtc 120600
 ccagctactt gggaggctga agtaggagaa tcccctgagc cctgggaagt cgaggctgca 120660
 15 ctgagccgtg atggtgtcac tgcactccag cctgggtgac aaagtgagac cctatctcac 120720
 aaagaaaaaa aacaaaacaa aaaacccaaa gcacactggt tccactgttt ccagagttcc 120780
 20 tgagaggaaa ggtcaccggg tgaggaagac gttctcactg atctggcaga gaaaatgtcc 120840
 agtttttcca actccctaaa ccatggtttt ctatttcata gttcttaggc aaattggtaa 120900
 aatcatttc tcatcaaac gctgatattt tcacacctcc ctggtgtctg cagaaagaac 120960
 25 cttccagaaa tgcagtcgtg ggagaccat ccaggccacc cctgcttatg gaagagctga 121020
 gaaaaagccc cacgggagca tttgctcagc ttccgttacg cacctagtgg cattgtgggt 121080
 30 gggagagggc tgggtgggtg atggaaggag aaggcacagc ccccccttgc agggacagag 121140
 ccctcgtaca gaagggacac cccacatttg tcttccccac aaagcggcct gtgtcctgcc 121200
 tacggggtca gggcttctca aacctggctg tgtgtcagaa tcaccagggg aacttttcaa 121260
 35 aactagagag actgaagcca gactcctaga ttctaattct aggtcagggc taggggctga 121320
 gattgtaaaa atccacaggt gattctgatg cccggcaggc ttgagaacag ccgcagggag 121380
 40 ttctctggga atgtgccggg gggctagcc aggtgtgagt ggagatgccg ggaacttcc 121440
 tattactcac tcgtcagtggt gccgaacac atttttcact tgacctcagg ctggtgaacg 121500
 ctcccctctg gggttcaggc ctcacgatgc catccttttg tgaagtgagg acctgcaatc 121560
 45 ccagcttcgt aaagcccgtt ggaaatcact cacacttctg ggatgccttc agagcagccc 121620
 tctatccctt cagctcccct gggatgtgac tcaacctccc gtcactccc agactgcctc 121680
 50 tgccaagtcc gaaagtggag gcatccttgc gagcaagtag gcgggtccag ggtggcgcac 121740
 gtcactcatc gaaagtggag gcgtccttgc gagcaagcag gcgggtccag ggtggcgtgt 121800
 cactcatcct tttttctggc taccaaaggt gcagataatt aataagaagc tggatcttag 121860
 55 caacgtccag tccaagtgtg gctcaaagga taatatcaaa cacgtcccgg gaggcggcag 121920
 tgtgagtacc ttcacacgtc ccatgcgccg tgctgtggct tgaattatta ggaagtgggt 121980
 60 tgagtgcgta cacttgcgag aactgcata gaataaatcc ttcttgggct ctcaggatct 122040
 ggctgcgacc tctgggtgaa tgtagcccgg ctccccacat tccccacac ggtccactgt 122100
 65 tcccagaagc cccttcctca tattctagga gggggtgtcc cagcatttct ggggtcccca 122160

ES 2 807 379 T3

gcctgcgcag gctgtgtgga cagaataggg cagatgacgg accctctctc cggaccctgc 122220
 ctgggaagct gagaataccc atcaaagtct ccttccactc atgcccagcc ctgtccccag 122280
 5 gagccccata gccattgga agttgggctg aagggtggtg cacctgagac tgggctgccg 122340
 cctcctcccc cgacacctgg gcaggttgac gttgagtggc tccactgtgg acaggtgacc 122400
 10 cgtttgttct gatgagcggg caccaaggtc ttactgtcct gctcagctgc tgctcctaca 122460
 cgttcaaggc aggagccgat tcctaagcct ccagcttatg cttagcctgc gccaccctct 122520
 ggagagact ccagatgcaa agagccaaac caaagtgcga caggtccctc tgcccagcgt 122580
 15 tgaggtgtgg cagagaaatg ctgcttttgg ccctttttaga tttggctgcc tcttgccagg 122640
 agtgggtggct cgtgcctgta attccagcac tttgggagac taaggcggga ggttcgcttg 122700
 20 agcccaggag ttcaagacca gcctgggcaa caatgagacc cctgtgtcta caaaaagaat 122760
 taaaattagc caggtgtggt ggacgcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggt 122820
 gggaggattg cctgagtccg ggaggcggaa gttgcaagga gccatgatcg cgccactgca 122880
 25 cttcaaccta ggcaacagag tgagactttg tctcaaaaaa caatcatata ataattttaa 122940
 aataaataga tttggcttcc tctaaatgtc cccggggact ccgtgcatct tctgtggagt 123000
 30 gtctccgtga gattcgggac tcagatcctc aagtgcaact gaccaccccg ataagctgag 123060
 gcttcatcat cccctggccg gtctatgtcg actgggcacc cgaggctcct ctcccaccag 123120
 35 ctctcttggc cagctgaaag caaactgtta acaccctggg gagctggacg tatgagaccc 123180
 ttgggggtgg aggcgttgat ttttgagagc aatcacctgg ccctggctgg cagtaccggg 123240
 aactgctgt ggctccgggg tgggctgtct ccagaaaatg cctggcctga ggcagccacc 123300
 40 cgcatccagc ccagagggtt tattcttgca atgtgctgct gcttccctgcc ctgagcacct 123360
 ggatcccggc ttctgccctg agggcccctg agtcccacag gtagcaagcg cttgccctgc 123420
 45 ggctgctgca tggggctaac taacgcttcc tcaccagtgt ctgctaagtg tctcctctgt 123480
 ctcccacgcc ctgctctcct gtccccccag tttgtctgct gtgaggggac agaagaggtg 123540
 50 tgtgccgccc ccaccctgc ccgggccctt gttcctggga ttgctgtttt cagctgtttg 123600
 agctttgatc ctggttctct ggcttccca aagtgagctc ggccagagga ggaaggccat 123660
 gtgctttctg gttgaagtca agtctgggtc cctgggtggag gctgtgctgc tgaggcggag 123720
 55 ctggggagag agtgcacacg ggctgcgtgg ccaaccctc tgggtagctg atgccc aaag 123780
 acgctgcagt gccaggaca tctgggacct ccctggggcc cgcccgctgtg tcccgcgctg 123840
 60 tgttcatctg cgggctagcc tgtgaccgc gctgtgctcg tctgcgggct agcctgtgtc 123900
 ccgcgctctg cttgtctgcg gtctagcctg tgacctggca gagagccacc agatgtcccg 123960
 65 ggctgagcac tgccctctga gcacctcac aggaagccct tctcctggtg agaagagatg 124020

ES 2 807 379 T3

ccagcccctg gcatctgggg gcaactggatc cctggcctga gccctagcct ctccccagcc 124080
 tgggggcccc ttcccagcag gctggccctg ctcccttctct acctgggacc cttctgcctc 124140
 5 ctggctggac cctggaagct ctgcagggcc tgctgtcccc ctccctgcc tccaggtatc 124200
 ctgaccaccg gccctggctc ccaactgccat ccaactcctct cctttctggc cgttccctgg 124260
 10 tccctgtccc agccccctc cccctctcac gagttacctc acccaggcca gagggaagag 124320
 ggaaggaggc cctggctata ccagcacgtc ctcccacctc cctcggccct ggtccacccc 124380
 ctcaagtctg gcctcagagc acagctctct ccaagccagg ccgcgcgcca tccatcctcc 124440
 15 ctgtccccc aagtccttgc cacagatcat gtccgcctg acacacatgg gtctcagcca 124500
 tctctgcccc agttaactcc ccatccataa agagcacatg ccagctgaca ccaaaaataat 124560
 20 tcgggatggg tccagtttag acctaagtgg aaggagaaac caccacctgc cctgcacctt 124620
 gtttttggg gaccttgata aaccatcttc agccatgaag ccagctgtct cccaggaagc 124680
 tccagggcgg tgcttcctcg ggagctgact gataggtggg aggtggctgc ccccttgcac 124740
 25 cctcaggtga cccacacaaa ggccactgct ggaggccctg gggactccag gaatgtcaat 124800
 cagtgcctg cccccaggc cccacacagc catggctgca tagaggcctg cctccaaggg 124860
 30 acctgtctgt ctgccactgt ggagtcccta cagcgtgcc cccacagggg agctggttct 124920
 ttgactgaga tcagctggca gctcaggtc atcattccca gagggagcgg tgccctggag 124980
 gccacaggcc tcctcatgtg tgtctgcgtc cgctcagact tactgagaca ctaaactctgt 125040
 35 tggtttctgc tgtgccacct acccaccctg ttggtgttgc tttgttccta ttgctaaaga 125100
 caggaatgtc caggacactg agtgtgcagg tgctgctgg ttctcacgtc cgagctgctg 125160
 40 aactccgctg ggtcctgctt actgatggtc tttgctctag tgctttccag ggtccgtgga 125220
 agcttttctt ggaataaagc ccacgcacg accctcacag cgcctcccct ctttgaggcc 125280
 cagcagatac cccactcctg cttttccagc aagatthttc agatgctgtg catactcatc 125340
 45 atattgatca cttttttctt catgcctgat tgtgatctgt caatttcatg tcaggaaagg 125400
 gagtgacatt tttacactta agcgtttgct gagcaaatgt ctgggtcttg cacaatgaca 125460
 50 atgggtccct gtttttccca gaggctcttt tgttctgcag ggattgaaga cactccagtc 125520
 ccacagtccc cagctcccct ggggcagggt tggcagaatt tcgacaacac atttttccac 125580
 cctgactagg atgtgctcct catggcagct gggaaacct gtccaataag ggcctgggct 125640
 55 tacacagctg cttctcattg agttacacc ttaataaaat aatcccattt tatccttttt 125700
 gtctctctgt cttcctctct ctctgccttt cctcttctct ctccctctct ctcatctcca 125760
 60 ggtgcaaata gtctacaaac cagttgacct gagcaagggt acctccaagt gtggctcatt 125820
 aggcaacatc catcataaac caggtagccc tgtggaagggt gaggggtggg acgggagggt 125880
 65 gcagggggtg gaggagtcct ggtgaggctg gaactgctcc agacttcaga aggggctgga 125940

ES 2 807 379 T3

aaggatattt taggtagacc tacatcaagg aaagtgttga gtgtgaaact tgcgggagcc 126000
caggagggcgt ggtggctcca gctcgctcct gcccaggcca tgctgcccaa gacaagggtga 126060
5 ggcgggagtg aagtgaaata aggcaggcac agaaagaaag cacatattct cggccggggcg 126120
ctgtggctca cgcctgtaat tccagcactt tgggaggcca aggtgggtgg atcatgaggt 126180
10 caggagattg agaccatcct ggctaacaca gtgaaacccc gtctctacta aaaatacaaa 126240
aaattagccg ggcgtggtgg tgggcgcctg tagtcccagc tactccggag gctgaggcag 126300
gaaaatggcg tgaacccgga aggcggagct tgcagtgagc ggagtgagca gagatcgcgc 126360
15 cactgcactc cagcctgggc gacagagcga gactccgtct caaaaaaaaa aagcacatgt 126420
tctcgcttct ttgtgggatc caggagatag agaatagaag gatggttacc agaggctggg 126480
20 aagggtagtg aggggatggt ggggggatgg tcaatgggta caaaaaaat agaataagac 126540
ctagtatttg atagtgaac agggtgacta tagtcaataa taatttaatt gtacatttaa 126600
aaataactaa aagatagccg ggtgcagtgg cttacgtctg taatcccagt actttgggag 126660
25 gctgaggtyg gcgtttgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc tctactaaaa 126720
atacaaaaat tagccaggca tgggtggcggg cgcctgtaat cccagctact cgggaggctg 126780
30 aggcaggaga atcacttgaa cctgggaggc agaggttgca gtgagccgag atcttgccac 126840
tgcactccag cctgggtgac agtgaactc cgtctcaaaa ataaaaataa aaatacagct 126900
35 gggcacggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggcg agcggatcac 126960
aaggtcagga gatatagacc atcctggcta acacggtgaa acccggctc tactaaaaat 127020
acaaaaaatt agccaggcgt ggtggcaggt gcctatagtc ccagctactc acaaggctga 127080
40 ggcaggagaa tggcatgaac ctgggaggcg gagcttgagc tgagccgaga ttgtgccact 127140
gcactccagc ctgggcgaga gagtgagact ccgtctcaaa acaaaaaaca aaacaaaaac 127200
45 aaaaacaaac acacaacaaa aacctaaaag aatataaatg gattgtttgt aacacaaagg 127260
acaaatgttt gaggggatgg atacccatt ttccatgatg tgattattat acattgtgtg 127320
50 tctgtatcaa aacatctcat gagccccata aatatataca cctaactatg taccacaaaa 127380
aattaaaaaa atatatTTTT taaggtgaag agggaggcga gatgctggcc ttaacccta 127440
accggtgtt ctccctgcaa gctgtccaca gggcctctca gactogaggt tcagctatat 127500
55 ggatgcatga gcttgggtccc cagccaacat gggagacact tcaccatcgg cagcagctac 127560
agcacaggaa ccctgggtca ctgccatgtc ccctctgtga ctttgtttaa acagaaaatg 127620
60 atgctctggg ccggctgtgg tggcccacac ctataatccc agcaccttgg gagggggggg 127680
tgggcagatt gcctgaggtc aggagttgga gatcagcctg gccgacatgg cgaaacccca 127740
tgtctactaa aaatacaaaa actagccagg catggtggca catgcctgta atcccagcta 127800
65

ES 2 807 379 T3

cttgggaggc tgaagcagga gaatcacttg aaccaggag gcagaggctg agtgagccaa 127860
 gatcgtgcca atgcactcca gcttgggtga gggagtgaga ctccgtctca aaaaaaaaaa 127920
 5 aaaagaaaga aaaagaaaag aaagtgatcc tactggaacc atgcttactc ccctccccac 127980
 ctcacactgt gtagaaatta gtgctgtcgg ccaggcggcg tggctcatgc ctgtaatcgc 128040
 10 agcactttgg gaggccaagg caggcggatc acgaggctcag gagatcaaga ccatcctggc 128100
 taacacagtg aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaaa ttagccgggc atggtggcag 128160
 gcacctgtag tcccactac ttgggaggct gaggcaggag aatggcatga acctgggagg 128220
 15 cggagcttgc agtgagccaa gatcgcgcca ctgcatacca gcctaggtga cagagtgaga 128280
 ctcagcaaaa aaagaaagaa agaaagaaag aaatcagtgc tgtctatact tctttctgca 128340
 20 gtgatggaaa tattctgtat ctgtgctgtc cagtatagta gccactagct acatgtggca 128400
 cttgaaacat ggctggtaca gttgaggaag agtggctgcc atacggacg acacagctat 128460
 agattctgtc accccacccc gagagtccag agcggggact tctgccttag gccctattca 128520
 25 gggctgattt ttacttgaac cttactgtg ggaagagaag gccatgagaa gttcagtcta 128580
 gaatgtgact ccttattttc tggctccctt ggacactttg tgggatttag tctccctgtg 128640
 30 gaaagtattc cacaagtggg gccaccaccc cagctgtgag agcagctggg agctgctttt 128700
 gtcacttttc cctggaaagt cctgtgggct gtctcttctt catgccttgt cccatgcttg 128760
 ggcatggtgt caagcgtcag gagggagaaa gggtccttat ttatttattt agagagggac 128820
 35 ccttcttctg ttcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatct cggctcactg caacctccgc 128880
 ctctggggtt caagtgattc tcctgcctca gcctcctgag tagctgagat tacaggcaca 128940
 40 tgccaacatg cctggctaata tttttttttt tttttttttt tttttttttg agatggagtt 129000
 gtactctcat tgcccaggct ggaatgtaat ggcacaatct cggctcactg caacctccac 129060
 ctctgggatt caagcaattc tcctgtctca gcttcccaag tagctgggat tacaggtgcc 129120
 45 cgccaccatg ctcaactaat ttttgtattt ttttttttagt agagacgagg tttcaccatg 129180
 ttggtcagac tggctctcaa ctctgacct caggatgatcc acctgcctcg gcctccaaa 129240
 50 gtgctaggat tacaggcatg agccaccacg cccggcctga aagggttctt atttagtgtg 129300
 cattttgaca ttcaatttaa ttccaaggtc ttgtggggtc atgggttaca ggatgttgat 129360
 atagaaaaga cttcacttaa tgggccgggc gcagtggctc atgcctgtaa tcccagcact 129420
 55 ttgggaggcc gaggcaggca gatcaggagg tcaggagatt gagaccatcc tggctaacac 129480
 agtgaacccc catctctact gaaaatacaa aaaattagct gggcgtggtg gcaggcacct 129540
 60 gtagtcccag cactcgggtt ggctgaggca ggagaatggc atgaaccggg gaggcggagc 129600
 ttgcagtgag cagagacat gccactgcac tccagcctgg gcgacagagc aagactctgt 129660
 65 ctcaagaaaa aaaaaaaaaa aacagacttt acttactgga agccaaccaa tgtatattta 129720

ES 2 807 379 T3

gagtaatttt tcctgggctg agctgtcatt tacttttgca gtatctcaag aagaagagtt 129780
 tacagtgtaa atatttgatg cacactttga ttatatagat gaagcaaact attttcaaga 129840
 5 gctttgcaag gacttacttg tatccaaaca ccattctaaa ggagtcttac ctacttctaa 129900
 aggctggtct ctacttgga ccacttgctt ggccctgggt caagtccctgc tgcaaacctg 129960
 10 gaagtcctgt cattgtcttc ttccctccag agcagtggca cccaatctaa tttttgctgt 130020
 gccccagcag cccctggcac tttgccctgt agactgcaga cctcatgtaa tgtatgttaa 130080
 gtccacagaa ccacagaaga tgatggcaag atgctcttgt gtgtgtttgtg ttctaggagg 130140
 15 tggccaggty gaagtaaaat ctgagaagct tgacttcaag gacagagtcc agtcgaagat 130200
 tgggtccctg gacaatatca cccacgtccc tggcggagga aataaaaagg taaagggggt 130260
 20 aggggtgggt ggatgctgcc cttgggtata tgggcattaa tcaagttgag tggacaaagg 130320
 ctggtccagt tcccagagga ggaaaacaga ggcttctgtg ttgactggct ggatgtgggc 130380
 cctcagcagc atccagtggg tctccaactgc ctgtctcaat cacctggagc tttagcacgt 130440
 25 ttcacacctg ggcccccaacc tggagaggct gaccaatggg tctcaggggc agctcggttg 130500
 ctggagtttt tgtttttatt tatttttatg tatttaaggc agggctctctg tattagtcca 130560
 30 ttctcacact gctaataaag acatacccaa gactgggtaa tttataaagg aaagaggttt 130620
 aatggactca cagttccaca tggctgggga ggccctcaaaa tcatggcggga aggcaaagga 130680
 35 gaagcaaagg catttcttac atggcgacag gcaagagagc gtgtgcaggg gaactcccat 130740
 ttataaaacc atcagacctc atgagattta ttcactatca tgagaacagc atgggaaaga 130800
 cccgccccca tgattcagtt acctcccact ggggtccctcc catgacacat ggaattatgg 130860
 40 gagctacaat tcaagatgag atttgggtgg ggacacagcc aaaccatatac agtctccctc 130920
 tgtcatccag gctggagtgc actggcatga tctcggctca ctgcagcctc tacctccctg 130980
 45 ggtcaggtga tcttcccacc tcagcctccc aggtagctgg aactacaggt acctgccact 131040
 atgcctggct aaatattttg tatttcctgt ggagacgagg ttttgccacg ttgcccaggc 131100
 50 tggctctgaa ctctgaggt caagcaatat gccacctcg gcctccaag gtgctgggat 131160
 tacaggtgtg agccacagtg ctcggcctaa gtcactgcag tttttaaagc tcccaggtga 131220
 ttcttcagtg cagtcaaaaag tgagaactgg ctgggtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc 131280
 55 agcaccttg gaggcgaagg tgggcagatg gcttgaggtc aggagttcaa gaccagcctg 131340
 gccaacatgg taaaacccca tctctactaa aaatacaaaa gttagctggg tgtggtggtg 131400
 60 cgtgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcatga gaattgcttg aaccagggg 131460
 acagaggttg tagtgagccg agatcgtgcc actgcactcc agcctgggca acagagtgag 131520
 65 attccatctc acaaaaaaaaa aaaaaaaaaagc gagaaccact gtocctaggcc ctgatgtttg 131580

ES 2 807 379 T3

caggcaacta aaaaaggaag tggacatccc cagtcagctg tggcgcacca agaacaagtc 131640
 atgggaacat aacctaattt tctaaatggg ttactaggca cttagagcaa aacaatgatg 131700
 5 ccgaaatcct gatttcagca aagcctctgc ctgcctgtct tggaagtatc cacatgaggc 131760
 tgctggggcc ttggtgtccc cagcagtttc tagtctctag gtcttgctgt ggggtgtctgt 131820
 10 gcagtgaggg tgtgtgtggc gctgggtgag ctctgtctag gcctggcaca ggatgcggtc 131880
 tggtagctgc tgcttctctt ctgcagaagc gcagccaagc accctctggg gtttcaggcc 131940
 cacaccagc ctgaagttct gggagtggct cactttccaa ccttcagggt ctcccagcag 132000
 15 ctgactgggg agtgggtggag ggaaaagga ttgtattagt ccgttttcac gccgctgatg 132060
 aagacatacc cgatactggg cagtctaaaa gatagaggtc tgatggactc acagttccac 132120
 20 gtgactgggg aggcctgaca atcatggtgg aaggtgaaag gcttgtctca cacggtggca 132180
 gacaagagaa aagagcttgt gcaggggaac tcccctttat aaaaccatca gatctcggga 132240
 gacttattca ctatcatgag aacagcacgg gaaagaccct cctctatgat tcaattacct 132300
 25 cccaccaggt ccctcccaca acatgtagga attgtgggaa ctacaattca agatgacatt 132360
 tgggtgggga cacagccaaa ccatatcagg gcgtcccaga aagggtatag ggtctgagac 132420
 30 ccaagtcagc atgagaaagt atgcttctca tgggtggccca gttgggtgga agtggcagcc 132480
 gggccgtctt tccaccaggc cactcaagta gcagctgaga gaccctgcc ctggccagtc 132540
 cccgccctcc cctcttgcca ctgcctctgg ttctgaacag atgggcaccc tcatcttgta 132600
 35 tttgtgatta atgtctaaca atgtagttt gtgagaaggg tttgctgata cagccttgct 132660
 gcagatgctg cgaactgtgg cctggggcag accttacctc cagacacgcc ctgaggcagg 132720
 40 ggagggcact ggcccgtagc tggccgagag ctctcggggt gcgcgacagg gatacttttc 132780
 agcggctggg tcgctatcca aagtgagaaa acgaggaggg accaggaggc tgtcccctc 132840
 aagagatgtg ggggcccagg ccagttatct ggggaagcag taagcttctc tgctgtttct 132900
 45 aaccccaggc ctcccctggg ctaaggcagc gcctcccagc ctcggggcac tttaaagata 132960
 tctgggcctg gccccatccc cacagtctga ctgagtgggt ctggataggg cctgagcatt 133020
 50 ggtgatthcc tgggtgaaag gaggcccctc acagtctctg gaagcttctc tgtgttagga 133080
 aaagctctgg gcttgactct gctttgaaag tcaagatccg caaatcctct cagcctcagt 133140
 ttctccttca gcaagatgaa atggaaatgc tgtacctacg tcccggggtg gttgtgagac 133200
 55 ccaaaaaaga caatgttctg gaaggttctt ggtgcggttc agtcctctaa gaacctgagt 133260
 tagagccacg ctgagtctca gcttcttggc tcttctgtt tcaaactcgt ccatgtgata 133320
 60 gctcaggaag ggtaggcagg gccctgcccc ctactcagaa aacaccatcc tggctcctggg 133380
 gatccccgca gcattagtcc cctgttttcc cagtgtattg agaaaaattg ctaacaagca 133440
 65 gtggggcaca ccaccagcct cctgggttcc tttcagtttg gggatttttg gacattccca 133500

ES 2 807 379 T3

ggaatgtcctt aaaaaaact tcaaaaaaca ttaacataaa tatttttatc aaagcctgta 133560
 ttaaattggtc tttcaagaaa atacagtaac aggtcaggca tggaggctca tgccctgtaac 133620
 5 cccagcactt tgggaggcca aggcaggcag atcacctgaa atcaggagtt caagaccaac 133680
 ctggccaaca cagccaaatc ccatctctac aaaaaatata aaaattagct ggggtgtggtg 133740
 10 gcacacacct gtagtcccag ctacttggga ggccgaggca ggagaattgc ttgatcccgg 133800
 aggcggaggt tgcagtgagc tgagatcgtg ccaactgcact ccagcgtggg tgacaagggtg 133860
 aatcctttgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagataaaat acagtataca gtaatagaga 133920
 15 acaatccttt tttcaaagta gtgaccccaa atgaacaaaa tatgcatcta gcttaaatgc 133980
 gaacctggtt ttctctacgc ccattcaagc ccctgcaata ggggcccttc accccgcac 134040
 20 catggactcc taaaattata tggaaaatgg ctgtgtgtga gtgtggatgg acatgtgcac 134100
 acatattttt ggctttacca gatgctcaaa gagcctagga cccaaaaagg gctgagaatg 134160
 accgtgtcgg ccacttcagg gtcatcagga attgctgtgc actgctcact tctccagtga 134220
 25 acactttctg cttctgtggt tcctgggtatc ctttgggact cctggctagg tcatgtgttt 134280
 ctctactttc aaaagggtt cagccaggca cgatggcatg agcctgtagt cccagttgct 134340
 30 ctggaggtta aggtgggaag attgcttgag cccaggaatt tgaggccagc ctgggcaagt 134400
 agataggtag atgattgata gatagataga tagataaata gatggataga taagtgccta 134460
 35 gacagtcatc catccacca tccacacata aaaaggcctt tgtcatgtca tgttttgtgg 134520
 cccacctgcc agtgttgccc acagttgctg cccctccaaa ctcatcagtc actggcaaac 134580
 aggaggaatg tgtggctcat gtctgggcat cagtggctgt gggagacatc cttgatcttc 134640
 40 tccagcttct ccttccacat tttcctttgc aatctggcaa tatctattaa aataaaatgt 134700
 gcatgccttt tgacctaaaga gcttcacttc taggaccacac ttacacgtgt gtgacatgat 134760
 45 gttcatacgg gtttatttat ctgaggttgt tcatacacac cattgcctgt aatcactaaa 134820
 ggcgggagca gcctacacat ccatccacag aggagtagat gccttttggg acatccgtgg 134880
 50 cgacggaata ctaagcagcc tgtgtatcta tacactcaca cgtgtttggt tatgtgtgga 134940
 atatctctgg aggttacaca agaaacttaa aatgatcact gtctctgggg agggtacctg 135000
 ggtgcctggg aggcaggtca ggaaggagt gggcacaggt attaccaatt ggaagacaat 135060
 55 aaaaacaaca gctcctggcc aggcgcagtg gctcacgcct gtaatggcag cactctgaga 135120
 ggctgaggcg ggcagattgc ttgcgtccag gagttcaaga ccagcctggg caacatagca 135180
 60 aaaccccggt tctattaaaa atacaaaaaa ttagccaggt gtgggtggcat gcacctgtaa 135240
 tcccagctac tcgggaggct gaggtgggag aatcacctga gcctgggagg tcaaggctgc 135300
 65 agtgagggtga gattgtgcca ccgcactcta gcctgggcga tagagcaaga ccctgtctca 135360

ES 2 807 379 T3

5 aaaacaaaca aaaaacagtc cctggcactc tgggccaggc ctggcagggc agttggcagg 135420
 gctggtcttt ctctggcact tcatctcacc ctccctccct tcctcttctt gcagattgaa 135480
 10 accacaaagc tgaccttccg cgagaacgcc aaagccaaga cagaccacgg ggcggagatc 135540
 gtgtacaagt cgccagtggg gtctggggac acgtctccac ggcatctcag caatgtctcc 135600
 tccaccggca gcatcgacat ggtagactcg ccccagctcg ccacgctagc tgacgaggtg 135660
 tctgcctccc tggccaagca gggtttgtga tcaggcccct ggggcggtca ataattgtgg 135720
 agaggagaga atgagagagt gtggaaaaaa aaagaataat gaccggccc ccgccctctg 135780
 15 ccccagctg ctcctcgcag ttcggttaat tggttaatca cttaacctgc ttttgtcact 135840
 cggctttggc tcgggacttc aaaatcagtg atgggagtaa gagcaaattt catctttcca 135900
 aattgatggg tgggctagta ataaaatatt taaaaaaaaa cattcaaaaa catggccaca 135960
 20 tccaacattt cctcaggcaa ttccttttga ttcttttttc ttccccctcc atgtagaaga 136020
 gggagaagga gaggctctga aagctgcttc tgggggattt caagggactg ggggtgccaa 136080
 25 ccacctctgg ccctgttgtg ggggtgtcac agaggcagtg gcagcaacaa aggatttgaa 136140
 acttgggtgtg ttcgtggagc cacaggcaga cgatgtcaac cttgtgtgag tgtgacgggg 136200
 gttgggggtg ggcgggaggc cacgggggag gccgaggcag gggctgggca gaggggagag 136260
 gaagcacaag aagtgggagt gggagaggaa gccacgtgct ggagagtaga catccccctc 136320
 cttgccgctg ggagagccaa ggcctatgcc acctgcagcg tctgagcggc cgcctgtcct 136380
 35 tggtgcccg gggtgggggc ctgctgtggg tcagtgtgcc accctctgca gggcagcctg 136440
 tgggagaagg gacagcgggt aaaagagaa ggcaagctgg caggagggtg gcacttcgtg 136500
 40 gatgacctcc ttagaaaaga ctgacctga tgtcttgaga gcgctggcct cttcctccct 136560
 ccctgcaggg tagggggcct gagttgaggg gcttccctct gctccacaga aaccctgttt 136620
 tattgagttc tgaaggttgg aactgctgcc atgattttgg ccactttgca gacctgggac 136680
 45 tttagggcta accagttctc tttgaagga cttgtgcctc ttgggagacg tccaccggtt 136740
 tccaagcctg ggccactggc atctctggag tgtgtggggg tctgggaggc aggtcccag 136800
 50 ccccctgtcc ttcccacggc cactgcagtc accccgtctg cgccgctgtg ctgttgtctg 136860
 ccgtgagagc ccaatcactg cctatacccc tcatcacacg tcacaatgtc ccgaattccc 136920
 agcctcacca ccccttctca gtaatgacc tggttggttg caggaggtag ctactccata 136980
 55 ctgaggggtg aattaagga aggcaaagtc caggcacaag agtgggacc cagcctctca 137040
 ctctcagttc cactcatcca actgggacc tcaccacgaa tctcatgatc tgattcggtt 137100
 60 ccctgtctcc tcctcccgtc acagatgtga gccagggcac tgctcagctg tgaccctagg 137160
 tgtttctgcc ttggtgacat ggagagagcc ctttcccctg agaaggcctg gccccttcc 137220
 gtgctgagcc cacagcagca ggctgggtgt cttggttgtc agtggtgga ccaggatgga 137280
 65

ES 2 807 379 T3

agggcaaggg acccagggca ggcccacagt cccgctgtcc cccacttgca ccctagcttg 137340
 tagctgccaa cctcccagac agcccagccc gctgctcage tccacatgca tagtatcagc 137400
 5 cctccacacc cgacaaaggg gaacacacccc ccttggaat ggttcttttc ccccagtccc 137460
 agctggaagc catgctgtct gttctgctgg agcagctgaa catatacata gatggtgccc 137520
 10 tgccctcccc atctgcaccc tgttgagttg tagttggatt tgtctgttta tgcttgatt 137580
 caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa aaaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt 137640
 gaaatgcttg taaagaggtt tctaaccac cctcacgagg tgtctctcac cccacactg 137700
 15 ggactcgtgt ggcctgtgtg gtgccaccct gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt 137760
 cctcagcacc tgggacccaa cagagaccag cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg 137820
 20 tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac tgaagcgatg atgtcccctt ccctacttcc 137880
 ccttggggct ccctgtgtca gggcacagac taggtcttgt ggctggtctg gcttgcgcg 137940
 cgaggatggt tctctctggt catagcccga agtctcatgg cagtccaaa ggaggcttac 138000
 25 aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca ctgccagctg gggggatctg cagctcccag 138060
 aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga ctgggttctt ctccaagctc gccctctgga 138120
 30 ggggcagcgc agcctcccac caagggccct gcgaccacag cagggattgg gatgaattgc 138180
 ctgtcctgga tctgctctag aggcccagc tgcctgcctg aggaaggatg acttgacaag 138240
 35 tcaggagaca ctgttcccaa agccttgacc agagcacctc agcccgtga ccttgacaaa 138300
 actccatctg ctgccatgag aaaaggggaag ccgcctttgc aaaacattgc tgcctaaaga 138360
 aactcagcag cctcaggccc aattctgcca cttctggttt gggtagcagtt aaaggcaacc 138420
 40 ctgagggact tggcagtaga aatccagggc ctcccctggg gctggcagct tctgtgagc 138480
 ctagagcttt acctgaaagg aagtctctgg gcccagaact ctccaccaag agcctccctg 138540
 45 ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa gttgaaggga tctgagaagg agaaggaaat 138600
 gtgggtaga tttggtggtg gttagagata tgccccctc attactgcca acagtttcgg 138660
 50 ctgcatttct tcacgcacct cggttcctct tctgaagtt cttgtgccct gctcttcagc 138720
 accatgggcc ttcttatacg gaaggctctg ggatctcccc cttgtggggc aggctcttg 138780
 ggccagccta agatcatggt ttaggggat cagtgcctggc agataaattg aaaaggcacg 138840
 55 ctggcttggt atcttaaatg aggacaatcc cccagggct gggcactcct cccctcccct 138900
 cacttctccc acctgcagag ccagtgtcct tgggtgggct agataggata tactgtatgc 138960
 60 cggctccttc aagctgctga ctcactttat caatagttcc atttaaattg acttcagtgg 139020
 tgagactgta tcctgtttgc tattgcttgt tgtgctatgg ggggagggg gaggaatgtg 139080
 65 taagatagtt aacatgggca aaggagatc ttggggtgca gcacttaaac tgcctcgtaa 139140

ES 2 807 379 T3

cccttttcat gatttcaacc acatttgcta gagggagggga gcagccacgg agttagagggc 139200
 ccttgggggtt tctcttttcc actgacagggc tttcccagggc agctgggctag ttcattccct 139260
 5 ccccagccag gtgcagggcgt aggaatatgg acatctgggtt gctttggcct gctgccctct 139320
 ttcaggggtc ctaagcccac aatcatgcct ccctaagacc ttggcatcct tccctctaag 139380
 10 ccgttggcac ctctgtgcca cctctcacac tggctccaga cacacagcct gtgcttttgg 139440
 agctgagatc actcgttca ccctcctcat ctttgttctc caagtaaagc cacgaggtcg 139500
 gggcgagggc agaggtgatc acctgcgtgt cccatctaca gacctgcagc ttcataaaac 139560
 15 ttctgatttc tcttcagctt tgaaaagggt taccctgggc actggcctag agcctcacct 139620
 cctaatagac ttagcccat gagtttgcca tgttgagcag gactatttct ggcacttgca 139680
 20 agtcccatga tttcttcggt aattctgagg gtggggggag ggacatgaaa tcatcttagc 139740
 ttagctttct gtctgtgaat gtctatatag tgtattgtgt gttttaacaa atgatttaca 139800
 ctgactgttg ctgtaaaagt gaatttgaa ataaagttat tactctgatt aaataaggtc 139860
 25 tccattcatg gattccaagg acaagaaagt catatagaat gtctatTTTT taagttcttt 139920
 cccacgcacc cttagataat ttagctcaga acaggaaatg atagtattaa taaaagctgg 139980
 30 acatcaggat taacagctct ctctggggcc ctgaagggtga gagttctcag acttgctcat 140040
 ttgcagttgc ttctttgtga tgctggcaaa ccatcctagt cccattcaaa gggcaataca 140100
 aagccttggt gctgacctca cgatgcagca ctcagtttgc aagaccggca ccagtgtatg 140160
 35 caaacctgag aagggtgggg atgaggatat gggatctttc atccctggaa atttagtcca 140220
 gaggcctggg gctggagcag aacaccaagc caatcagctt aatgaatggc ttagattcct 140280
 40 gctaggtttg cagagctgcc ttctttcctt tggtaacctta ttatagattg aggagtattt 140340
 ctgctaaacc aagatagggg taaccagata gcatcttcat agcaatgcca caaaggaaaa 140400
 caaaaacaaa acagtaatcc atcatattat tccttagtaa ctatgccaag gtcatgatac 140460
 45 tgaatcctta gattgtttca aaatactact tttctttgct cttcctgatg tgtttgccac 140520
 cgcaggcaga tgtttaagta aaacagattt taactgcagc taaaaagca gcaacaggcc 140580
 50 agcaaaaagag aagtgtctatc tcagagagca tggctttcag agccacaaga gacagcctca 140640
 ctggctgttt cagcttgact gccatgcaaa gaagagagca gagggagaac cagccccacc 140700
 cacttattca tcttgtaaaa aaaaaagca cctaccagcc taggctacat agtgagacac 140760
 55 tatctccaca aaaaaccac gaaaactagc tgggtatggt ggcacatgcc tacagtcca 140820
 gctactggta aggctgtggt gggaggatct cttgaggcca ggaaggagat ccaggctgca 140880
 60 gtgagccaag attgcaccac tgcactccag tctggacaat cgagcaagat cccatctcaa 140940
 acaataaaaa aaaaaagcgt gtaacctcct cagaagaaag atgttataat ctcaggcagc 141000
 65 a 141001

<210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 2
 10 cactgagaac ctgaagcacc 20
 <210> 3
 <211> 21
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 20 <400> 3
 ggactggacg ttgctaagat c 21
 <210> 4
 <211> 26
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sonda
 30 <400> 4
 ttaattatct gcacctccc gctcc 26
 <210> 5
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Cebador
 <400> 5
 ggataatc aaacacgtcc cg 22
 45 <210> 6
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Cebador
 <400> 6
 55 tgctaata gccacactg 20
 <210> 7
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Sonda
 <400> 7
 65 gtacaac cagtgacct gagc 24

<210> 8
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 10 <400> 8
 cccgcctact tgctcgca 18

 <210> 9
 <211> 18
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20
 <400> 9
 tggaccgcc tacttgct 18

 <210> 10
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 10
 accctggacc cgcctact 18

 35 <210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 11
 45 catgcccac cctggacc 18

 <210> 12
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 12
 55 gtgacatgcg ccaccctg 18

 <210> 13
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 65 <400> 13

atgagtgaca tgcgccac 18

5 <210> 14
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 14
ttc gatgagt gacatgcg 18

15 <210> 15
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 15
cacttcgat gagtgaca 18

25 <210> 16
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 16
cctccacttt c gatgagt 18

35 <210> 17
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 17
gacgcctcca ctttcgat 18

45 <210> 18
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

55 <400> 18
caaggacgcc tccacttt 18

60 <210> 19
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

65 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 19
 ctcgcaagga cgctcca 18

5 <210> 20
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 20
 cttgctcgca aggacgcc 18

15 <210> 21
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 21
 cctgcttgcg cgcaagga 18

25 <210> 22
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 22
 cccgcctgct tgctcgca 18

35 <210> 23
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

45 <400> 23
 tggaccgcc tgcttgc 18

<210> 24
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

55 <400> 24
 accctggacc cgcttgc 18

60 <210> 25
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 25
 cgccaccctg gaccgccc 18

5 <210> 26
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 26
 gacagccac cctggacc 18

15 <210> 27
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 27
 gagtgacacg ccaccctg 18

25 <210> 28
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

35 <400> 28
 ggatgagtga cacgccac 18

40 <210> 29
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 29
 aaaaggatga gtgacacg 18

50 <210> 30
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 30
 agaaaaaagg atgagtga 18

60 <210> 31
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 31
 agccagaaaa aaggatga 18
 5
 <210> 32
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 32
 15 tggtagccag aaaaaagg 18
 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 25 <400> 33
 ttatccttg agccacac 18
 <210> 34
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 35 <400> 34
 gatattatcc tttgagcc 18
 <210> 35
 <211> 18
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 35
 gttgatatt atccttg 18
 50 <210> 36
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 36
 60 acgtgttga tattatcc 18
 <210> 37
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 37
 5 cgggacgtgt ttgatatt 18

 <210> 38
 <211> 18
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 38
 15 ctcccgggac ggtttga 18

 <210> 39
 <211> 18
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 25
 <400> 39
 ccgctcccg ggacgtgt 18

 <210> 40
 30 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 40
 actgccgct cccgggac 18

 <210> 41
 40 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 41
 50 tcacactgcc gcctcccg 18

 <210> 42
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 42
 60 gtactcacac tgccgct 18

 <210> 43
 <211> 18
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 43
 gaaggtactc aactgcc 18

<210> 44
 <211> 18
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 44
 ggtggaaggt actcacac 18

<210> 45
 <211> 18
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 45
 ggacgtgtga aggtactc 18

<210> 46
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 46
 40 catgggacgt gtgaaggt 18

<210> 47
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 47
 50 ggcgcatggg acgtgtga 18

<210> 48
 <211> 18
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 48
 60 gcacggcgca tgggacgt 18

<210> 49
 <211> 18
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5
 <400> 49
 cacagcacgg cgcatggg 18
 <210> 50
 10 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 50
 aagccacagc acggcgca 18
 20 <210> 51
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 51
 attcaagcca cagcacgg 18
 30 <210> 52
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 52
 40 aataatcaa gccacagc 18
 <210> 53
 <211> 18
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50 <400> 53
 tcctaataat tcaagcca 18
 <210> 54
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60 <400> 54
 cacttcctaa taattcaa 18
 <210> 55
 65 <211> 18

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 55
 acaccacttc ctaataat 18

 10 <210> 56
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 56
 actcacacca ctcctaa 18
 20
 <210> 57
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 57
 30 ggtacgcac tcacacca 18

 <210> 58
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 58
 40 gcaaggtac gcactcac 18

 <210> 59
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50
 <400> 59
 tctcgcaagt gtacgcac 18

 <210> 60
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60
 <400> 60
 agtgtctcgc aaggtac 18

 65 <210> 61

<211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 61
 atgcagtgtc tcgcaagt 18
 10 <210> 62
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 62
 20 ttctatgcag tgtctcgc 18
 <210> 63
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 63
 tttattctat gcagtgtc 18
 <210> 64
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 40 <400> 64
 aggattatt ctatgcag 18
 <210> 65
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 65
 aagaaggatt tattctat 18
 55 <210> 66
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 66
 65 gcccaagaag gatttatt 18

<210> 67
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 67
 10 gagagcccaa gaaggatt 18
 <210> 68
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20 <400> 68
 tcctgagagc ccaagaag 18
 <210> 69
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 69
 cagatcctga gagcccaa 18
 <210> 70
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 70
 cctttgtag ccagaaa 18
 45 <210> 71
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 71
 55 tgcaccttg gtagccag 18
 <210> 72
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 65 <400> 72

taattatctg caccttg 18
 <210> 73
 <211> 18
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 10 <400> 73
 ttctaatta tctgacc 18
 <210> 74
 <211> 18
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 74
 ctctctta attatctg 18
 25 <210> 75
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 75
 ccagctctt ctaatta 18
 35 <210> 76
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 76
 45 agatccagct tcttcta 18
 <210> 77
 <211> 18
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 55 <400> 77
 gctaagatcc agcttct 18
 <210> 78
 <211> 18
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 65

- <400> 78
cgttgctaag atccagct 18
- 5 <210> 79
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 79
tggacgttgc taagatcc 18
- 15 <210> 80
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 80
ggactggacg ttgctaag 18
- 25 <210> 81
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 81
acttgactg gacgttgc 18
- 35 <210> 82
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <400> 82
ccacacttgg actggacg 18
- <210> 83
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 55 <400> 83
tgagccacac ttgactg 18
- <210> 84
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 84
 aaaaaggatg agtgacac 18

5 <210> 85
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 85
 aaaaaaggat gagtgaca 18

15 <210> 86
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 86
 gaaaaaagga tgagtac 18

25 <210> 87
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 87
 cagaaaaaag gatgagt 18

35 <210> 88
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

45 <400> 88
 ccagaaaaa ggatgagt 18

50 <210> 89
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 89
 gccagaaaaa aggatgag 18

60 <210> 90
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 90
 tagccagaaa aaaggatg 18
 5
 <210> 91
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 91
 15 gtagccagaa aaaaggat 18
 <210> 92
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 25 <400> 92
 ggtagccaga aaaaagga 18
 <210> 93
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 35 <400> 93
 ttgtagcca gaaaaaag 18
 <210> 94
 <211> 18
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 94
 tttgtagcc agaaaaa 18
 50 <210> 95
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 95
 60 ctttgtagc cagaaaa 18
 <210> 96
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 96
 5 acctttgga gccagaaa 18

 <210> 97
 <211> 18
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 97
 15 cacctttggt agccagaa 18

 <210> 98
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 98
 25 gcacctttgg tagccaga 18

 <210> 99
 <211> 18
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 99
 35 ctgcaccttt ggtagcca 18

 <210> 100
 <211> 18
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 100
 50 tctgcacctt tgtagcc 18

 <210> 101
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 101
 60 atctgcacct ttgtagc 18

 <210> 102
 <211> 18
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 102
 tatctgcacc ttggtag 18

<210> 103
 <211> 18
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 103
 ttatctgcac cttggta 18

<210> 104
 <211> 18
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 104
 attatctgca ccttggg 18

<210> 105
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 105
 aattatctgc accttgg 18

40 <210> 106
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 106
 50 ttaattatct gcacctt 18

<210> 107
 <211> 18
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 107
 60 attaattatc gcacctt 18

<210> 108
 <211> 18
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5 <400> 108
 tattaattat ctgcacct 18
 <210> 109
 10 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 109
 ttattaatta tctgcacc 18
 <210> 110
 20 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 110
 30 cttaataatt atctgcac 18
 <210> 111
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 111
 40 tcttaataat tatctgca 18
 <210> 112
 <211> 18
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 112
 50 ttctattaa ttatctgc 18
 <210> 113
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60 <400> 113
 ctcttatta attatctg 18
 <210> 114
 65 <211> 18

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 114
 gcttcttatt aattatct 18

 10 <210> 115
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 115
 agcttcttat taattatc 18
 20
 <210> 116
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 116
 30 cagcttctta ttaattat 18

 <210> 117
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 117
 40 ccagcttctt attaatta 18

 <210> 118
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50
 <400> 118
 tccagcttct tattaatt 18

 <210> 119
 55 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 119
 atccagcttc ttattaat 18

 65 <210> 120

<211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 120
 gatccagcttcttataa 18
 10 <210> 121
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 121
 20 agatccagcttcttataa 18
 <210> 122
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 122
 aagatccagccttcttataa 18
 <210> 123
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 40 <400> 123
 taagatccagccttcttataa 18
 <210> 124
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 124
 ctaagatcca gcttcttataa 18
 55 <210> 125
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 125
 65 tgctaagatccagccttcttataa 18

<210> 126
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 126
 10 ttgctaagat ccagcttc 18
 <210> 127
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20 <400> 127
 gttgctaaga tccagctt 18
 <210> 128
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 128
 acgttgctaa gatccagc 18
 <210> 129
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 129
 gacgttgcta agatccag 18
 45 <210> 130
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 130
 ggacgttgct aagatcca 18
 55 <210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 131
 65 ctggacgttg ctaagatc 18

<210> 132
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 10 <400> 132
 actggacgtt gctaagat 18

 <210> 133
 <211> 18
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20
 <400> 133
 gactggacgt tgctaaga 18

 <210> 134
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 134
 tggactggac gttgctaa 18

 35 <210> 135
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 135
 ttggactgga cgttgcta 18
 45
 <210> 136
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 136
 55 ctggactgg acgttgct 18

 <210> 137
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 65 <400> 137

cacttggact ggacgttg 18

5 <210> 138
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 138
 acacttggac tggacgtt 18

15 <210> 139
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 139
 cacacttga ctggacgt 18

25 <210> 140
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 140
 gccacacttg gactggac 18

35 <210> 141
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 141
 agccacactt ggactgga 18

45 <210> 142
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 142
 gagccacact tgactgg 18

55 <210> 143
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

65

- <400> 143
ttgagccaca cttggact 18
- 5 <210> 144
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 144
tttgagccac actggac 18
- 15 <210> 145
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 145
cttgagcca cactgga 18
- 25 <210> 146
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- <400> 146
ccttgagcc aacttg 18
- 35 <210> 147
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 45 <400> 147
tccttgagc cacactg 18
- <210> 148
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 50 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 55 <400> 148
atccttgag ccacactt 18
- <210> 149
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 60 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
- 65 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 149
tattccttga gccacact 18

5 <210> 150
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 150
attatcctt gagccaca 18

15 <210> 151
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 151
tattatcctt tgagccac 18

25 <210> 152
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

35 <400> 152
atattatcct ttgagcca 18

40 <210> 153
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 153
tgatattatc cttgagc 18

50 <210> 154
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 154
ttgatattat cctttgag 18

60 <210> 155
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 155
 tttgatatta tccttga 18
 5
 <210> 156
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 156
 15 tgttgatat ttcctt 18
 <210> 157
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 25 <400> 157
 gtgttgata ttatcctt 18
 <210> 158
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 35 <400> 158
 cgtgttgat attatcct 18
 <210> 159
 40 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 159
 gacgtgttg atattatc 18
 50 <210> 160
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 160
 60 ggacgtgtt gatattat 18
 <210> 161
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 161
 5 gggacgtgtt tgatatta 18

 <210> 162
 <211> 18
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 162
 15 ccgggacgtg tttgatat 18

 <210> 163
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 163
 25 cccgggacgt gtttgata 18

 <210> 164
 <211> 18
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 164
 35 tcccgggacg tgttgat 18

 <210> 165
 <211> 18
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 165
 45 cactgccgcc tcccggga 18

 <210> 166
 <211> 18
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 166
 55 aactgccgc ctcccggg 18

 <210> 167
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <210> 167
 <211> 18
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

5 <400> 167
 cacactgccg cctccgg 18

<210> 168
 <211> 18
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 168
 ctcacactgc cgcctcc 18

<210> 169
 <211> 18
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

25 <400> 169
 actcacactg ccgcctcc 18

<210> 170
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 170
 tactcacact gccgcctc 18

40 <210> 171
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 171
 50 ggtactcaca ctgccgc 18

<210> 172
 <211> 18
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 172
 60 aggtactcac actgccgc 18

<210> 173
 <211> 18
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5 <400> 173
 aagg tactca cactgccg 18
 <210> 174
 10 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 174
 tgaagg tact cacactgc 18
 <210> 175
 20 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 175
 gtgaagg tac tcactg 18
 30 <210> 176
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 176
 40 tgtgaagg ta ctacact 18
 <210> 177
 <211> 18
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 177
 50 cgtgtgaagg tactcaca 18
 <210> 178
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 60 <400> 178
 acgtgtgaag gtactcac 18
 <210> 179
 65 <211> 18

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 179
 gacgttgaa ggtactca 18

 10 <210> 180
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 180
 20 gggacgtgtg aagg tact 18

 <210> 181
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 181
 30 tgggacgtgt gaagg tac 18

 <210> 182
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 182
 40 atgggacgtg tgaagg ta 18

 <210> 183
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50
 <400> 183
 gcatgggacg tgtgaagg 18

 <210> 184
 55 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 184
 cgcatgggac gtgtgaag 18

 65 <210> 185

<211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 185
 gcgcatggga cgtgtgaa 18
 10 <210> 186
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 186
 20 cggcgcgcatgg gacgtgtg 18
 <210> 187
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 187
 acggcgcgcatg ggacgtgt 18
 <210> 188
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 40 <400> 188
 cacggcgcgcat gggacgtg 18
 <210> 189
 45 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 189
 agcacggcgc atgggacg 18
 55 <210> 190
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 190
 65 cagcacggcg catgggac 18

<210> 191
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 191
 10 acagcacggc gcatggga 18
 <210> 192
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20 <400> 192
 atcctgagag cccaagaa 18
 <210> 193
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30 <400> 193
 gatcctgaga gcccaaga 18
 <210> 194
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 194
 agatcctgag agccaag 18
 45 <210> 195
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 195
 ccagatcctg agagcca 18
 55 <210> 196
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 196
 65 gccagatcct gagagccc 18

<210> 197
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 10 <400> 197
 agccagatcc tgagagcc 18

 <210> 198
 <211> 21
 15 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20
 <400> 198
 ugaagguacu cacacugccg c 21

 <210> 199
 <211> 18
 25 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 30
 <400> 199
 uaucugcacc uuugguag 18

 35 <210> 200
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 200
 tctattaat tatctgcacc 20
 45
 <210> 201
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 <400> 201
 55 acgcactcac accacttc 18

 <210> 202
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

 65 <400> 202

cgctacttg ctcgcaag 18

5 <210> 203
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 203
gacccgccta ctgctcg 18

15 <210> 204
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 204
gacccgcctg ctgctcg 18

25 <210> 205
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 205
cctggaccg cctgctg 18

35 <210> 206
<211> 18
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 206
cgccuacuug cucgcaag 18

45 <210> 207
<211> 18
<212> ADN
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

55 <220>
<221> característica miscelánea
<222> (17)..(17)
<223> las bases en estas posiciones son ADN

60 <400> 207
ccuggaccg ccugcutg 18

<210> 208
<211> 18
65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5
 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (1)..(1)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN
 10
 <400> 208
 tgauuuuau cuuugagc 18
 <210> 209
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20
 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (1)..(2)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN
 25
 <400> 209
 ttgauuuau ccuugag 18
 <210> 210
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 35
 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (1)..(2)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN
 40
 <400> 210
 ttgauuuu uccuuuga 18
 45
 <210> 211
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 55
 <400> 211
 cacuuccuaa uaaucaaa 18
 <210> 212
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 65
 <220>

- <221> característica miscelánea
 <222> (18)..(18)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN
- 5 <400> 212
 acaccacuuc cuaauaat 18
- <210> 213
 <211> 18
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
- 15 <400> 213
 acucacacca cuuccuaa 18
- <210> 214
 <211> 18
 20 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
- <400> 214
 cccgccuacu ugcucgca 18
- 30 <210> 215
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
- <400> 215
 gaccgccua cuugcug 18
- 40 <210> 216
 <211> 18
 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
- <400> 216
 50 gaccgccug cuugcug 18
- <210> 217
 <211> 18
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
- 60 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (1)..(1)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN
- 65 <220>

<221> característica miscelánea
 <222> (18)..(18)
 <223> las bases en estas posiciones son ADN

5 <400> 217
 tggaccgccc ugcuugct 18

<210> 218
 <211> 20
 10 <212> ARN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

15 <400> 218
 ucuuauuuau uaucugcacc 20

<210> 219
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Cebador

<400> 219
 cactgagaac ctgaagcacc 20

30 <210> 220
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Cebador

<400> 220
 gttgctaaga tccagcttct t 21

40 <210> 221
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sonda

<400> 221
 50 ttaattatct gcacctccc gcctcc 26

<210> 222
 <211> 22
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cebador

60 <400> 222
 aatatcaaac acgtcccggg ag 22

<210> 223
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 5 <400> 223
 tgccaatga gccacactg 20
 <210> 224
 10 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Sonda
 <400> 224
 gtctacaac cagttgacct gagc 24
 <210> 225
 20 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Cebador
 <400> 225
 30 aagattgggt ccctggaca t 21
 <210> 226
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Cebador
 <400> 226
 40 agctgtggg ttcaatctt ttatt 26
 <210> 227
 <211> 19
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sonda
 <400> 227
 50 caccacgtc cctggcgga 19
 <210> 228
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 60 <400> 228
 ggcaaattca acggcacagt 20
 <210> 229
 65 <211> 20

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Cebador

<400> 229
gggtctcgct cctggaagat 20

10 <210> 230
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sonda

<400> 230
aaggccgaga atggaagct tgcac 27

20 <210> 231
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 231
30 ccagcttctt attaattac 20

<210> 232
<211> 20
<212> ADN
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

40 <400> 232
taagatccag cttctatta 20

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 15 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende una región complementaria que comprende por lo menos 15 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de las nucleobases 121708 a 122044 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende por lo menos 10 nucleósidos modificados contiguos que comprenden una fracción de azúcar modificado, en donde la fracción de azúcar modificado es 2'-MOE, y en donde el compuesto es capaz de reducir la expresión de la isoforma 4R de ARN o proteína Tau.
- 10 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 15 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 140, 8-139 y 141-218.
- 3.** El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificado.
- 15 **4.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el oligonucleótido modificado consiste de 16 a 22 nucleósidos enlazados.
- 20 **5.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:
- a) por lo menos una nucleobase del oligonucleótido modificado es una nucleobase modificada; o
b) todas las citosinas son una 5-metilcitosina.
- 25 **6.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el oligonucleótido modificado comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado.
- 7.** El compuesto de la reivindicación 6, en el que:
- 30 a) el oligonucleótido modificado comprende por lo menos un enlace internucleosídico de fosfodiéster; o
b) cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico modificado.
- 8.** El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato.
- 35 **9.** El compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico modificado y en el que cada enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato.
- 40 **10.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es por lo menos un 90% o 100% complementaria a la SEQ ID NO: 1.
- 11.** Un compuesto antisentido conjugado que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 45 **12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina tamponada con fosfato (PBS); y/o el oligonucleótido modificado del compuesto es una sal de sodio.
- 50 **13.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición de la reivindicación 12, para su uso en un método para reducir o mejorar uno o más síntomas asociados con un trastorno asociado a tau.
- 14.** Un oligonucleótido modificado de cadena sencilla que consiste de 18 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 140, en donde cada nucleósido del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar 2'-sustituido y cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico de fosforotioato o un enlace internucleosídico de fosfodiéster, en donde el oligonucleótido es capaz de reducir la expresión de la isoforma 4R de ARN o proteína Tau.
- 55 **15.** El oligonucleótido modificado de cadena sencilla de la reivindicación 14, en el que:
- 60 a) el sustituyente 2' de la por lo menos una fracción de azúcar 2'-sustituido es 2'-MOE y/o cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico de fosforotioato; o
b) el sustituyente 2' de la por lo menos una fracción de azúcar 2'-sustituido es 2'-OCH₃ y/o cada enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico de fosforotioato.
- 65

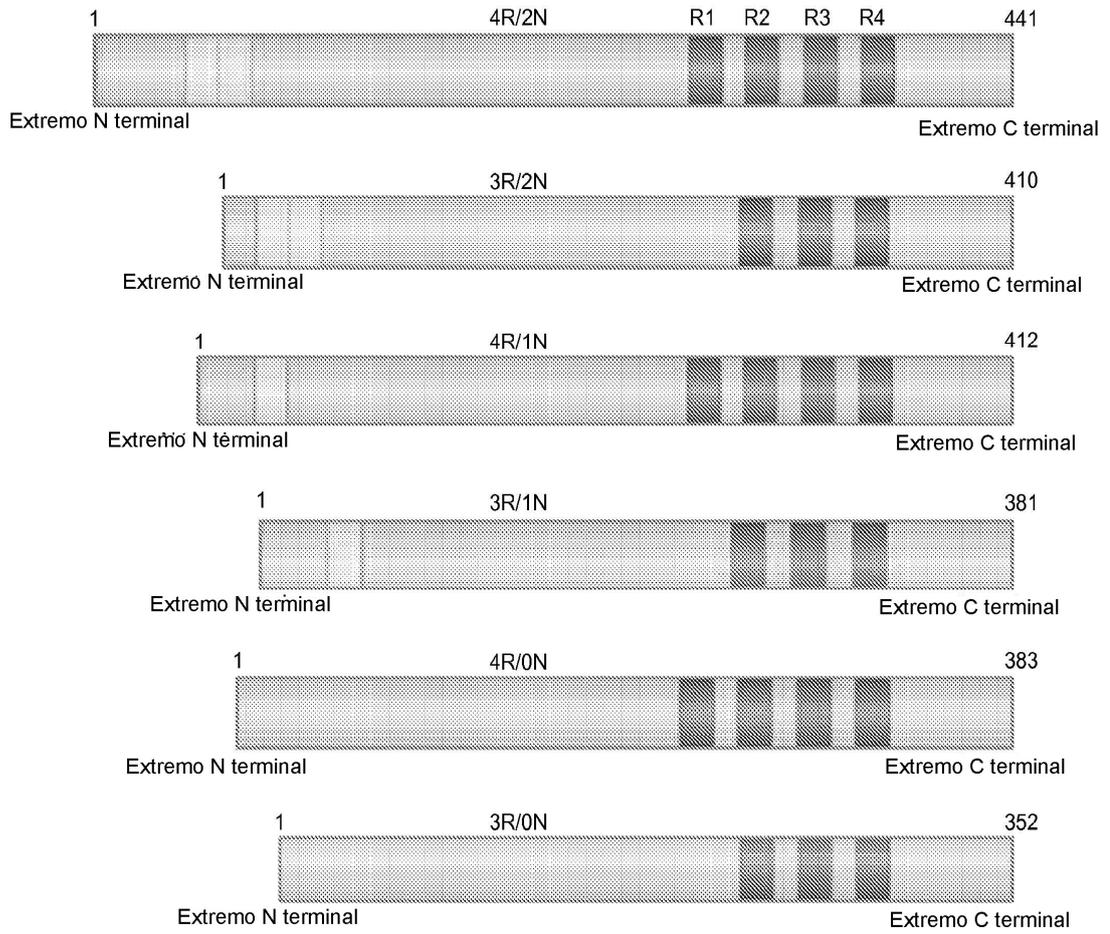


FIG. 1