

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 213**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2014 PCT/US2014/036460**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2014 E 14791187 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2992009**

54 Título: **Composiciones y métodos para modular la expresión de apolipoproteína (a)**

30 Prioridad:

01.05.2013 US 201361818442 P
15.05.2013 US 201361823826 P
08.07.2013 US 201361843887 P
29.08.2013 US 201361871673 P
20.09.2013 US 201361880790 P
08.04.2014 US 201461976991 P
30.04.2014 US 201461986867 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PRAKASH, THAZHA, P.;
SETH, PUNIT, P.;
SWAYZE, ERIC, E. y
GRAHAM, MARK, J.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 819 213 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 modular la expresión de apolipoproteína (a)

5 Antecedentes de la invención

El principio detrás de la tecnología antisentido es que un compuesto antisentido se hibrida con un ácido nucleico diana y modula la cantidad, actividad y/o función del ácido nucleico diana. Por ejemplo, en determinados casos, los compuestos antisentido dan como resultado una transcripción o traducción alterada de una diana. Una modulación de la expresión de este tipo se puede lograr, por ejemplo, mediante degradación o inhibición basada en la ocupación del ARNm diana. Un ejemplo de modulación de la función diana del ARN mediante degradación es la degradación basada en RNasa H del ARN diana tras la hibridación con un compuesto antisentido similar al ADN. Otro ejemplo de modulación de la expresión génica mediante degradación de la diana es el ARN interferente (ARNi). El ARNi se refiere al silenciamiento de genes mediado por antisentido a través de un mecanismo que utiliza el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Un ejemplo adicional de modulación de la función diana del ARN es mediante un mecanismo basado en la ocupación tal como el que emplea de forma natural el microARN. Los microARN son pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión de los ARN que codifican proteínas. La unión de un compuesto antisentido a un microARN evita que el microARN se una a sus dianas de ARN mensajero y, por lo tanto, interfiere con la función del microARN. Los imitadores de microARN pueden potenciar la función del microARN nativo. Determinados compuestos antisentido alteran el corte y empalme del pre-ARNm. Independientemente del mecanismo específico, la especificidad de secuencia hace que los compuestos antisentido sean atractivos como herramientas para la validación de la diana y la funcionalización de genes, así como en calidad de agentes terapéuticos para modular selectivamente la expresión de genes implicados en la patogénesis de enfermedades.

La tecnología antisentido es un medio eficaz para modular la expresión de uno o más productos génicos específicos y, por lo tanto, puede resultar especialmente útil en un cierto número de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y de investigación. Pueden incorporarse nucleósidos químicamente modificados en compuestos antisentido para potenciar una o más propiedades, tales como resistencia a nucleasas, farmacocinética o afinidad por un ácido nucleico diana. En 1998, el compuesto antisentido, Vitravene® (fomivirsen; desarrollado por Isis Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA) fue el primer fármaco antisentido en lograr la autorización de comercialización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU., y actualmente es un tratamiento de la retinitis inducida por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA.

Las nuevas modificaciones químicas han mejorado la potencia y la eficacia de los compuestos antisentido, descubriendo el potencial para la administración oral, así como potenciando la administración subcutánea, disminuyendo el potencial de efectos secundarios y conduciendo a mejoras en la comodidad del paciente. Las modificaciones químicas que aumentan la potencia de los compuestos antisentido permiten la administración de dosis más bajas, lo cual reduce el potencial de toxicidad, así como disminuye el costo general de la terapia. Las modificaciones que aumentan la resistencia a la degradación dan como resultado una eliminación más lenta del cuerpo, permitiendo una dosificación menos frecuente. Se pueden combinar diferentes tipos de modificaciones químicas en un compuesto para optimizar adicionalmente la eficacia del compuesto.

Las lipoproteínas son partículas globulares, similares a micelas, que consisten en un núcleo no polar de acilglicerol y ésteres de colesterol rodeado por una capa anfífilica de proteína, fosfolípidos y colesterol. Las lipoproteínas se han clasificado en cinco grandes categorías sobre la base de sus propiedades funcionales y físicas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los quilomicrones transportan los lípidos de la dieta desde el intestino hasta los tejidos. Las VLDL, IDL y LDL transportan todas las triacilglicerol y colesterol desde el hígado a los tejidos. Las HDL transportan el colesterol endógeno de los tejidos al hígado.

Las partículas de lipoproteínas se someten a un procesamiento metabólico continuo y tienen propiedades y composiciones variables. Las densidades de las lipoproteínas aumentan sin aumentar el diámetro de las partículas porque la densidad de sus recubrimientos externos es menor que la del núcleo interno. Los componentes proteicos de las lipoproteínas se conocen como apolipoproteínas. Al menos nueve apolipoproteínas se distribuyen en cantidades significativas entre las diversas lipoproteínas humanas.

La partícula de lipoproteína(a) [Lp(a)] se identificó hace casi 50 años y está compuesta de una partícula de LDL muy singular, en la que una proteína apolipoproteína B (apoB) está enlazada mediante un enlace disulfuro a una sola proteína apolipoproteína (a) [apo(a)]. La proteína apo(a) comparte un alto grado de homología con el plasminógeno, particularmente dentro del dominio repetitivo kringle IV tipo 2. Los niveles de Lp(a) circulante son inversamente proporcionales al número de repeticiones variables de kringle IV tipo 2 presentes en la molécula y, dado que ambos alelos se co-expresan dentro de los individuos, pueden mostrar perfiles de isoformas plasmáticas heterocigotas (Kraft et al., Eur J Hum Genet, 1996; 4(2): 74-87). Se cree que este dominio de repetición kringle en apo(a) puede ser responsable de sus propiedades pro-trombóticas y anti-fibrinolíticas, potenciando potencialmente la progresión aterosclerótica.

Apo(a) es regulada transcripcionalmente por IL-6 y en estudios en pacientes con artritis reumatoide tratados con un inhibidor de IL-6 (tocilizumab), los niveles en plasma se redujeron en un 30% después de 3 meses de tratamiento (Schultz et al., PLoS One 2010; 5: e14328).

Se ha demostrado que la apo(a) se une preferentemente a fosfolípidos oxidados y potencia la inflamación vascular (Bergmark et al., J Lipid Res 2008; 49:2230-2239; Tsimikas et al., Circulation. 2009; 119(13):1711-1719).

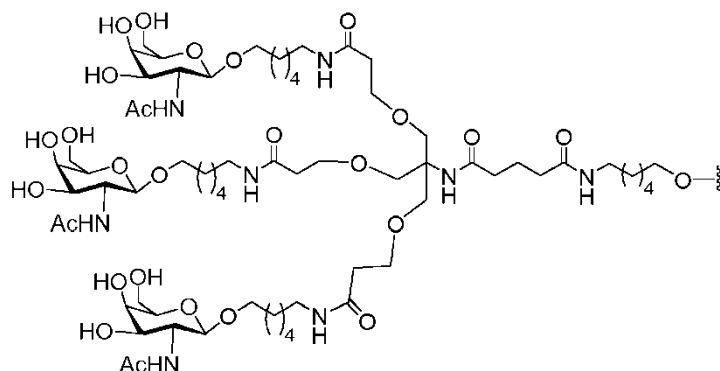
Además, los estudios sugieren que la partícula de Lp(a) también puede estimular la permeabilidad endotelial, inducir la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y activar la secreción de interleuquina-8 de macrófagos (Koschinsky y Marcovina, Curr Opin Lipidol 2004; 15: 167-174). Es importante destacar que estudios recientes de asociación genética revelaron que la Lp(a) era un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal (Rifai et al., Clin Chem 2004; 50:1364-71; Erqou et al., JAMA 2009;302:412-23; Kamstrup et al., Circulation 2008;117:176-84). Además, en el reciente estudio de Enfermedad de la Arteria Coronaria Precoz (PROCARDIS), Clarke *et al.* (Clarke et al., NEJM (2009)361; 2518-2528) describieron asociaciones sólidas e independientes entre la enfermedad coronaria del corazón y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Adicionalmente, Solfrizzi et al., sugirieron que el aumento de Lp(a) en suero puede estar ligado con un riesgo incrementado de enfermedad de Alzheimer (AD) (Solfrizzi et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002, 72:732-736. Actualmente, en el entorno clínico, ejemplos de inhibidores indirectos de la apo(a) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares incluyen aspirina, Niaspan, Mipomersen, Anacetrapib, Epirotirome y Lomitapide, que reducen los niveles plasmáticos de Lp(a) en un 18%, 39%, 32%, 36%, 43%. y 17%, respectivamente. Adicionalmente, la aféresis de Lp(a) se ha utilizado en la clínica para reducir las partículas de Lp(a) que contienen apo(a).

Hasta la fecha, las estrategias terapéuticas para tratar enfermedades cardiovasculares que fijan directamente como objetivo a los niveles de apo(a) han sido limitadas.. Oligonucleótidos de ribozima (Patente de EE.UU. 5.877.022) y oligonucleótidos antisentido (documentos WO 2005/000201; WO 2003/014397; WO2013/177468; US20040242516; Patentes de EE.UU. N°s 8.138.328, 8.673.632 y 7.259.150; Merki et al., J Am Coll Cardiol 2011; 57:1611-1621), pero ninguno ha sido aprobado para uso comercial

Por tanto, sigue existiendo una clara necesidad médica no satisfecha de nuevos agentes que puedan reducir de forma potente y selectiva los niveles de apo(a) en pacientes con riesgo incrementado de episodios cardiovasculares debido a niveles crónicamente elevados de Lp(a) en plasma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende 20 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 3901 a 3920 de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es 100% complementaria a SEQ ID NO: 1; y en donde el grupo de conjugado comprende:



La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el compuesto de la invención para uso en el tratamiento, la prevención o ralentización de la progresión de una enfermedad relacionada con apo(a) elevada y/o Lp(a) elevada.

Sumario de la divulgación

En esta memoria se describen composiciones y métodos para modular la expresión de ARNm y proteína de apo(a). En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) disminuye la expresión de ARNm y proteína de apo(a). En esta memoria se describen composiciones y métodos para modular la expresión de niveles de Lp(a).

En determinadas realizaciones, la composición es un inhibidor específico de apo(a). En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un ácido nucleico, una proteína o una molécula pequeña. En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a) con un conjugado. En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un oligonucleótido modificado y un conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y comprende una secuencia de nucleobases que comprende una porción de al menos 8 nucleobases contiguas, complementarias a una porción de igual longitud, de nucleobases 3901 a 3920 de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 80% complementaria a SEQ ID NO: 1. En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un oligonucleótido modificado y un conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o 20 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 1-130, 133, 134. En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un oligonucleótido modificado y un conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID NO: 58, donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y en donde el segmento hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3', en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan una composición que comprende un compuesto antisentido conjugado descrito en esta memoria, o una sal del mismo, y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, la modulación de la expresión de apo(a) se produce en una célula o tejido. En determinadas realizaciones, las modulaciones se producen en una célula o tejido de un animal. En determinadas realizaciones, el animal es un ser humano. En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción en el nivel de ARNm de apo(a). En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción en el nivel de proteína apo(a). En determinadas realizaciones, se reducen tanto los niveles de ARNm de apo(a) como de proteína apo(a). En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción del nivel de Lp(a). Una reducción de este tipo puede producirse de una manera dependiente del tiempo o dependiente de la dosis.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones antisentido conjugadas y métodos para uso en terapia. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la progresión y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la apo(a). Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la progresión y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la Lp(a). En determinadas realizaciones, dichas enfermedades, trastornos y afecciones son enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos. En determinadas realizaciones, las composiciones y los métodos para la terapia incluyen administrar un inhibidor específico para la apo(a) a un individuo que lo necesite. En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo(a) es un ácido nucleico. En determinadas realizaciones, el ácido nucleico es un compuesto antisentido. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado con un conjugado.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido conjugados. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido conjugados que comprenden un oligonucleótido antisentido complementario a un transcrito de ácido nucleico. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos que comprenden poner en contacto una célula con un compuesto antisentido conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido complementario a un transcrito de ácido nucleico. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos que comprenden poner en contacto una célula con un compuesto antisentido conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido y reducir la cantidad o actividad de un transcrito de ácido nucleico en una célula.

El receptor de asialoglicoproteína (ASGP-R) se ha descrito previamente. Véase, p. ej., Park et al., PNAS vol. 102, N° 47, págs. 17125-17129 (2005). Receptores de este tipo se expresan en células del hígado, particularmente en hepatocitos. Además, se ha demostrado que compuestos que comprenden racimos de tres ligandos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) son capaces de unirse al ASGP-R, dando como resultado la absorción del compuesto en la célula. Véase, p. ej., Khorev et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 16, 9, págs. 5216-5231 (mayo de 2008).

Por consiguiente, se han utilizado conjugados que comprenden racimos de GalNAc de este tipo para facilitar la captación de determinados compuestos en las células del hígado, específicamente hepatocitos. Por ejemplo, se ha demostrado que determinados conjugados que contienen GalNAc aumentan la actividad de los compuestos de ARNip dúplex en células del hígado in vivo. En tales casos, el conjugado que contiene GalNAc se fija típicamente a la cadena sentido del dúplex de ARNip. Dado que la cadena sentido se descarta antes de que la cadena antisentido se hibride finalmente con el ácido nucleico diana, existe poca preocupación de que el conjugado interfiera con la actividad. Típicamente, el conjugado se une al extremo 3' de la cadena sentido del ARNip. Véase, p. ej., la patente de EE.UU. 8.106.022. Determinados grupos de conjugados descritos en esta memoria son más activos y/o más fáciles de sintetizar que los grupos de conjugados descritos previamente.

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, los conjugados se fijan a compuestos antisentido de cadena sencilla, incluidos, pero no limitados a compuestos antisentido basados en RNasa H y compuestos antisentido que alteran el corte y empalme de un ácido nucleico diana pre-ARNm. En este tipo de realizaciones, el conjugado debe permanecer fijado al compuesto antisentido el tiempo suficiente para proporcionar un beneficio (captación mejorada en las células), pero luego debe escindirse o no interferir de otro modo con las etapas posteriores necesarias para la actividad, tal como la hibridación con un nucleico diana e interacción con RNasa H o enzimas asociadas con el corte y empalme o la modulación del corte y empalme. Este equilibrio de propiedades es más importante en el establecimiento de compuestos antisentido de cadena sencilla que en compuestos de ARNip, en que el conjugado puede simplemente fijarse a la cadena sentido. En el presente documento se describen compuestos antisentido de cadena sencilla conjugados que tienen una potencia mejorada en células del hígado in vivo en comparación con el mismo compuesto antisentido que carece del conjugado. Dado el equilibrio requerido de propiedades para estos compuestos, es sorprendente tal potencia mejorada.

En determinadas realizaciones, los grupos de conjugados de esta memoria comprenden un resto escindible. Como se señaló, sin desear estar ligado por un mecanismo, es lógico que el conjugado permanezca en el compuesto el tiempo suficiente para proporcionar una mejora en la absorción, pero después de eso, es deseable que una parte o, de manera ideal, todo el conjugado sea escindido, liberando el compuesto original (p. ej., compuesto antisentido) en su forma más activa. En determinadas realizaciones, el resto escindible es un nucleósido escindible. Realizaciones de este tipo aprovechan las nucleasas endógenas en la célula uniendo el resto del conjugado (el racimo) al oligonucleótido antisentido a través de un nucleósido mediante uno o más enlaces escindibles, tales como los de un enlace fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el racimo se une al nucleósido escindible a través de un enlace fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el nucleósido escindible se fija al oligonucleótido antisentido (compuesto antisentido) mediante un enlace fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado puede comprender dos o tres nucleósidos escindibles. En realizaciones de este tipo, dichos nucleósidos escindibles se enlazan entre sí, al compuesto antisentido y/o al racimo mediante enlaces escindibles (tales como los de un enlace fosfodiéster). Determinados conjugados de esta memoria no comprenden un nucleósido escindible y en su lugar comprenden un enlace escindible. Se demuestra que la escisión suficiente del conjugado del oligonucleótido es proporcionada por al menos un enlace que es vulnerable a la escisión en la célula (un enlace escindible).

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados son profármacos. Estos profármacos se administran a un animal y finalmente se metabolizan a una forma más activa. Por ejemplo, los compuestos antisentido conjugados se escinden para separar todo o parte del conjugado, dando como resultado la forma activa (o más activa) del compuesto antisentido que carece de todo o parte del conjugado.

En determinadas realizaciones, los conjugados se fijan al extremo 5' de un oligonucleótido. Determinados conjugados 5' de este tipo son escindidos de manera más eficaz que sus homólogos que tienen un grupo de conjugado similar fijado en el extremo 3'. En determinadas realizaciones, la actividad mejorada puede correlacionarse con una escisión mejorada. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos que comprenden un conjugado en el extremo 5' tienen mayor eficacia que los oligonucleótidos que comprenden un conjugado en el extremo 3' (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 56, 81, 83 y 84). Además, la fijación 5' permite una síntesis más sencilla de oligonucleótidos. Típicamente, los oligonucleótidos se sintetizan sobre un soporte sólido en la dirección 3' a 5'. Para preparar un oligonucleótido conjugado en 3', típicamente se fija un nucleósido 3' pre-conjugado al soporte sólido y luego se construye el oligonucleótido como de costumbre. Sin embargo, fijar ese nucleósido conjugado al soporte sólido agrega complicación a la síntesis. Además, utilizando ese enfoque, el conjugado está presente a lo largo de la síntesis del oligonucleótido y puede degradarse durante las etapas posteriores o puede limitar los tipos de reacciones y reactivos que se pueden utilizar. Utilizando las estructuras y técnicas descritas en esta memoria para oligonucleótidos conjugados en 5', se puede sintetizar el oligonucleótido utilizando técnicas automatizadas estándares y se puede introducir el conjugado con el nucleósido final (más 5') o después de que el oligonucleótido se haya escindido del soporte sólido.

A la vista de la técnica y la presente divulgación, un experto ordinario en la técnica puede preparar fácilmente cualquiera de los conjugados y oligonucleótidos conjugados de esta memoria. Además, la síntesis de determinados conjugados y oligonucleótidos conjugados descritos en esta memoria es más fácil y/o requiere unas pocas etapas y, por lo tanto, es menos costosa que la de los conjugados descritos previamente, proporcionando ventajas en la fabricación. Por ejemplo, la síntesis de determinados grupos de conjugados consiste en menos etapas de síntesis, lo

que da como resultado un rendimiento incrementado, con relación a los grupos de conjugados descritos previamente. Grupos de conjugados, tales como GalNAc3-10 en el Ejemplo 46 y GalNAc3-7 en el Ejemplo 48, son mucho más simples que los conjugados descritos previamente, tales como los descritos en los documentos US 8.106.022 o US 7.262.177 que requieren ensamblaje de más compuestos intermedios químicos. Por consiguiente, estos y otros

5 conjugados descritos en esta memoria tienen ventajas sobre los compuestos descritos previamente para su uso con cualquier oligonucleótido, incluidos los oligonucleótidos de cadena sencilla y cualquiera de las cadenas de oligonucleótidos de doble cadena (p. ej., ARNip).

De manera similar, en esta memoria se describen grupos de conjugados que tienen solo uno o dos ligandos de GalNAc. Tal como se muestra, grupos de conjugados de este tipo mejoran la actividad de los compuestos antisentido. Dichos compuestos son mucho más fáciles de preparar que los conjugados que comprenden tres ligandos de GalNAc. Grupos de conjugados que comprenden uno o dos ligandos de GalNAc se pueden fijar a cualquier compuesto antisentido, incluyendo oligonucleótidos de cadena sencilla y cualquier cadena de oligonucleótidos de doble cadena (p. ej.o, ARNip).

En determinadas realizaciones, los conjugados de esta memoria no alteran sustancialmente determinadas medidas de tolerabilidad. Por ejemplo, en esta memoria se demuestra que los compuestos antisentido conjugados no son más inmunogénicos que los compuestos precursores no conjugados. Dado que se mejora la potencia, realizaciones en las que la tolerabilidad permanece igual (o incluso si la tolerabilidad empeora solo ligeramente en comparación con las ganancias en potencia) tienen propiedades mejoradas para la terapia.

En determinadas realizaciones, la conjugación permite alterar los compuestos antisentido de formas que tengan consecuencias menos atractivas en ausencia de conjugación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la sustitución de uno o más enlaces fosforotioato de un compuesto antisentido completamente fosforotioato con enlaces fosfodiéster da como resultado una mejora en algunas medidas de tolerabilidad. Por ejemplo, en determinados casos, compuestos antisentido de este tipo que tienen uno o más fosfodiésteres son menos inmunogénicos que el mismo compuesto en el que cada uno de los enlaces es un fosforotioato. Sin embargo, en determinados casos, como se muestra en el Ejemplo 26, ese mismo reemplazo de uno o más enlaces fosforotioato con enlaces fosfodiéster también da como resultado una absorción celular reducida y/o pérdida de potencia. En determinadas realizaciones, los

25 compuestos antisentido conjugados descritos en esta memoria toleran un cambio de este tipo en los enlaces con poca o ninguna pérdida de captación y potencia en comparación con el homólogo de fosforotioato completo conjugado. De hecho, en determinadas realizaciones, por ejemplo, en los Ejemplos 44, 57, 59 y 86, los oligonucleótidos que comprenden un conjugado y al menos un enlace internucleosídico fosfodiéster exhiben realmente una potencia incrementada in vivo, incluso en relación con un homólogo de fosforotioato completo que también comprende el mismo

30 conjugado. Además, dado que la conjugación da como resultado aumentos sustanciales en la absorción/potencia, una pequeña pérdida de esa ganancia sustancial puede ser aceptable para lograr una tolerabilidad mejorada. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados comprenden al menos un enlace fosfodiéster.

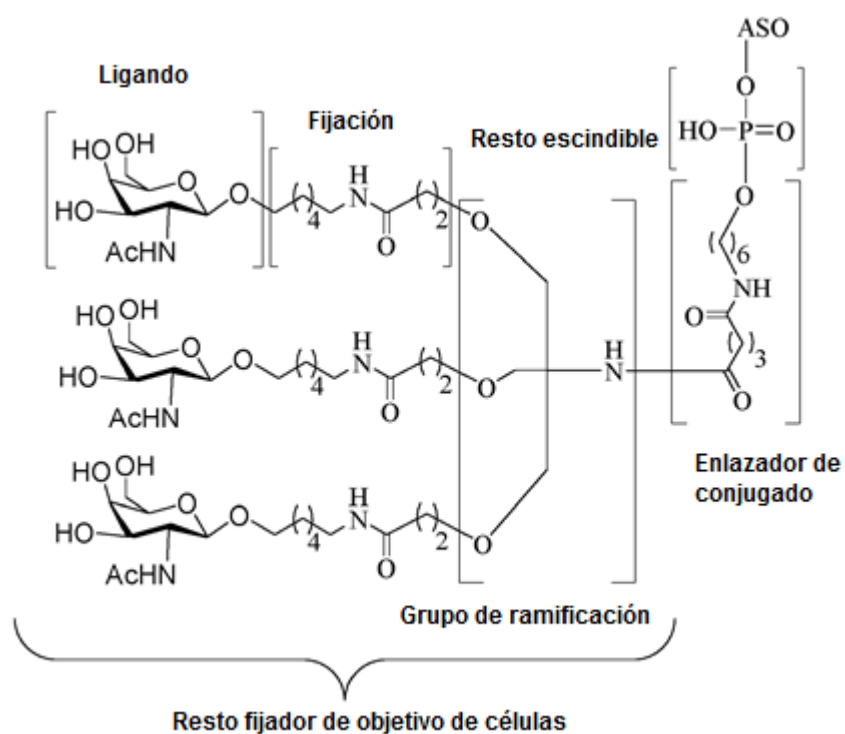
En determinadas realizaciones, la conjugación de los compuestos antisentido de esta memoria da como resultado un suministro, captación y actividad incrementados en los hepatocitos. Por lo tanto, se suministra más compuesto al tejido hepático. Sin embargo, en determinadas realizaciones, ese suministro incrementado por sí solo no explica el aumento total de la actividad. En determinadas realizaciones de este tipo, penetra más compuesto en los hepatocitos. En determinadas realizaciones, incluso esa captación incrementada de hepatocitos no explica todo el aumento de

40 actividad. En realizaciones de este tipo, se incrementa la captación productiva del compuesto conjugado. Por ejemplo, tal como se muestra en el Ejemplo 102, determinadas realizaciones de conjugados que contienen GalNAc aumentan el enriquecimiento de oligonucleótidos antisentido en hepatocitos frente a células no parenquimatosas. Este enriquecimiento es beneficioso para los oligonucleótidos que fijan como objetivo genes que se expresan en hepatocitos.

En determinadas realizaciones, compuestos antisentido conjugados de esta memoria dan como resultado una exposición renal reducida. Por ejemplo, tal como se muestra en el Ejemplo 20, las concentraciones de oligonucleótidos antisentido que comprenden determinadas realizaciones de conjugados que contienen GalNAc son menores en el riñón que las de los oligonucleótidos antisentido que carecen de un conjugado que contiene GalNAc. Esto tiene varias implicaciones terapéuticas beneficiosas. Para indicaciones terapéuticas en las que no se busca la actividad en el

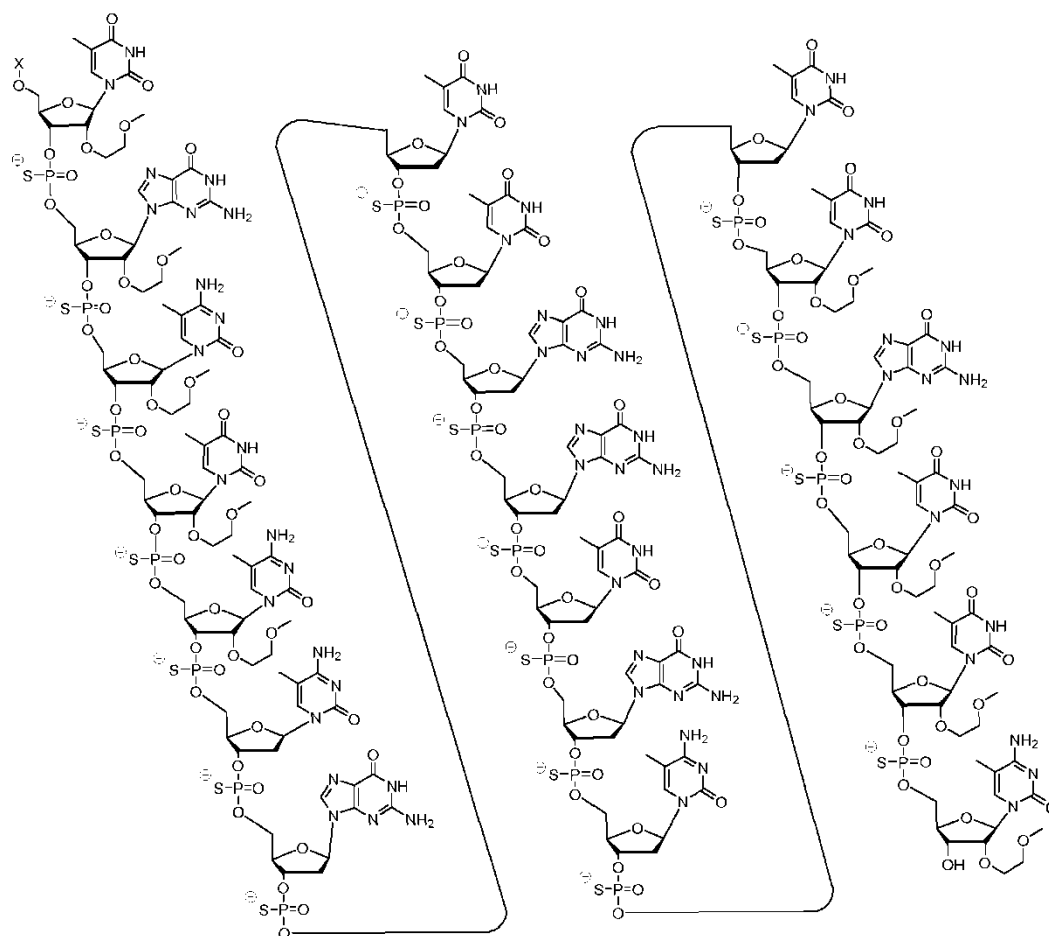
50 riñón, la exposición al riñón conlleva el riesgo de toxicidad renal sin el beneficio correspondiente. Además, una alta concentración en el riñón da típicamente como resultado la pérdida de compuesto en la orina, lo que resulta en una eliminación más rápida. Por consiguiente, para las dianas no renales, no se desea la acumulación en el riñón.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados son profármacos que tienen la estructura:

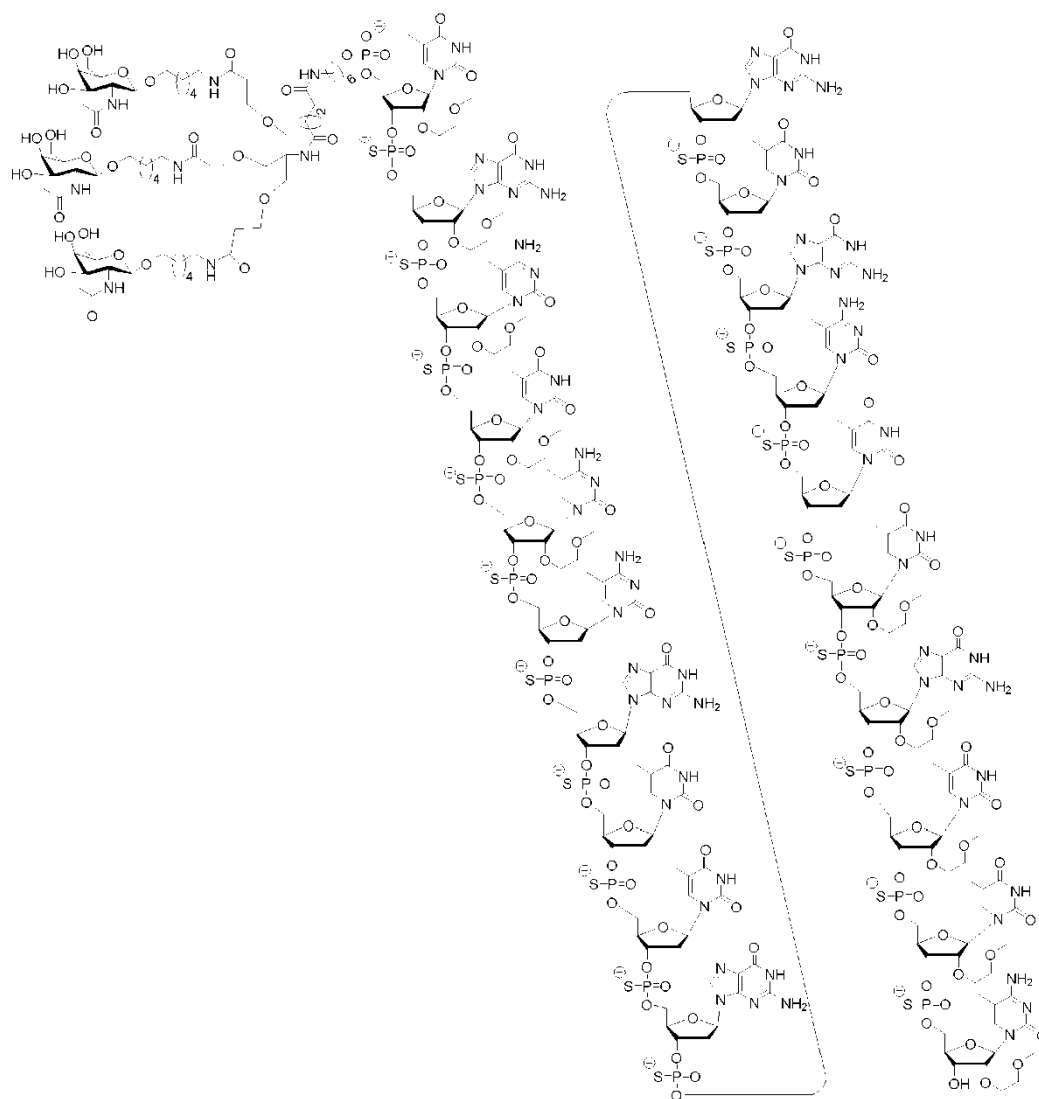


La presente divulgación proporciona las siguientes realizaciones numeradas no limitantes:

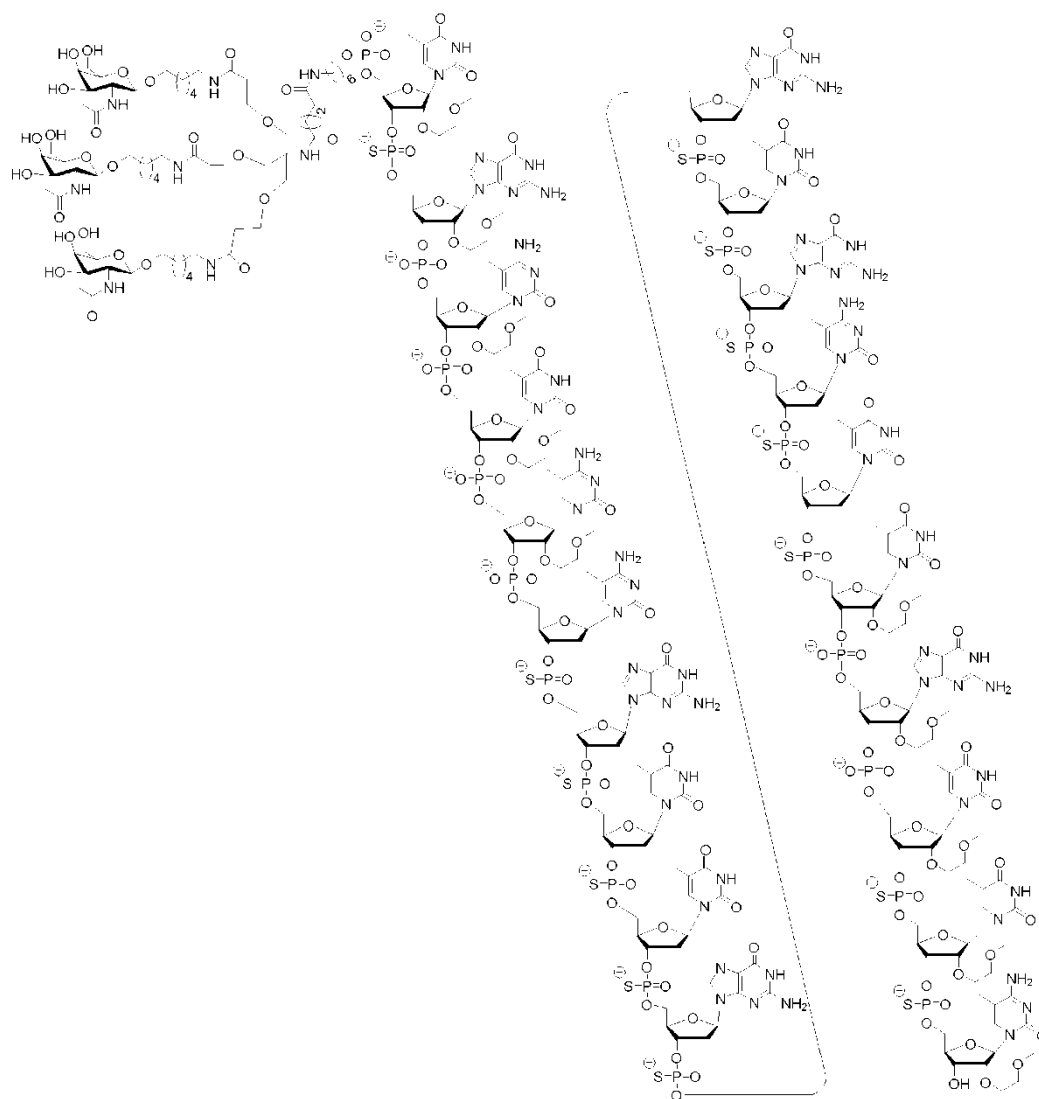
- 5 El compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. El compuesto antisentido puede comprender el oligonucleótido ISIS 494372 modificado con un 5'-X, en donde X es un grupo de conjugado que comprende GalNAc tal como se define en las reivindicaciones. El compuesto antisentido puede consistir en el oligonucleótido ISIS 494372 modificado con un 5'-X, en donde X es un grupo de conjugado que comprende GalNAc tal como se define en las reivindicaciones.



En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681251. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681251.

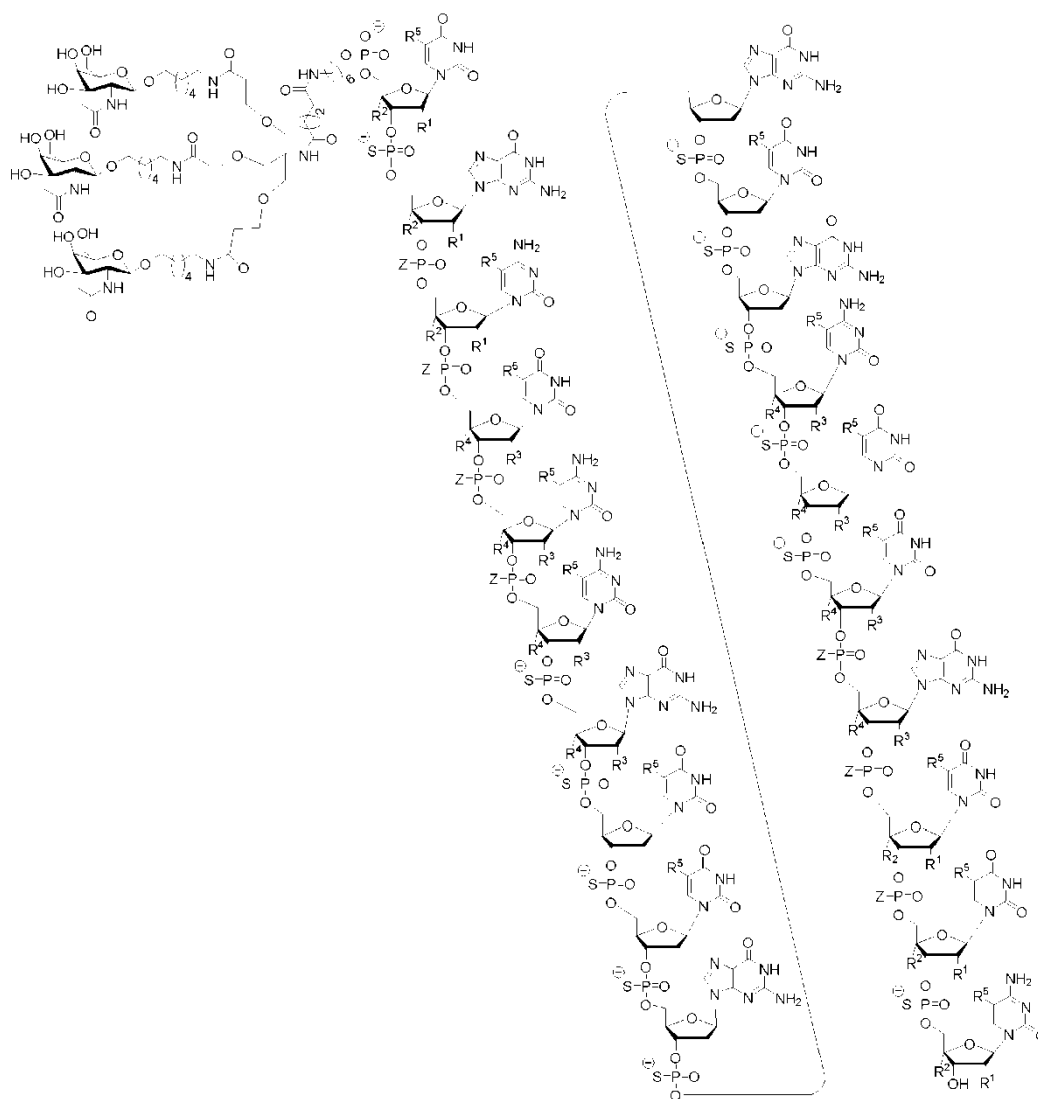


En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257.



- En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado con la SEQ ID NO: 58 con una 5'-GalNAc, tal como se define en las reivindicaciones, con variabilidad en las modificaciones de azúcar de las alas. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en un oligonucleótido modificado con la SEQ ID NO: 58 con una 5'-GalNAc, tal como se define en las reivindicaciones, con variabilidad en las modificaciones de azúcar de las alas.

5



en donde R^1 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) y R^2 es H; o R^1 y R^2 juntos forman un puente, en donde R^1 es $-\text{O}-$ y R^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y R^1 y R^2 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 y para cada uno de los pares de R^3 y R^4 en el mismo anillo, independientemente para cada uno de los anillos: R^3 se seleccione de H y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R^4 es H; o R^3 y R^4 juntos forman un puente, en donde R^3 es $-\text{O}-$, y R^4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^3 y R^4 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 y R^5 se seleccione de H y $-\text{CH}_3$;
 y Z se seleccione de S^- y O^- .

Descripción detallada de la divulgación

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son únicamente ilustrativas y explicativas y no limitan la divulgación. En esta memoria, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Tal como se utiliza en esta memoria, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Además, términos como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos como componentes que comprenden una unidad y elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los encabezamientos de las secciones que se utilizan en esta memoria son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto.

A. Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de la química analítica, química orgánica de síntesis y química médica y farmacéutica descritas en esta memoria son las bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Se pueden utilizar técnicas estándares para la síntesis química y análisis químico. Determinadas técnicas y procedimientos de este tipo pueden encontrarse, por ejemplo, en "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Editado por Sangvi y Cook, American Chemical Society, Washington D.C., 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 y expresiones tienen los siguientes significados: Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido" significa un compuesto que comprende un resto de nucleobase y un resto de azúcar. Los nucleósidos incluyen, pero no se limitan a nucleósidos que se produce de forma natural (tal como se encuentran en el ADN y ARN) y nucleósidos modificados. Los nucleósidos pueden estar enlazados a un resto fosfato.

Tal como se utiliza en esta memoria, "modificación química" significa una diferencia química en un compuesto cuando se compara con un homólogo que se produce de forma natural.. Modificaciones químicas de oligonucleótidos incluyen modificaciones de nucleósidos (incluidas modificaciones de restos de azúcar y modificaciones de nucleobases) y modificaciones de enlaces internucleósidos. En referencia a un oligonucleótido, la modificación química no incluye diferencias solo en la secuencia de nucleobases.

Tal como se utiliza en esta memoria, "furanosilo" significa una estructura que comprende un anillo de 5 miembros que comprende cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto de azúcar que se produce de forma natural" significa un ribofuranosilo que se encuentra en el ARN que se produce de forma natural o un desoxirribofuranosilo que se encuentra en el ADN que se produce de forma natural.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto de azúcar" significa un resto de azúcar que se produce de forma natural o un resto de azúcar modificado de un nucleósido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto de azúcar modificado" significa un resto de azúcar sustituido o un sustituto de azúcar.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto de azúcar sustituido" significa un furanosilo que no es un resto de azúcar que se produce de forma natural. Restos de azúcar sustituidos incluyen, pero no se limitan a furanosilos que comprenden sustituyentes en la posición 2', la posición 3', la posición 5' y/o la posición 4'. Determinados restos de azúcar sustituidos son restos de azúcar bicíclicos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto 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, un resto de azúcar 2'-sustituido no es un resto de azúcar bicíclico (es decir, el sustituyente 2' de un resto de azúcar 2'-sustituido no forma un puente con otro átomo del anillo de furanosilo).

Tal como se utiliza en esta memoria, "MOE" significa $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido 2'-F" se refiere a un nucleósido que comprende un azúcar que comprende flúor en la posición 2'. A menos que se indique lo contrario, el flúor en un nucleósido 2'-F está en la posición ribo (reemplazando el OH de una ribosa natural).

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "sustituto de azúcar" significa una estructura que no comprende un furanosilo y que es capaz de reemplazar el resto de azúcar que se produce de forma natural de un nucleósido, de modo que las sub-unidades de nucleósido resultantes son capaces de enlazarse juntas y/o enlazarse a otros nucleósidos para formar un compuesto oligomérico que es capaz de hibridarse con un compuesto oligomérico complementario. Estructuras de este tipo incluyen anillos que comprenden un número de átomos diferente al del furanosilo (p. ej., anillos de 4, 6 o 7 miembros); reemplazo del oxígeno de un furanosilo con un átomo que no es oxígeno (p. ej., carbono, azufre o nitrógeno); o tanto un cambio en el número de átomos como un reemplazo del oxígeno. Estructuras de este tipo también pueden comprender sustituciones correspondientes a las descritas para restos de azúcar sustituidos (p. ej., sustitutos de azúcar carbocíclicos bicíclicos de 6 miembros que comprenden opcionalmente sustituyentes adicionales). Los sustitutos de azúcar también incluyen reemplazos de azúcar más complejos (p. ej., los sistemas sin anillo de ácido nucleico peptídico). Sustitutos del azúcar incluyen, sin limitación, morfolinas, ciclohexenilos y ciclohexitoles.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto de azúcar bicíclico" significa un resto de azúcar modificado que comprende un anillo de 4 a 7 miembros (que incluye, pero no se limita a un furanosilo) que comprende un puente que conecta dos átomos del anillo de 4 a 7 miembros para formar un segundo anillo, lo que resulta en una estructura bicíclica. En determinadas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un anillo de azúcar. En determinadas realizaciones, el anillo de 4 a 7 miembros es un furanosilo. En determinadas realizaciones de este tipo, el puente conecta el carbono 2' y el carbono 4' del furanosilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas de nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos de cadena sencilla (ADNcs), ácidos nucleicos de doble cadena (ADNdc), pequeños ácidos ribonucleicos interferentes (RNAip) y microARN (miARN). Un ácido nucleico también puede comprender cualquier combinación de estos elementos en una sola molécula.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleótido" significa un nucleósido que comprende además un grupo de enlace fosfato. Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósidos enlazados" pueden o no estar enlazados mediante enlaces fosfato y, por lo tanto, incluye, pero no se limita a, "nucleótidos enlazados". Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no están presentes nucleósidos adicionales entre los que están enlazados).

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleobase" significa un grupo de átomos que se puede enlazar a un resto de azúcar para crear un nucleósido que es capaz de incorporarse en un oligonucleótido, y en donde el grupo de átomos es capaz de unirse con una nucleobase complementaria que se produce de forma natural de otro oligonucleótido o ácido nucleico. Las nucleobases pueden producirse de forma natural o pueden estar modificadas. Tal como se utiliza en esta memoria "secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas independientemente de cualquier azúcar, enlace o modificación de nucleobase.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "nucleobase no modificada" o "nucleobase que se produce de forma natural" significan las nucleobases heterocíclicas de ARN o ADN que se producen de forma natural: las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) (incluido 5-metil C) y uracilo (U).

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase que no sea una nucleobase que se forme de forma natural.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido modificado" significa un nucleósido que comprende al menos una modificación química en comparación con los nucleósidos de ARN o ADN que se producen de forma natural. Los nucleósidos modificados comprenden un resto de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido de etilo restringido" o "cEt" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido de ácido nucleico bloqueado" o "LNA" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH₂-O-2'.

Tal como se utiliza en esta memoria, "nucleósido sustituido en 2'" 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.

Tal como se utiliza en esta memoria, "desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende un resto de azúcar 2'-H furanosilo tal como se encuentra en los desoxirribonucleósidos (ADN) que se producen de forma natural. En determinadas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (p. ej., uracilo).

Tal como se utiliza en esta memoria, "oligonucleótido" significa un compuesto que comprende una pluralidad de nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, un oligonucleótido comprende uno o más ribonucleósidos (ARN) no modificados y/o desoxirribonucleósidos (ADN) no modificados y/o uno o más nucleósidos modificados.

Tal como se utiliza en esta memoria, "oligonucleósido" significa un oligonucleótido en el que ninguno de los enlaces internucleosídicos contiene un átomo de fósforo. Tal como se utiliza en esta memoria, los oligonucleótidos incluyen oligonucleósidos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende al menos un nucleósido modificado y/o al menos un enlace internucleosídico modificado.

Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace" o "grupo de enlace" significa un grupo de átomos que enlazan dos o más otros grupos de átomos.

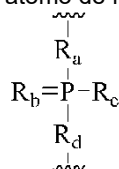
- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace internucleosídico" significa un enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace internucleosídico que se produce de forma natural" significa un enlace fosfodiéster 3' a 5'.

- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace internucleosídico modificado" significa cualquier enlace internucleosídico distinto de un enlace internucleosídico que se produce de forma natural.

- 15 Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace internucleosídico terminal" significa el enlace entre los dos últimos nucleósidos de un oligonucleótido o una región definida del mismo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace de fósforo" significa un grupo de enlace que comprende un átomo de fósforo. Grupos de enlace de fósforo incluyen, sin limitación, grupos que tienen la fórmula:



- 20 en donde:

R_a y R_d son, cada uno independientemente, O, S, CH_2 , NH o NJ_1 , en donde J_1 es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido;

R_b es O o S;

R_c es OH, SH, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 sustituido, amino o amino sustituido; y J_1 es R_b es O o S.

- 25 Los grupos de enlace de fósforo incluyen, sin limitación, fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditioato, fosfonato, fosforamido, fosforotioamido, tioalquilfosfonato, fosfotriésteres, tioalquilfosfotriéster y boranofosfato.

- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace de fósforo internucleósido" significa un grupo de enlace de fósforo que enlaza directamente dos nucleósidos.

- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace de fósforo no internucleósido" significa un grupo de enlace de fósforo que no enlaza directamente dos nucleósidos. En determinadas realizaciones, un grupo de enlace de fósforo no internucleósido enlaza un nucleósido a un grupo distinto de un nucleósido. En determinadas realizaciones, un grupo de enlace de fósforo no internucleosídico enlaza dos grupos, ninguno de los cuales es un nucleósido.

- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace neutro" significa un grupo de enlace que no está cargado. Grupos de enlace neutros incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI ($-CH_2-N(CH_3)-O-$), amida-3 ($-CH_2-C(=O)-N(H)-$), amida-4 ($-CH_2-N(H)-C(=O)-$), formacetal ($-O-CH_2-O-$), y tioformacetal ($-S-CH_2-O-$). Otros grupos de enlace neutros incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (Véase, por ejemplo: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, (págs. 40-65)). Grupos de enlace neutros adicionales incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes mixtas de N, O, S y CH_2 .

- 45 Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace neutro internucleósido" significa un grupo de enlace neutro que enlaza directamente dos nucleósidos.

- 50 Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo de enlace neutro no internucleósido" significa un grupo de enlace neutro que no enlaza directamente dos nucleósidos. En determinadas realizaciones, un grupo de enlace neutro no internucleósido enlaza un nucleósido a un grupo distinto de un nucleósido. En determinadas realizaciones, un grupo de enlace neutro no internucleosídico enlaza dos grupos, ninguno de los cuales es un nucleósido.

- 55 Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto oligomérico" significa una estructura polimérica que comprende dos o más subestructuras. En determinadas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido. En determinadas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende uno o más grupos de conjugados y/o grupos terminales. En determinadas realizaciones, un compuesto oligomérico consiste en un oligonucleótido. Compuestos oligoméricos también incluyen ácidos nucleicos que se producen de forma natural. En determinadas realizaciones, un compuesto oligomérico comprende una cadena principal de una o más subunidades monoméricas enlazadas, en que cada una de las subunidades monoméricas enlazadas está fijada directa o indirectamente a un resto de base heterocíclico. En determinadas realizaciones, compuestos oligoméricos también pueden incluir subunidades

monoméricas que no están enlazadas a un resto de base heterocíclica, proporcionando con ello sitios abásicos. En determinadas realizaciones, los enlaces que unen las subunidades monoméricas, los restos o sustitutos de azúcar y los restos de bases heterocíclicas pueden modificarse independientemente. En determinadas realizaciones, la unidad de enlace-azúcar, que puede incluir o no una base heterocíclica, puede sustituirse con un mimético tal como los monómeros de los ácidos nucleicos peptídicos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo terminal" significa uno o más átomos fijados a uno o ambos, el extremo 3' o el extremo 5' de un oligonucleótido. En determinadas realizaciones, un grupo terminal es un grupo de conjugado. En determinadas realizaciones, un grupo terminal comprende uno o más nucleósidos del grupo terminal.

Tal como se utiliza en esta memoria, "conjugado" o "grupo de conjugado" significa un átomo o grupo de átomos unidos a un oligonucleótido o compuesto oligomérico. En general, los grupos de conjugados modifican una o más propiedades del compuesto al que están fijados, incluyendo, pero sin limitarse a propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, de unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y/o de aclaramiento.

Tal como se utiliza en esta memoria, "enlazador conjugado" o "enlazador" en el contexto de un grupo de conjugado significa una parte de un grupo de conjugado que comprende cualquier átomo o grupo de átomos y que enlaza covalentemente (1) un oligonucleótido a otra parte del grupo de conjugado o (2) dos o más partes del grupo de conjugado.

Grupos de conjugados se muestran en esta memoria como radicales, proporcionando un enlace para formar una unión covalente a un compuesto oligomérico tal como un oligonucleótido antisentido. En determinadas realizaciones, el punto de unión en el compuesto oligomérico es el átomo de oxígeno 3' del grupo hidroxilo 3' del nucleósido 3'-terminal del compuesto oligomérico. En determinadas realizaciones, el punto de unión en el compuesto oligomérico es el átomo de oxígeno 5' del grupo hidroxilo 5' del nucleósido 5'-terminal del compuesto oligomérico. En determinadas realizaciones, el enlace para formar la unión al compuesto oligomérico es un enlace escindible. En determinadas realizaciones de este tipo, dicho enlace escindible constituye todo o parte de un resto escindible.

En determinadas realizaciones, los grupos de conjugados comprenden un resto escindible (p. ej., un enlace escindible o nucleósido escindible) y una porción de racimo de hidratos de carbono, tal como una porción de racimo de GalNAc. Una parte de racimo de hidratos de carbono comprende: un resto fijador de objetivo y, opcionalmente, un enlazador conjugado. En determinadas realizaciones, la parte de racimo de hidratos de carbono se identifica por el número y la identidad del ligando. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la parte de racimo de hidratos de carbono comprende 3 grupos GalNAc y se designa "GalNAc₃". En determinadas realizaciones, la parte de racimo de hidratos de carbono comprende 4 grupos GalNAc y se designa "GalNAc₄". Partes de racimos de hidratos de carbono específicas (que tienen grupos enlazadores de fijación, ramificación y conjugado específicos) se describen en esta memoria y se designan con un número romano seguido del subíndice "a". Por consiguiente, "GalNAc3-1a" se refiere a una parte específica de racimo de hidratos de carbono de un grupo de conjugado que tiene 3 grupos GalNAc y grupos de fijación, ramificación y de enlace dura específicamente identificados. Un fragmento de racimo de hidratos de carbono de este tipo está fijado a un compuesto oligomérico a través de un resto escindible, tal como un enlace escindible o un nucleósido escindible.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resto escindible" significa un enlace o grupo que es capaz de dividirse en condiciones fisiológicas. En determinadas realizaciones, un resto escindible se escinde dentro de una célula o compartimientos sub-celulares, tal como un lisosoma. En determinadas realizaciones, un resto escindible es escindido por enzimas endógenas, tales como nucleasas. En determinadas realizaciones, un resto escindible comprende un grupo de átomos que tienen uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles.

Tal como se utiliza en esta memoria, "enlace escindible" significa cualquier enlace químico capaz de dividirse. En determinadas realizaciones, un enlace escindible se selecciona de entre: una amida, una poliamida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster fosfato, un carbamato, un disulfuro o un péptido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "racimo de hidratos de carbono" significa un compuesto que tiene uno o más residuos de hidratos de carbono fijados a un armazón o grupo enlazador.. (véase, p. ej., Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," Bioconjugate Chemistry, 2003, (14): 18-29, o Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," J. Med. Chem. 2004, (47): 5798-5808, para ejemplos de racimos de hidratos de carbono).

Tal como se utiliza en esta memoria, "hidrato de carbono modificado" significa cualquier hidrato de carbono que tenga una o más modificaciones químicas con respecto a los hidratos de carbono que se producen de forma natural.

Tal como se utiliza en esta memoria, "derivado de hidrato de carbono" significa cualquier compuesto que pueda sintetizarse utilizando un hidrato de carbono como un material de partida o compuesto intermedio.

Tal como se utiliza en esta memoria, "hidrato de carbono" significa un hidrato de carbono que se producen de forma natural, un hidrato de carbono modificado o un derivado de un hidrato de carbono.

Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo protector" significa cualquier compuesto o grupo protector conocido por los expertos en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos no limitantes de grupos protectores en "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, ISBN 0-471-62301-6, John Wiley & Sons, Inc, Nueva York.

Tal como se utiliza en esta memoria, "de cadena sencilla" significa un compuesto oligomérico que no está hibridado con su complemento y que carece de auto-complementariedad suficiente para formar un auto-dúplex estable.

Tal como se utiliza en esta memoria, "de doble cadena" significa un par de compuestos oligoméricos que se hibridan entre sí o un único compuesto oligomérico auto-complementario que forma una estructura de horquilla de pelo. En determinadas realizaciones, un compuesto oligomérico de doble cadena comprende un primer y un segundo compuesto oligomérico.

Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto antisentido" significa un compuesto que comprende o consiste en un oligonucleótido, al menos una parte del cual es complementaria a un ácido nucleico diana con el que es capaz de hibridarse, dando como resultado al menos una actividad antisentido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "actividad antisentido" significa cualquier cambio detectable y/o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, la actividad antisentido incluye la modulación de la cantidad o actividad de un transcrito de ácido nucleico diana (p. ej., ARNm). En determinadas realizaciones, la actividad antisentido incluye la modulación del corte y empalme de pre-ARNm.

Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto antisentido basado en RNasa H" significa un compuesto antisentido en donde al menos parte de la actividad antisentido del compuesto antisentido es atribuible a la hibridación del compuesto antisentido a un ácido nucleico diana y posterior escisión del ácido nucleico diana por RNasa H.

Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto antisentido basado en RISC" significa un compuesto antisentido en el que al menos parte de la actividad antisentido del compuesto antisentido es atribuible al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC).

Tal como se utiliza en esta memoria, "detectar" o "medir" significa que se realiza un test o ensayo para detectar o medir. Una detección y/o medición de este tipo puede resultar en un valor de cero. Por lo tanto, si un test de detección o medición da como resultado un hallazgo de ausencia de actividad (actividad de cero), no obstante se ha realizado la etapa de detectar o medir la actividad.

Tal como se utiliza en esta memoria, "actividad detectable y/o medible" significa una actividad estadísticamente significativa que no es cero.

Tal como se utiliza en esta memoria, "esencialmente sin cambios" significa poco o ningún cambio en un parámetro particular, particularmente con relación a otro parámetro que cambia mucho más. En determinadas realizaciones, un parámetro no cambia esencialmente cuando cambia menos del 5%. En determinadas realizaciones, un parámetro no cambia esencialmente si cambia menos de dos veces mientras que otro parámetro cambia al menos diez veces. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, una actividad antisentido es un cambio en la cantidad de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones de este tipo, la cantidad de un ácido nucleico no diana no cambia esencialmente si cambia mucho menos que lo hace el ácido nucleico diana, pero el cambio no necesita ser cero.

Tal como se utiliza en esta memoria, "expresión" significa el proceso por el cual un gen da como resultado finalmente una proteína. La expresión incluye, pero no se limita a transcripción, modificación post-transcripcional (p. ej., corte y empalme, poliadenilación, adición de 5'-caperuza) y traducción.

Tal como se utiliza en esta memoria, "ácido nucleico diana" significa una molécula de ácido nucleico con la que se pretende que hibride un compuesto antisentido para dar como resultado una actividad antisentido deseada. Oligonucleótidos antisentido tienen suficiente complementariedad con sus ácidos nucleicos diana para permitir la hibridación en condiciones fisiológicas.

Tal como se utiliza en esta memoria, "complementariedad de nucleobase" o "complementariedad", cuando se hace referencia a nucleobases, significa una nucleobase que es capaz de emparejarse con otra nucleobase. Por ejemplo, en el ADN, adenina (A) es complementaria a timina (T). Por ejemplo, en el ARN, adenina (A) es complementaria a uracilo (U). En determinadas realizaciones, nucleobase complementaria significa una nucleobase de un compuesto antisentido que es capaz de emparejarse con una nucleobase de su ácido nucleico diana. Por ejemplo, si una nucleobase en una determinada posición de un compuesto antisentido es capaz de formar enlaces hidrógeno con una nucleobase en una determinada posición de un ácido nucleico diana, entonces la posición de los enlaces hidrógeno entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana se considera que es complementaria en ese par de nucleobases.

Las nucleobases que comprenden determinadas modificaciones pueden mantener la capacidad de emparejarse con una nucleobase homóloga y, por lo tanto, todavía son capaces de complementariedad de nucleobases.

Tal como se utiliza en esta memoria, "no complementaria" en referencia a nucleobases significa un par de nucleobases que no forman enlaces hidrógeno entre sí.

Tal como se utiliza en esta memoria, "complementario" en referencia a compuestos oligoméricos (p. ej., nucleósidos, oligonucleótidos o ácidos nucleicos enlazados) significa la capacidad de compuestos oligoméricos de este tipo o regiones de los mismos de hibridarse con otro compuesto oligomérico o región del mismo mediante complementariedad de nucleobases. Los compuestos oligoméricos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobase en cada uno de los nucleósidos. Más bien, se toleran algunos desajustes. En determinadas realizaciones, las regiones o compuestos oligoméricos complementarios son complementarios al 70% de las nucleobases (complementarios al 70%). En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son complementarios en un 80%. En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son complementarios en un 90%. En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son complementarios en un 95%. En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos o regiones complementarios son complementarios en un 100%.

Tal como se utiliza en esta memoria, "emparejamiento erróneo" significa una nucleobase de un primer compuesto oligomérico que no es capaz de emparejarse con una nucleobase en una posición correspondiente de un segundo compuesto oligomérico, cuando el primer y el segundo compuesto oligomérico están alineados. Cualquiera o ambos del primer y segundo compuestos oligoméricos pueden ser oligonucleótidos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "hibridación" significa el emparejamiento de compuestos oligoméricos complementarios (p. ej., un compuesto antisentido y su ácido nucleico diana). Aunque no se limita a un mecanismo particular, el mecanismo más común de emparejamiento implica enlaces hidrógeno, que pueden ser enlaces hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen invertidos, entre nucleobases complementarias.

Tal como se utiliza en esta memoria, "se hibrida específicamente" significa la capacidad de un compuesto oligomérico de hibridarse con un sitio de ácido nucleico con mayor afinidad de lo que se hibrida con otro sitio de ácido nucleico.

Tal como se utiliza en esta memoria, "completamente complementario" con referencia a un oligonucleótido o parte del mismo significa que cada una de las nucleobases del oligonucleótido o parte del mismo es capaz de emparejarse con una nucleobase de un ácido nucleico complementario o parte contigua del mismo. Por lo tanto, una región completamente complementaria no comprende emparejamientos erróneos ni nucleobases no hibridadas en cualquiera de las cadenas.

Tal como se utiliza en esta memoria, "porcentaje de complementariedad" significa el porcentaje de nucleobases de un compuesto oligomérico que son complementarias a una parte de igual longitud de un ácido nucleico diana. El porcentaje de complementariedad se calcula dividiendo el número de nucleobases del compuesto oligomérico que son complementarias a nucleobases en las posiciones correspondientes en el ácido nucleico diana por la longitud total del compuesto oligomérico.

Tal como se utiliza en esta memoria, "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 primero. ácido nucleico.

Tal como se utiliza en esta memoria, "modulación" significa un cambio de cantidad o calidad de una molécula, función o actividad en comparación 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 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, dando 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.

Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo químico" significa un patrón de modificaciones químicas en un oligonucleótido o una región del mismo. Los motivos pueden definirse mediante modificaciones en determinados nucleósidos y/o en determinados grupos de enlace de un oligonucleótido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo de nucleasa" significa un patrón de modificaciones de nucleósidos en un oligonucleótido o una región del mismo. Los enlaces de un oligonucleótido de este tipo pueden modificarse o no modificarse. A menos que se indique lo contrario, los motivos en esta memoria que describen solo nucleósidos están destinados a ser motivos de nucleósidos. Por lo tanto, en tales casos, los enlaces no están limitados.

Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo de azúcar" significa un patrón de modificaciones de azúcares en un oligonucleótido o una región del mismo.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo de enlace" significa un patrón de modificaciones de enlace en un oligonucleótido o una región del mismo. Los nucleósidos de un oligonucleótido de este tipo pueden modificarse o no modificarse. A menos que se indique lo contrario, los motivos en esta memoria que describen solo enlaces están destinados a ser motivos de enlaces. Por lo tanto, en tales casos, los nucleósidos no están limitados.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo de modificación de nucleobases" significa un patrón de modificaciones de 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 las nucleobases.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, "motivo de secuencia" significa un patrón de nucleobases a lo largo de un oligonucleótido o una parte 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, incluidas modificaciones no químicas.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, "tipo de modificación" con 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.

25 Tal como se utiliza en esta memoria, "modificado de manera diferente" significa modificaciones químicas o sustituyentes químicos que son diferentes entre sí, incluida la ausencia de modificaciones. Así, por ejemplo, un nucleósido MOE y un nucleósido de ADN no modificado se "modifican de manera diferente", incluso aunque el nucleósido de ADN no esté modificado. Asimismo, el ADN y el ARN están "modificados de manera diferente", incluso aunque ambos sean nucleósidos no modificados que se producen de forma natural. Los nucleósidos que son iguales, pero que comprenden diferentes nucleobases no se modifican 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 se modifican de manera diferente.

35 Tal como se utiliza en esta memoria, "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. Nucleósidos de este tipo que tienen el mismo tipo de modificación pueden comprender diferentes nucleobases.

40 Tal como se utiliza en esta memoria, "regiones separadas" significa partes de un oligonucleótido en donde las modificaciones químicas o el motivo de modificaciones químicas de cualquier parte vecina incluyen al menos una diferencia para permitir que las regiones separadas se distinguan entre sí.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, "soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia adecuada para su uso en la administración a un animal. En determinadas realizaciones, un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina estéril. En determinadas realizaciones, una solución salina estéril de este tipo es una solución salina de calidad farmacéutica.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "trastorno metabólico" significa una enfermedad o afección caracterizada principalmente por una desregulación del metabolismo - el conjunto complejo de reacciones químicas asociadas con la descomposición de los alimentos para producir energía.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "trastorno cardiovascular" significa una enfermedad o afección caracterizada principalmente por una función alterada del corazón o de los vasos sanguíneos.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "sistema de anillo monocíclico o policíclico" pretende incluir todos los sistemas de anillo seleccionados de sistemas de anillo de radicales simples o policíclicos en los que los anillos están condensados o enlazados y pretende incluir sistemas de anillos simples y mixtos seleccionados individualmente de alifáticos, alicíclico, arilo, heteroarilo, aralquilo, arilalquilo, heterocíclico, heteroarilo, heteroaromático y heteroarilalquilo. Estructuras monocíclicas y policíclicas de este tipo pueden contener anillos que tienen cada uno el mismo nivel de saturación o cada uno, independientemente, tiene grados variables de saturación que incluyen completamente saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. Cada uno de los anillo puede comprender átomos del anillo seleccionados de C, N, O y S para dar lugar a anillos heterocíclicos, así como anillos que comprenden solo átomos de anillo C, que pueden estar presentes en un motivo mixto, tal como, por ejemplo, bencimidazol, en el que un anillo tiene solo átomos de carbono del anillo y el anillo condensado tiene dos átomos de nitrógeno. El sistema de anillos monocíclico o policíclico se puede sustituir adicionalmente con grupos sustituyentes, tales como, por ejemplo, ftalimida que tiene dos grupos = O fijados a uno de los anillos. Sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos se pueden fijar a moléculas precursoras utilizando diversas estrategias tal como

directamente a través de un átomo del anillo, condensados a través de múltiples átomos del anillo, a través de un grupo sustituyente o a través de un resto de enlace bifuncional.

Tal como se utiliza en esta memoria, "profármaco" significa una forma inactiva o menos activa de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, se metaboliza para formar el compuesto activo o más activo (p. ej., un fármaco).

Tal como se utiliza en esta memoria, "sustituyente" y "grupo sustituyente" significa un átomo o grupo que reemplaza al átomo o grupo de un compuesto precursor mencionado. Por ejemplo, un sustituyente de un nucleósido modificado es cualquier átomo o grupo que difiera del átomo o grupo que se encuentra en un nucleósido que se produce de forma natural (p. ej., un sustituyente 2' modificado es cualquier átomo o grupo en la posición 2' de un nucleósido distinto de H u OH). Grupos sustituyentes pueden estar protegidos o desprotegidos. En determinadas realizaciones, compuestos de la presente divulgación tienen sustituyentes en una o más de una posición del compuesto precursor. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos adicionalmente con otros grupos sustituyentes y pueden fijarse directamente o mediante un grupo de enlace tal como un grupo alquilo o hidrocarbilo a un compuesto precursor.

Igualmente, tal como se utiliza en esta memoria, "sustituyente", en referencia a un grupo funcional químico, significa un átomo o grupo de átomos que difiere del átomo o un grupo de átomos normalmente presentes en el grupo funcional mencionado. En determinadas realizaciones, un sustituyente reemplaza a un átomo de hidrógeno del grupo funcional (p. ej., en determinadas realizaciones, el sustituyente de un grupo metilo sustituido es un átomo o grupo distinto de hidrógeno que reemplaza a uno de los átomos de hidrógeno de un grupo metilo no sustituido). A menos que se indique lo contrario, los grupos susceptibles de ser utilizados como sustituyentes incluyen, sin limitación, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo (-C(O)R_{aa}), carboxilo (-C(O)O-R_{aa}), grupos alifáticos, grupos alicíclicos, alcoxi, oxi 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)R_{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 uno de los R_{aa}, R_{bb} y R_{cc} es, independientemente, H, un grupo funcional químico 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 esta memoria están presentes en un grado recurrente.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, significa un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-hexilo, octilo, decilo, 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 más preferido de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquenilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, dienos, tales 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 más preferido de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquinilo" significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. 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 más preferido de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "acilo" significa un radical formado por la separación de un grupo hidroxilo de un ácido orgánico y tiene la Fórmula general -C(O)-X, en que X es típicamente alifático, alicíclico o aromático. Ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfínilos aromáticos, sulfínilos alifáticos, fosfatos aromáticos, fosfatos alifáticos y similares. Los grupos acilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alícíclico" significa un sistema de anillo cíclico, en donde el anillo es alifático. El sistema de anillo puede comprender uno o más anillos en los que al menos un anillo es alifático. Alicíclicos preferidos incluyen anillos que tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 átomos de carbono en el anillo. Alicíclico, tal como se utiliza en esta memoria, puede incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alifático" significa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene hasta veinticuatro átomos de carbono, en donde la saturación entre dos átomos de carbono cualesquiera es un enlace sencillo, 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 más preferido de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. La cadena lineal o ramificada de un grupo alifático puede estar interrumpida con uno o más heteroátomos que incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Grupos alifáticos de este tipo interrumpidos por heteroátomos incluyen, sin limitación, polialcoxis, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas. Grupos alifáticos, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alcoxi" significa un radical formado entre un grupo alquilo y un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno se utiliza para fijar el grupo alcoxi a una molécula precursora. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, sec.-butoxi, *terc.*-butoxi, *n*-pentoxi, neopentoxi, *n*-hexoxi y similares. Grupos alcoxi, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "aminoalquilo" significa un radical alquilo C₁-C₁₂ sustituido con amino. La porción alquilo del radical forma un enlace covalente con una molécula parental. El grupo amino puede estar ubicado en cualquier posición y el grupo aminoalquilo puede estar sustituido con un grupo sustituyente adicional en las porciones alquilo y/o amino.

Tal como se utiliza en esta memoria, "aralquilo" y "arilalquilo" significan un grupo aromático que está enlazado covalentemente a un radical alquilo C₁-C₁₂. La porción de radical alquilo del grupo aralquilo (o arilalquilo) resultante forma un enlace covalente con una molécula precursora. Ejemplos incluyen, sin limitación, bencilo, fenetilo y similares. Grupos aralquilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales fijados al alquilo, el arilo o ambos grupos que forman el grupo radical.

Tal como se utiliza en esta memoria, "arilo" y "aromático" significan radicales del sistema de anillo carbocíclico monocíclico o policíclico que tienen uno o más anillos aromáticos. Ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, idenilo y similares. Sistemas de anillos arilo preferidos tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono en uno o más anillos. Grupos arilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "halo" y "halógeno" significan un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "heteroarilo" y "heteroaromático" significan un radical que comprende un anillo aromático monocíclico o policíclico, sistema de anillo o sistema de anillo condensado, en donde al menos uno de los anillos es aromático e incluye uno o más heteroátomos. También se pretende que heteroarilo incluya sistemas de anillo condensados que incluyen sistemas en los que uno o más de los anillos condensados no contienen heteroátomos. Grupos heteroarilo incluyen típicamente un átomo del anillo seleccionado de azufre, nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, quinoxalinilo y similares. Los radicales heteroarilo se pueden fijar a una molécula precursora directamente o mediante un resto de enlace, tal como un grupo alifático o heteroátomo. Grupos heteroarilo, tal como se utiliza en esta memoria, pueden incluir opcionalmente grupos sustituyentes adicionales.

Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto conjugado" significa cualquier átomo, grupo de átomos o grupo de átomos enlazados, adecuado para uso como un grupo de conjugado. En determinadas realizaciones, los compuestos conjugados pueden poseer o impartir una o más propiedades, que incluyen, pero no se limitan a propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas, de unión, absorción, distribución celular, captación celular, carga y/o depuración.

Tal como se utiliza en esta memoria, a menos que se indique o modifique lo contrario, la expresión "de doble cadena" se refiere a dos compuestos oligoméricos separados que se hibridan entre sí. Compuestos de doble cadena de este tipo pueden tener uno o más nucleósidos que no hibridan en uno o ambos extremos de una o ambas cadenas (colgantes) y/o uno o más nucleósidos internos que no se hibridan (emparejamientos erróneos), con la condición de que haya suficiente complementariedad para mantener la hibridación bajo condiciones fisiológicamente relevantes.

Tal como se utiliza en esta memoria, "sitio diana 5' " se refiere al nucleótido de un ácido nucleico diana que es complementario al nucleótido más 5' de un compuesto antisentido particular.

Tal como se utiliza en esta memoria, "Aproximadamente" significa dentro de $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se indica, "un marcador puede incrementarse en aproximadamente un 50%", esto implica que el marcador puede incrementarse entre un 45%-55%.

Tal como se utiliza en esta memoria, "administrado concomitantemente" se refiere a la co-administración de dos agentes de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. La administración concomitante no requiere que ambos agentes se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma de dosificación o por la misma vía de administración. Los efectos de ambos agentes no necesitan manifestarse al mismo tiempo. Los efectos solo necesitan solaparse durante un período de tiempo y no es necesario que sean coextensivos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "administrar" o "administración" significa proporcionar un agente farmacéutico a un individuo e incluye, pero no se limita a administrarlo por un profesional médico y auto-administrarse. La administración de un agente farmacéutico a un individuo puede ser continua, crónica, corta o intermitente. La administración puede ser parenteral o no parenteral.

Tal como se utiliza en esta memoria, "agente" significa una sustancia activa que puede proporcionar un beneficio terapéutico cuando se administra a un animal. "Primer agente" significa un compuesto terapéutico de la invención. Por ejemplo, un primer agente puede ser un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a). "Segundo agente" significa un segundo compuesto terapéutico de la invención (p. ej., un segundo oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a)) y/o un compuesto terapéutico que no es apo(a).

Tal como se utiliza en esta memoria, "mejora" o "mejorar" o "que mejora" se refiere a una disminución de al menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociados. La gravedad de los indicadores puede determinarse mediante medidas subjetivas u objetivas, que son conocidas por los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en esta memoria, "animal" se refiere a un animal humano o no humano, incluyendo, pero no limitado a ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos, incluidos, pero no limitados a monos. y chimpancés.

Tal como se utiliza en esta memoria, "apo(a)" significa cualquier secuencia de ácido nucleico o proteína que codifica apo(a). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, apo(a) incluye una secuencia de ADN que codifica apo(a), una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica apo(a) (incluido el ADN genómico que comprende intrones y exones), una secuencia de ARNm que codifica apo(a), o una secuencia peptídica que codifica apo(a).

Tal como se utiliza en esta memoria, "ácido nucleico de apo(a)" significa cualquier ácido nucleico que codifica apo(a). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un ácido nucleico de apo(a) incluye una secuencia de ADN que codifica apo(a), una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica apo(a) (incluyendo el ADN genómico que comprende intrones y exones) y una secuencia de ARNm que codifica apo(a).

Tal como se utiliza en esta memoria, "ARNm de apo(a)" significa un ARNm que codifica una proteína apo(a).

Tal como se utiliza en esta memoria, "proteína apo(a)" significa cualquier secuencia de proteína que codifica Apo(a).

Tal como se utiliza en esta memoria, "inhibidor específico de apo(a)" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la expresión de un ácido nucleico de apo(a) y/o proteína apo(a). Por ejemplo, inhibidores específicos de apo(a) incluyen ácidos nucleicos (incluyendo compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión de ácido nucleico de apo(a) y/o proteína apo(a).. En determinadas realizaciones, por modular específicamente la expresión del ácido nucleico de apo(a) y/o la expresión de la proteína apo(a), los inhibidores específicos de apo(a) pueden afectar a otros componentes del sistema de transporte de lípidos, incluidos los componentes de aguas abajo. De manera similar, en determinadas realizaciones, inhibidores específicos de apo(a) pueden afectar a otros procesos moleculares en un animal.

Tal como se utiliza en esta memoria, "aterosclerosis" significa un endurecimiento de las arterias que afecta a arterias de tamaño grande y mediano y se caracteriza por la presencia de depósitos grasos. Los depósitos grasos se denominan "ateromas" o "placas", que consisten principalmente en colesterol y otras grasas, calcio y tejido cicatricial, y dañan el revestimiento de las arterias.

Tal como se utiliza en esta memoria, "enfermedad cardíaca coronaria (CHD)" significa un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón, que a menudo es el resultado de la aterosclerosis.

Tal como se utiliza en esta memoria, "diabetes mellitus" o "diabetes" es un síndrome caracterizado por un metabolismo desordenado y un nivel de azúcar en sangre anormalmente alto (hiperglucemia), resultante de niveles insuficientes de insulina o sensibilidad reducida a la insulina. Los síntomas característicos son producción excesiva de orina (poliuria) debido a niveles altos de glucosa en sangre, sed excesiva y aumento de la ingesta de líquidos (polidipsia) que intenta compensar el aumento de la micción, visión borrosa debido a los efectos de la glucosa en sangre alta en la óptica del ojo, pérdida de peso inexplicable, y letargo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "dislipidemia diabética" o "diabetes tipo 2 con dislipidemia" significa una afección caracterizada por diabetes tipo 2, HDL-C reducido, triglicéridos (TG) elevados y partículas LDL pequeñas y densas elevadas.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, "diluyente" significa un ingrediente en una composición que carece de actividad farmacológica, pero que es farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, el diluyente en una composición inyectada puede ser un líquido, p. ej., una solución salina.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "dislipidemia" se refiere a un trastorno del metabolismo de lípidos y/o lipoproteínas, que incluye la sobreproducción o deficiencia de lípidos y/o lipoproteínas. Dislipidemias pueden manifestarse por elevación de lípidos tales como quilomicrones, colesterol y triglicéridos, así como lipoproteínas, tales como el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

15 Tal como se utiliza en esta memoria, "unidad de dosificación" significa una forma en la que se proporciona un agente farmacéutico, p. ej., píldora, comprimido u otra unidad de dosificación conocida en la técnica. En determinadas realizaciones, una unidad de dosificación es un vial que contiene oligonucleótido antisentido liofilizado. En determinadas realizaciones, una unidad de dosificación es un vial que contiene oligonucleótido antisentido reconstituido.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, "dosis" significa una cantidad específica de un agente farmacéutico proporcionada en una sola administración, o en un período de tiempo específico. En determinadas realizaciones, se puede administrar una dosis en uno, dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en determinadas realizaciones en las que se desea la administración subcutánea, la dosis deseada requiere un volumen que no se adapta fácilmente con una sola inyección, por lo tanto, se pueden utilizar dos o más inyecciones para lograr la dosis deseada. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico se administra mediante infusión durante un período prolongado de tiempo o de forma continua. Las dosis se pueden indicar como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes. Las dosis también pueden expresarse como mg/kg o g/kg.

30 Tal como se utiliza en esta memoria, "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente farmacéutico activo suficiente para producir un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesita el agente. La cantidad eficaz puede variar entre individuos dependiendo de la salud y condición física del individuo a tratar, el grupo taxonómico de los individuos a tratar, la formulación de la composición, la evaluación del estado médico del individuo y otros factores relevantes.

35 Tal como se utiliza en esta memoria, "completamente complementaria" o "100% complementaria" significa que cada una de las nucleobases de una secuencia de nucleobases de un primer ácido nucleico tiene una nucleobase complementaria en una segunda secuencia de nucleobases de un segundo ácido nucleico. En determinadas realizaciones, un primer ácido nucleico es un compuesto antisentido y un segundo ácido nucleico es un ácido nucleico diana.

40 Tal como se utiliza en esta memoria, "glucosa" es un monosacárido utilizado por las células como fuente de energía e intermedio inflamatorio. "Glucosa en plasma" se refiere a la glucosa presente en el plasma.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, "lipoproteína-C de alta densidad" o "HDL-C" significa colesterol asociado con partículas de lipoproteína de alta densidad. La concentración de HDL-C en suero (o plasma) se cuantifica típicamente en mg/dL o nmol/L. "HDL-C en suero" y "HDL-C en plasma" significan HDL-C en suero y plasma, respectivamente.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, "inhibidor de HMG-CoA reductasa" significa un agente que actúa a través de la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, tal como atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, "hipercolesterolemia" significa una afección caracterizada por colesterol elevado o colesterol circulante (plasma), colesterol LDL y colesterol VLDL, según las directrices del Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) de Detección. Evaluación del Tratamiento del colesterol alto en adultos (véase Arch. Int. Med. (1988) 148, 36-39).

60 Tal como se utiliza en esta memoria, "hiperlipidemia" o "hiperlipemia" es una afección caracterizada por lípidos séricos o lípidos circulantes (plasma) elevados. Esta afección manifiesta una concentración anormalmente alta de grasas. Las fracciones lipídicas en la sangre circulante son colesterol, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, quilomicrones y triglicéridos. La clasificación de Fredrickson de hiperlipidemias se basa en el patrón de TG y partículas de lipoproteínas ricas en colesterol, medido por electroforesis o ultracentrifugación y se utiliza comúnmente para caracterizar las causas primarias de hiperlipidemias tales como la hipertrigliceridemia (Fredrickson y Lee, Circulation, 1965, 31:321-327; Fredrickson et al., New Eng J Med, 1967, 276 (1): 34-42).

Tal como se utiliza en esta memoria, "hipertrigliceridemia" significa una afección caracterizada por niveles elevados de triglicéridos. Su etiología incluye factores primarios (es decir, causas genéticas) y secundarios (otras causas subyacentes, tales como diabetes, síndrome metabólico/resistencia a la insulina, obesidad, inactividad física, tabaquismo, exceso de alcohol y una dieta muy alta en hidratos de carbono) o, con mayor frecuencia, un combinación de ambos (Yuan et al. CMAJ, 2007, 176:1113-1120).

Tal como se utiliza en esta memoria, "identificar" o "seleccionar un animal con enfermedad metabólica o cardiovascular" significa identificar o seleccionar un sujeto propenso a o que ha sido diagnosticado con una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular o un síndrome metabólico; o identificar o seleccionar un sujeto que tenga algún síntoma de una enfermedad metabólica, enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico que incluye, pero no se limita a, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, resistencia incrementada a la insulina, sensibilidad disminuida a la insulina, por encima del peso corporal normal, y/o contenido de grasa corporal superior al normal o cualquier combinación de los mismos. Una identificación de este tipo se puede lograr mediante cualquier método, incluyendo, pero no limitado a tests o evaluaciones clínicas estándares, tales como medir el colesterol sérico o circulante (plasma), medir la glucosa en sangre sérica o circulante (plasma), medir los triglicéridos en suero o circulantes (plasma), medir la presión arterial, medir el contenido de grasa corporal, medir el peso corporal y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resultado cardiovascular mejorado" significa una reducción en la aparición de eventos cardiovasculares adversos, o el riesgo de los mismos. Ejemplos de eventos cardiovasculares adversos incluyen, sin limitación, muerte, reinfarto, apoplejía, choque cardiogénico, edema pulmonar, paro cardíaco y disritmia auricular.

Tal como se utiliza en esta memoria, "inmediatamente adyacente" significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes, por ejemplo, entre regiones, segmentos, nucleótidos y/o nucleósidos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "aumentar HDL" o "elevar HDL" significa aumentar el nivel de HDL en un animal después de la administración de al menos un compuesto de la invención, en comparación con el nivel de HDL en un animal al que no se le administró compuesto alguno.

Tal como se utiliza en esta memoria, "individuo" o "sujeto" o "animal" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.

Tal como se utiliza en esta memoria, "individuo que lo necesita" se refiere a un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia que necesita dicho tratamiento o terapia.

Tal como se utiliza en esta memoria, "inducir", "inhibir", "potenciar", "elevar", "aumentar", "disminuir", "reducir" o similares designan diferencias cuantitativas entre dos estados.. Por ejemplo, "una cantidad eficaz para inhibir la actividad o expresión de apo(a)" significa que el nivel de actividad o expresión de apo(a) en una muestra tratada diferirá del nivel de actividad o expresión de apo(a) en una muestra sin tratar. Dichos términos se aplican, por ejemplo, a niveles de expresión y niveles de actividad

Tal como se utiliza en esta memoria, "afección inflamatoria" se refiere a una enfermedad, estado de enfermedad, síndrome u otra afección que da como resultado una inflamación. Por ejemplo, la artritis reumatoide y la fibrosis hepática son afecciones inflamatorias. Otros ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen sepsis, isquemia miocárdica/lesión por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, nefritis, rechazo del injerto, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, aterosclerosis y vasculitis.

Tal como se utiliza en esta memoria, "inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción o un bloqueo de la expresión o actividad de un ARN o una proteína y no necesariamente indica una eliminación total de la expresión o actividad.

Tal como se utiliza en esta memoria, "resistencia a la insulina" se define como la afección en la que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal de insulina a partir de las células grasas, musculares y hepáticas. La resistencia a la insulina en las células grasas da como resultado la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, lo que eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en el músculo reduce la absorción de glucosa, mientras que la resistencia a la insulina en el hígado reduce el almacenamiento de glucosa, y ambos efectos sirven para elevar la glucosa en sangre. Los niveles plasmáticos altos de insulina y glucosa debido a la resistencia a la insulina conducen a menudo al síndrome metabólico y a la diabetes de tipo 2.

Tal como se utiliza en esta memoria, "sensibilidad a la insulina" es una medida de la eficacia con la que un individuo procesa la glucosa. Un individuo que tiene una alta sensibilidad a la insulina procesa eficazmente la glucosa, mientras que un individuo con baja sensibilidad a la insulina no procesa eficazmente la glucosa.

Tal como se utiliza en esta memoria, "hipolipemiante" significa una reducción en uno o más lípidos (p. ej., LDL, VLDL) en un sujeto. "Hiperlipemiante" significa un aumento de un lípido (p. ej., HDL) en un sujeto. Puede ocurrir una hipolipemia o una hiperlipemia con una o más dosis a lo largo del tiempo.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, "terapia hipolipemiante" o "agente hipolipemiante" significa un régimen terapéutico proporcionado a un sujeto para reducir uno o más lípidos en un sujeto. En determinadas realizaciones, se proporciona una terapia hipolipemiante para reducir uno o más de apo(a), CETP, apoB, colesterol total, LDL-C, VLDL-C, IDL-C, no HDL-C, triglicéridos, pequeños partículas densas de LDL y Lp(a) en un sujeto. Ejemplos de terapia hipolipemiante incluyen, pero no se limitan a inhibidores de apoB, estatinas, fibratos e inhibidores de MTP.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "lipoproteína", tal como VLDL, LDL y HDL, se refiere a un grupo de proteínas que se encuentran en el suero, plasma y linfa y son importantes para el transporte de lípidos. La composición química de cada una de las lipoproteínas difieren, por ejemplo, en que las HDL tienen una mayor proporción de proteínas frente a lípidos, mientras que las VLDL tienen una menor proporción de proteínas que de lípidos.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, "Lp(a)" comprende apo(a) y una partícula de tipo LDL que contiene apoB. La apo(a) está enlazada a la apoB por un enlace disulfuro.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, "colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)" significa colesterol transportado en partículas de lipoproteínas de baja densidad. La concentración de LDL-C en suero (o plasma) se cuantifica típicamente en mg/dL o nmol/L. "LDL-C en suero" y "LDL-C en plasma" significan LDL-C en suero y plasma, respectivamente.

25 Tal como se utiliza en esta memoria, "factores de riesgo principales" se refiere a factores que contribuyen a un alto riesgo de una enfermedad o afección particular. En determinadas realizaciones, los principales factores de riesgo de la enfermedad coronaria incluyen, sin limitación, tabaquismo, hipertensión, LDL alto, HDL-C bajo, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria, edad y otros factores descritos en esta memoria.

30 Tal como se utiliza en esta memoria, "trastorno metabólico" o "enfermedad metabólica" se refiere a una afección caracterizada por una alteración o perturbación en la función metabólica. "Metabólico" y "metabolismo" son términos bien conocidos en la técnica y generalmente incluyen toda la gama de procesos bioquímicos que se producen dentro de un organismo vivo. Los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a hiperglucemia, prediabetes, diabetes (tipo 1 y tipo 2), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia debido a diabetes tipo 2.

35 Tal como se utiliza en esta memoria, "síndrome metabólico" significa una afección caracterizada por una agrupación de factores de riesgo cardiovascular lipídicos y no lipídicos de origen metabólico. En determinadas realizaciones, el síndrome metabólico se identifica por la presencia de cualquiera de los 3 factores siguientes: circunferencia de la cintura mayor que 102 cm en hombres o mayor que 88 cm en mujeres; triglicéridos séricos de al menos 150 mg/dL; HDL-C menos de 40 mg/dL en hombres o menos de 50 mg/dL en mujeres; presión arterial de al menos 130/85 mm de Hg; y glucosa en ayunas de al menos 110 mg/dL. Estos determinantes pueden medirse fácilmente en la práctica clínica (JAMA, 2001, 285: 2486-2497).

45 "Administración parenteral" significa la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraarterial, administración intraperitoneal o administración intracraneal, p. ej., administración intratecal o intracerebroventricular. La administración puede ser continua, crónica, corta o intermitente.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, "péptido" significa una molécula formada enlazando al menos dos aminoácidos por enlaces amida. Péptido se refiere a polipéptidos y proteínas.

Tal como se utiliza en esta memoria, "agente farmacéutico" significa una sustancia que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un oligonucleótido antisentido fijado como objetivo a apo(a) es un agente farmacéutico.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, "composición farmacéutica" o "composición" significa una mezcla de sustancias adecuadas para administrar a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes activos y un soporte farmacéutico, p. ej., una solución acuosa estéril.

60 Tal como se utiliza en esta memoria, "derivado farmacéuticamente aceptable" abarca derivados de los compuestos descritos en esta memoria, tales como solvatos, hidratos, ésteres, profármacos, polimorfos, isómeros, variantes marcadas isotópicamente, sales farmacéuticamente aceptables y otros derivados conocidos en la técnica.

65 Tal como se utiliza en esta memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, es decir, sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto precursor y no imparten efectos toxicológicos no deseados al mismo. La expresión "sal

- farmacéuticamente aceptable" o "sal" incluye una sal preparada a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. "Sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en esta memoria pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables, véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania 2002). Las sales de sodio de oligonucleótidos antisentido son útiles y están bien aceptadas para la administración terapéutica a seres humanos. Por consiguiente, en una realización, los compuestos descritos en esta memoria están en forma de sal de sodio.
- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, "parte" significa un número definido de nucleobases contiguas (es decir, enlazadas) de un ácido nucleico. En determinadas realizaciones, una parte es un número definido de nucleobases contiguas de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, una parte es un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido.
- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, "prevenir" o "preveniendo" se refiere a retrasar o prevenir el brote o el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección durante un período de tiempo desde minutos hasta indefinidamente. Prevenir también significa reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección.
- 15 Tal como se utiliza en esta memoria, "aumentar" significa incrementar en cantidad. Por ejemplo, aumentar los niveles de HDL en plasma significa incrementar la cantidad de HDL en el plasma.
- 20 Tal como se utiliza en esta memoria, "reducir" significa disminuir en menor medida, tamaño, cantidad o número. Por ejemplo, reducir los niveles de triglicéridos en el plasma significa disminuir la cantidad de triglicéridos en el plasma.
- 25 Tal como se utiliza en esta memoria, "región" o "región diana" se define como una parte del ácido nucleico diana que tiene al menos una estructura, función o característica identificable. Por ejemplo, una región diana puede abarcar una 3' UTR, una 5' UTR, un exón, un intrón, una unión exón/intrón, una región codificante, una región de inicio de la traducción, una región de terminación de la traducción u otra región definida del ácido nucleico. Las regiones definidas estructuralmente para apo(a) pueden obtenerse mediante el número de acceso de bases de datos de secuencias tales como NCBI. En determinadas realizaciones, una región diana puede abarcar la secuencia desde un sitio diana 5' de un segmento diana dentro de la región diana hasta un sitio objetivo 3' de otro segmento diana dentro de la región diana.
- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, "segundo agente" o "segundo agente terapéutico" significa un agente que puede utilizarse en combinación con un "primer agente". Un segundo agente terapéutico puede incluir, pero no se limita a oligonucleótidos antisentido que fijan como objetivo apo(a) o apoB. Un segundo agente también puede incluir anticuerpos anti-apo(a), inhibidores del péptido apo(a), agentes reductores del colesterol, agentes hipolipemiantes, agentes reductores de glucosa y agentes antiinflamatorios.
- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, "segmentos" se definen como sub-porciones más pequeñas de regiones dentro de un ácido nucleico. Por ejemplo, un "segmento diana" significa la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico diana al cual fijan como objetivo uno o más compuestos antisentido. "Sitio diana 5' " se refiere al nucleótido más en 5' de un segmento diana. "Sitio diana 3' " se refiere al nucleótido más en 3' de un segmento diana. Alternativamente, un "sitio de inicio" puede referirse al nucleótido más en 5' de un segmento diana y un "sitio de parada" se refiere al nucleótido más en 3' de un segmento diana. Un segmento diana también puede comenzar en el "sitio de inicio" de una secuencia y terminar en el "sitio de parada" de otra secuencia.
- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, "estatina" significa un agente que inhibe la actividad de la HMG-CoA reductasa.
- 45 Tal como se utiliza en esta memoria, "administración subcutánea" significa administración justo debajo de la piel.
- 50 Tal como se utiliza en esta memoria, "sujeto" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.
- 55 Tal como se utiliza en esta memoria, "síntoma de enfermedad o trastorno cardiovascular" significa un fenómeno que surge de y acompaña a la enfermedad o trastorno cardiovascular y sirve como una indicación del mismo.. Por ejemplo, angina de pecho; dolor en el pecho; dificultad para respirar; palpitaciones debilidad; mareo; náusea; transpiración; taquicardia; bradicardia; arritmia; fibrilación auricular; hinchazón en las extremidades inferiores; cianosis; fatiga; desmayo; entumecimiento de la cara; entumecimiento de las extremidades; claudicación o calambres musculares; hinchazón del abdomen; o fiebre son síntomas de enfermedad o trastorno cardiovascular.
- 60 Tal como se utiliza en esta memoria, "fijar como objetivo" o "fijado como objetivo" significa el proceso de diseño y selección de un compuesto antisentido que se hibridará específicamente con un ácido nucleico diana e inducirá un efecto deseado.

Tal como se utiliza en esta memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "cambio de estilo de vida terapéutico" significa cambios en la dieta y el estilo de vida destinados a reducir la masa de grasa/el tejido adiposo y/o el colesterol. Un cambio de este tipo puede reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca y puede incluir recomendaciones para la ingesta dietética de calorías diarias totales, grasas totales, grasas saturadas, grasas poliinsaturadas, grasas monoinsaturadas, hidratos de carbono, proteínas, colesterol, fibra insoluble, así como recomendaciones de actividad física.

Tal como se utiliza en esta memoria, "tratar" o "tratando" se refiere a la administración de un compuesto descrito en esta memoria para efectuar una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección.

Tal como se utiliza en esta memoria, "triglicérido" o "TG" significa un lípido o grasa neutra que consiste en glicerol combinado con tres moléculas de ácido graso.

Tal como se utiliza en esta memoria, "diabetes tipo 2" (también conocida como "diabetes mellitus tipo 2", "diabetes mellitus, tipo 2", "diabetes no insulino dependiente", "NIDDM", "diabetes relacionada con la obesidad" o "diabetes de inicio en el adulto") es un trastorno metabólico que se caracteriza principalmente por resistencia a la insulina, deficiencia relativa de insulina e hiperglucemia.

Determinadas Realizaciones de la Divulgación

En determinadas realizaciones, un compuesto comprende un ARNip o un oligonucleótido antisentido fijado como objetivo a la apolipoproteína(a) (apo(a)) conocido en la técnica y un grupo de conjugado descrito en esta memoria. Ejemplos de oligonucleótidos antisentido fijados como objetivo a apo(a), adecuados para la conjugación, incluyen, pero no se limitan a los descritos en los documentos WO 2013/177468; US 8.673.632; US 7.259.150; y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° US 2004/0242516. En determinadas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NOs 12-130, 133, 134 descritas en el documento WO 2013/177468 y un grupo de conjugado descrito en esta memoria. En determinadas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NOs 11-45 y 85-96 descritas en el documento US 8.673.632 y un grupo de conjugado descrito en esta memoria. En determinadas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NOs 11-45 descritas en el documento US 7.259.150 y un grupo de conjugado descrito en esta memoria. En determinadas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido antisentido que tiene una secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NOs 7-41 descritas en la Publicación de la Solicitud de Patente N° US 2004/0242516 y un grupo de conjugado descrito en esta memoria.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan compuestos y métodos para disminuir la expresión de ARNm de apo(a) y proteínas. En determinadas realizaciones, el compuesto es un inhibidor específico para apo(a) para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada a apo(a). En determinadas realizaciones, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a). En determinadas realizaciones, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan compuestos y métodos para disminuir los niveles de Lp(a). En determinadas realizaciones, el compuesto es un inhibidor específico para apo(a) para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada a Lp(a). En determinadas realizaciones, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a). En determinadas realizaciones, el compuesto es un oligonucleótido antisentido que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado con el grupo de conjugado consiste en 15 a 30, 18 a 24, 19 a 22, 13 a 25, 14 a 25, 15 a 25 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado con el grupo de conjugado comprende al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29 o 30 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado con el grupo de conjugado consiste en 20 nucleósidos enlazados.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas, complementarias a una parte de igual longitud de cualquiera de SEQ ID Nos: 1-4.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo un segmento de apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas, complementarias a una parte de igual longitud de cualquiera de cualquiera de los segmentos diana mostrados en, por ejemplo, los Ejemplos 114 y 117. En las tablas, el "Sitio de Inicio" se refiere al nucleótido más 5' de un segmento diana y "Sitio de Parada" se refiere al nucleótido más 3' de un segmento diana. Un segmento diana puede abarcar desde el sitio de inicio hasta el sitio de parada de cada una de las secuencias enumeradas en las tablas. Alternativamente, el segmento diana puede variar desde el sitio de inicio de una secuencia y terminar en el sitio de parada de otra secuencia. Por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 125, un segmento diana puede oscilar entre 3901-3920, el sitio de inicio al sitio de parada de SEQ ID NO: 58. En otro ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 125, un segmento diana puede oscilar entre 3900 -3923, el sitio de inicio de SEQ ID NO: 57 al sitio de parada de SEQ ID NO: 61.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o 100% complementaria a cualquiera de SEQ ID NOs: 1-4. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o 100% complementaria a cualquiera de los segmentos diana mostrados, por ejemplo, en los Ejemplos 114 y 117.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y comprende una secuencia de nucleobases que comprende una parte de al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, o 20 nucleobases contiguas complementarias a una parte de nucleobases 3901 a 3920 de igual longitud de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 80% complementaria a SEQ ID NO: 1.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y comprende una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29 o 30 nucleobases contiguas complementarias a una parte de nucleobases 3900 a 3923 de igual longitud de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleobase del oligonucleótido modificado es al menos 80% complementaria a SEQ ID NO: 1.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 12-130.133, 134. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de una cualquiera de las secuencias de nucleobase de SEQ ID NOs: 12-130, 133, 134. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en una cualquiera de SEQ ID NOs: 12-130, 133, 134 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 12-20, 22-33, 35-44, 47-50, 51, 53, 57-62, 65-66, 68, 70-79, 81, 85-86, 89-90, 92-94, 97, 105-110, 103-104, 133-134. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 12-20, 22-33, 35-44, 47-50, 51, 53, 57-62, 65-66, 68, 70-79, 81, 85-86, 89-90, 92-94, 97, 105-110, 103-104, 133-134 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 12-19, 26-30, 32, 35, 38-44, 46-47, 50, 57-58, 61, 64-66, 68, 72-74, 76-77, 92-94, 103-110. En determinadas realizaciones,

el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 12-19, 26-30, 32, 35, 38-44, 46-47, 50, 57-58, 61, 64-66, 68, 72-74, 76-77, 92-94, 103-110 y un grupo conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 111, 114 -121, 123-129. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 111, 114-121, 123-129 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 17, 18, 26-28, 39, 71, 106-107. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 17, 18, 26-28, 39, 71, 106-107 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 26-29, 39-40, 82. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 26-29, 39-40, 82 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 16-18. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 14, 16-18 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 26-27, 107. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 26-27, 107 y un grupo de conjugado.

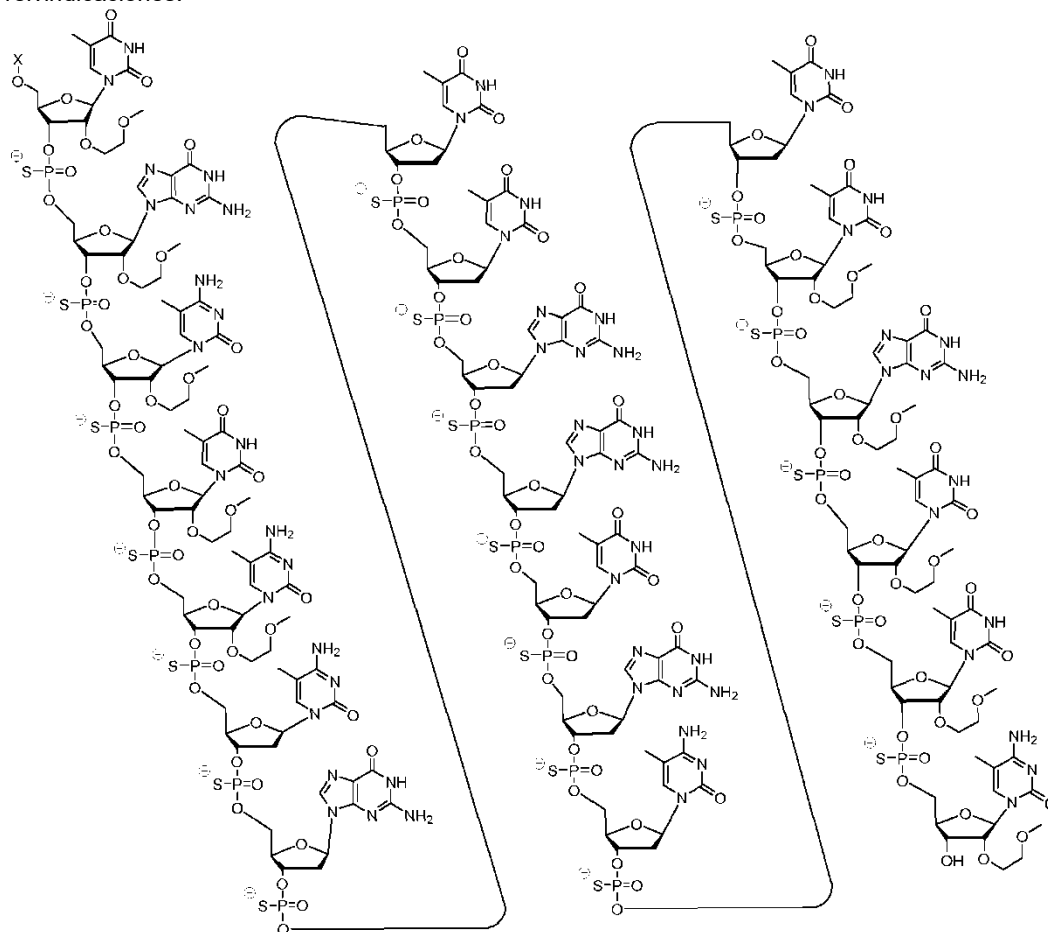
Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 28-29, 39-40, 47. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: : 28-29, 39-40, 47 y un grupo de conjugado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 28, 93, 104, 134. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 28, 93, 104, 134 y un grupo de conjugado.

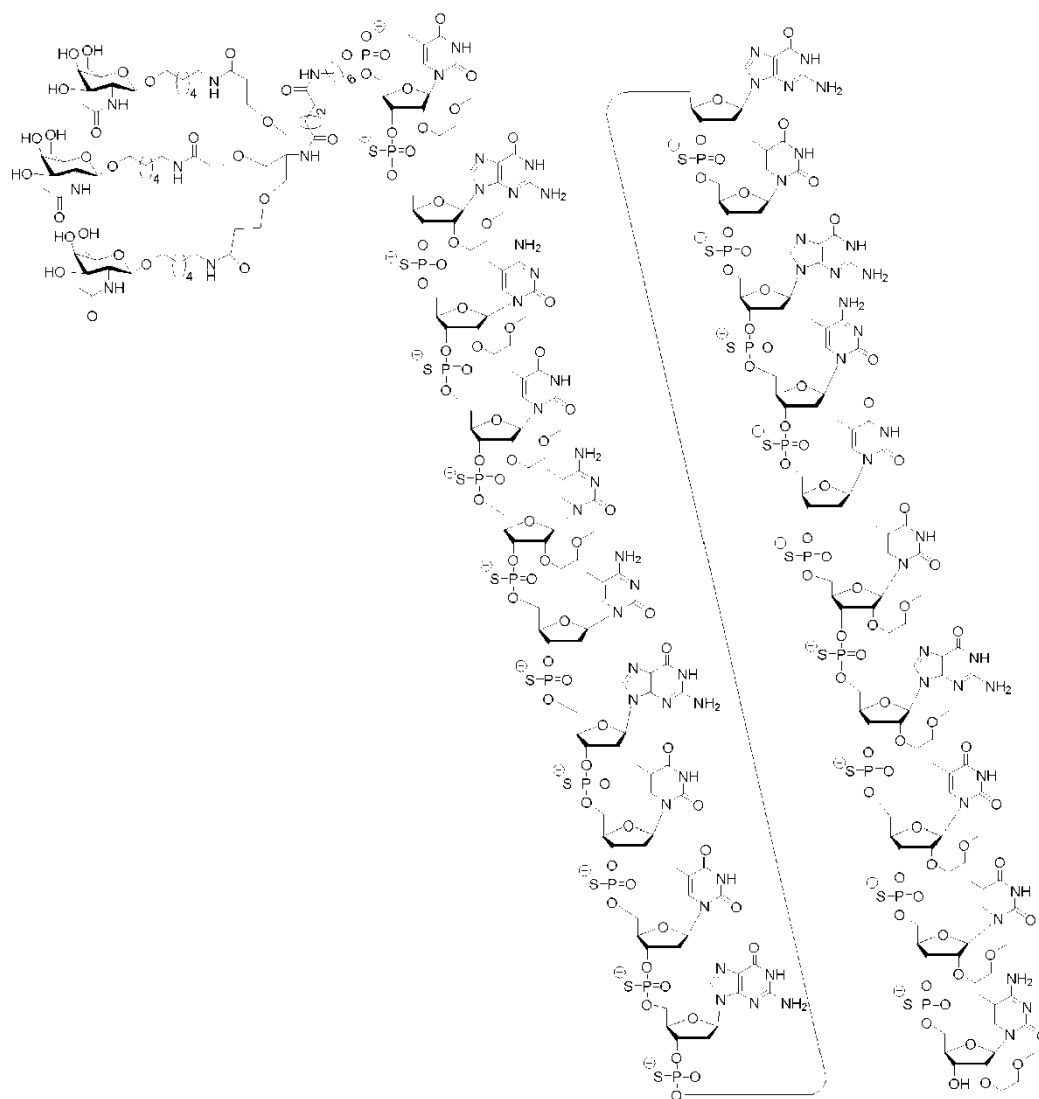
Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o 20 nucleobases contiguas de cualquiera de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado con el grupo de conjugado tiene una secuencia de

nucleobases que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58. En determinadas realizaciones, el compuesto consiste en SEQ ID NO: 58 y un grupo de conjugado.

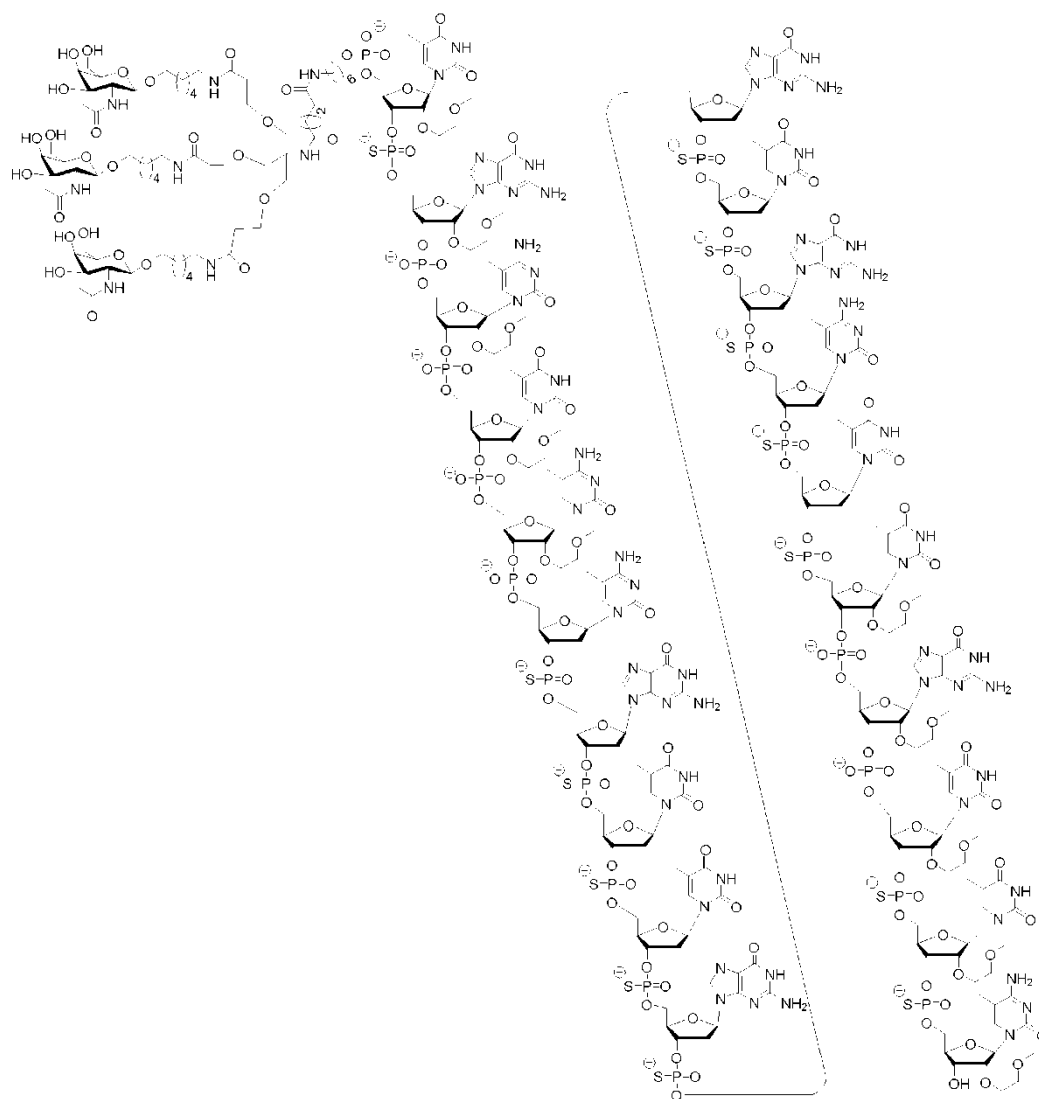
- 5 En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido ISIS 494372 modificado con un 5'-X, en donde X es un grupo de conjugado que comprende GalNAc tal como se define en las reivindicaciones. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido ISIS 494372 modificado con un 5'-X, en donde X es un grupo de conjugado que comprende GalNAc tal como se define en las reivindicaciones.



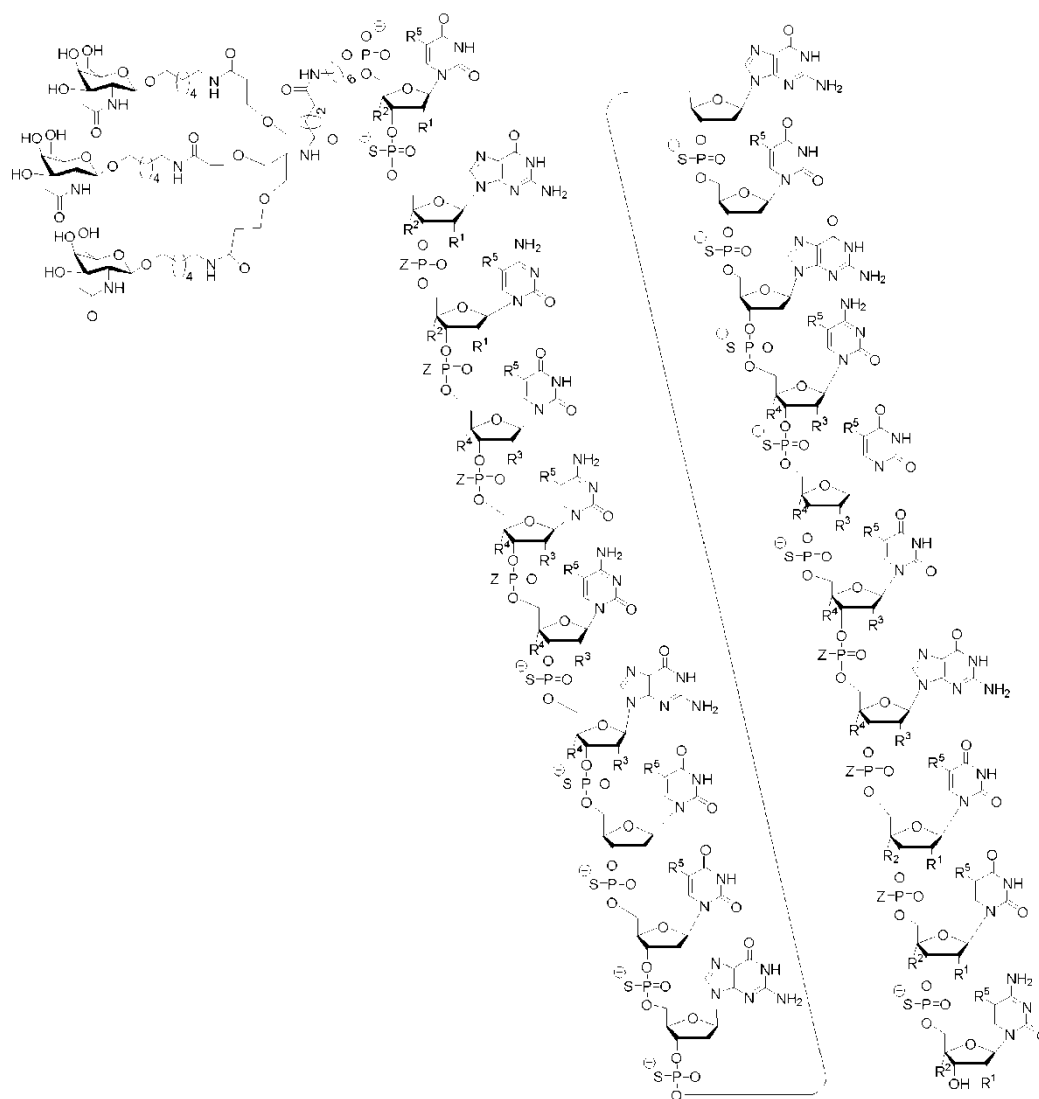
- 10 En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681251. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681251.
- 15



En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en el oligonucleótido modificado conjugado ISIS 681257.



- 5 En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se puede representar mediante la siguiente estructura. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido comprende un oligonucleótido modificado con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58 con una 5'-GalNAc, tal como se define en las reivindicaciones, con variabilidad en las modificaciones de azúcar de las alas. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido consiste en un oligonucleótido modificado con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58 con una 5'-GalNAc, tal como se define en las reivindicaciones, con variabilidad en las modificaciones de azúcar de las alas.



En donde R^1 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) y R^2 es H; o R^1 y R^2 juntos forman un puente, en donde R^1 es $-\text{O}-$ y R^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y R^1 y R^2 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 y para cada uno de los pares de R^3 y R^4 en el mismo anillo, independientemente para cada uno de los anillos: R^3 se selecciona de H y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R^4 es H; o R^3 y R^4 juntos forman un puente, en donde R^3 es $-\text{O}-$, y R^4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^3 y R^4 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 y R^5 se selecciona de H y $-\text{CH}_3$;
 y Z se selecciona de S^- y O^- .

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado es de cadena sencilla.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde al menos un enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico modificado. En determinadas realizaciones, el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas realizaciones, al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 enlaces internucleosídicos de dicho oligonucleótido modificado son enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, cada uno de los enlaces internucleosídicos es un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 enlaces internucleosídicos fosfodiéster. En determinadas

realizaciones, cada uno de los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido modificado se selecciona de un enlace internucleosídico fosfodiéster y un enlace internucleosídico fosforotioato.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde al menos un nucleósido comprende una nucleobase modificada. En determinadas realizaciones, la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos un azúcar modificado. En determinadas realizaciones, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico. En determinadas realizaciones, el azúcar modificado comprende un 2'-O-metoxietilo, un etilo restringido, un 3' fluoro-HNA o un puente 4'- (CH₂)_n-O-2', en donde n es 1 o 2.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 12 a 30 nucleósidos enlazados y comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en nucleósidos enlazados; y en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3' y en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar modificado.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3', en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace fosforotioato y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de SEQ ID Nos: 12-130, 133, 134, en donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3', en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace fosforotioato y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

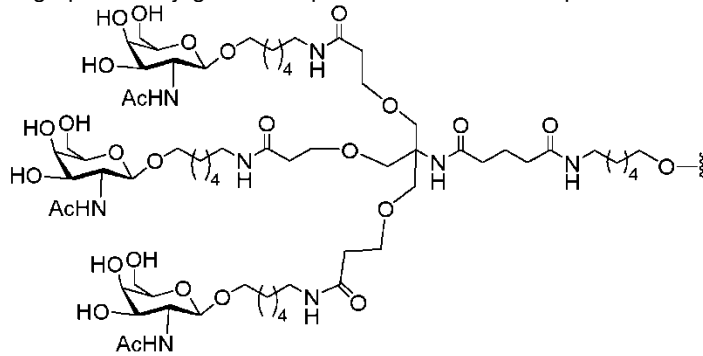
Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 8 nucleobases contiguas de SEQ ID NO: 58, en donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3', en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace fosforotioato y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados con la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58, en donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados; (b) un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; (c) un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados; y en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3', en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace fosforotioato y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado está enlazado al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado. En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado está enlazado al oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

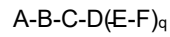
El grupo de conjugado de la presente invención comprende tres ligandos, en donde cada uno de los ligandos es N-acetil galactosamina.

El grupo de conjugado de la presente invención comprende:



- 5 El grupo de conjugado está fijado covalentemente al oligonucleótido modificado.

El compuesto se puede representar mediante la fórmula:



10

en donde:

A es el oligonucleótido modificado;

B es el resto escindible;

C es el enlazador conjugado;

15

D es el grupo ramificado;

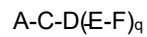
cada uno de los E es una fijación;

cada uno de los F es un ligando; y

q es un número entero entre 1 y 5.

20

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



25

en donde:

A es el oligonucleótido modificado;

C es el enlazador conjugado;

D es el grupo ramificado;

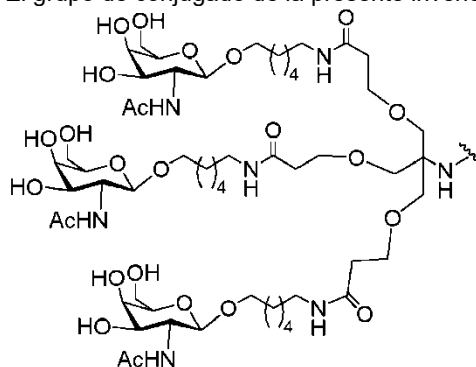
cada uno de los E es una fijación;

30

cada uno de los F es un ligando; y

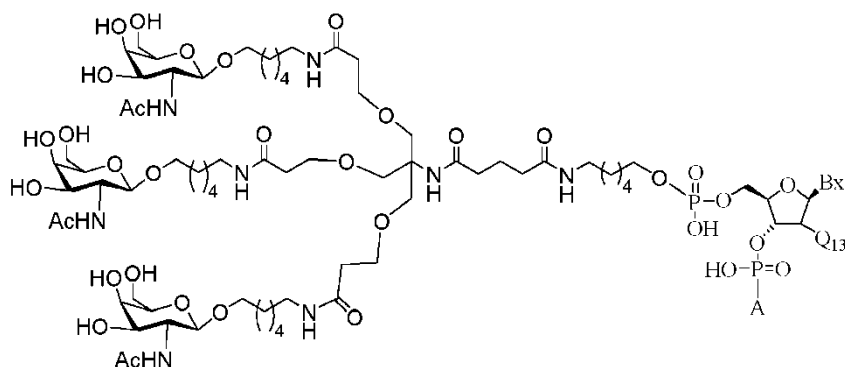
q es un número entero entre 1 y 5.

El grupo de conjugado de la presente invención comprende un resto que fija como objetivo células, que comprende:



35

En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado comprende:



en donde Q13 es H u $O(CH_2)_2-OCH_3$;

A es el oligonucleótido modificado; y

Bx es un resto de base heterocíclico.

En determinadas realizaciones, Bx se selecciona de entre adenina, guanina, timina, uracilo o citosina o 5-metil citosina. En determinadas realizaciones, Bx es adenina. En determinadas realizaciones, Bx es timina. En determinadas realizaciones, Q13 es $O(CH_2)_2-OCH_3$. En determinadas realizaciones, Q13 es H.

En determinadas realizaciones, el compuesto está en forma de sal. En realizaciones adicionales, el compuesto comprende, además, un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el compuesto comprende un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado, o una sal del mismo, y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan una composición que comprende un compuesto antisentido conjugado tal como se describe en esta memoria, en donde el nivel de viscosidad del compuesto es inferior a 40 centipoise (cP). En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados tal como se describen en esta memoria son eficaces en virtud de tener una viscosidad de menos de 40 cP, menos de 35 cP, menos de 30 cP, menos de 25 cP, menos de 20 cP o menos de 15 cP cuando se mide por los parámetros tal como se describe en el Ejemplo 125.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos que comprenden administrar a un animal un compuesto o composición antisentido conjugado descrito en esta memoria. En determinadas realizaciones, la administración del compuesto antisentido conjugado previene, trata, mejora o ralentiza la progresión de una enfermedad cardiovascular, metabólica y/o inflamatoria.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para uso en terapia para tratar una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la apo(a). Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para uso en terapia para tratar una enfermedad, trastorno o afección relacionada con Lp(a). En determinadas realizaciones, los niveles de apo(a) y o Lp(a) son elevados en un animal. En determinadas realizaciones, la composición es un compuesto que comprende un inhibidor específico para apo(a). En determinadas realizaciones, el inhibidor específico de apo (a) es un ácido nucleico. En determinadas realizaciones, el ácido nucleico es un compuesto antisentido. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a). En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido modificado que fija como objetivo apo(a) y un grupo de conjugado. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido modificado que fija como objetivo apo(a) con el grupo de conjugado se utiliza para tratar, prevenir, ralentizar la progresión, mejorar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular y/o metabólica. En determinadas realizaciones, las composiciones y los métodos para la terapia incluyen administrar un inhibidor específico para la apo(a) a un individuo que lo necesite.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para reducir los niveles de apo(a). Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan compuestos y métodos para reducir los niveles de Lp(a). En determinadas realizaciones, la reducción de los niveles de apo(a) en un tejido, órgano o sujeto mejora la relación de LDL a HDL o la relación de TG a HDL. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para reducir la expresión de ARNm de apo(a) o proteína en un animal, que comprenden administrar al animal un compuesto o una composición antisentido conjugada descrita en esta memoria para reducir la expresión de ARNm de apo(a) o proteína en el animal. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para reducir los niveles de Lp(a) en un animal, que comprenden administrar al animal un compuesto antisentido conjugado o una composición descrito en esta memoria para reducir la expresión de ARNm de apo(a) o proteína en el animal.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la progresión y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la apo(a) en un sujeto que lo necesite. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la progresión y/o mejorar enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la Lp(a) en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, dichas enfermedades, trastornos y afecciones incluyen enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorios, cardiovasculares y/o metabólicos. Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a estenosis aórtica, aneurisma (p. ej., aneurisma aórtico abdominal), angina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cardíaca coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (p. ej., enfermedad arterial periférica, enfermedad oclusiva de la arteria periférica), oclusión vascular retiniana o apoplejía. Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas de este tipo incluyen, pero no se limitan a hiperglucemia, prediabetes, diabetes (tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética. Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a estenosis aórtica, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), enfermedad de Alzheimer y enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas. Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas incluyen, pero no se limitan a apoplejía, trombosis (p. ej., tromboembolismo venoso), infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan composiciones y métodos para prevenir, tratar, retrasar, ralentizar la progresión y/o mejorar la estenosis aórtica.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un método para reducir al menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. En determinadas realizaciones, los síntomas incluyen, pero no se limitan a angina, dolor de pecho, dificultad para respirar, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón en las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un método para reducir al menos un síntoma de estenosis aórtica.

En determinadas realizaciones, la modulación de la expresión de apo(a) o Lp(a) se produce en una célula, tejido u órgano. En determinadas realizaciones, las modulaciones se producen en una célula, tejido u órgano de un animal. En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción en el nivel de ARNm de apo(a). En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción en el nivel de proteína apo(a). En determinadas realizaciones, se reducen tanto los niveles de ARNm de apo(a) como de proteína apo(a). En determinadas realizaciones, la modulación es una reducción del nivel de Lp(a). Una reducción de este tipo puede producirse de una manera dependiente del tiempo o dependiente de la dosis.

En determinadas realizaciones, el sujeto o animal es un ser humano.

En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado se administra por vía parenteral. En realizaciones adicionales, la administración parenteral es subcutánea.

En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado o la composición se co-administra con un segundo agente o terapia. En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado o la composición y el segundo agente se administran de forma concomitante.

En determinadas realizaciones, el segundo agente es un agente reductor de glucosa. En determinadas realizaciones, el segundo agente es un agente reductor de LDL, TG o colesterol. En determinadas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-inflamatorio. En determinadas realizaciones, el segundo agente es un fármaco para la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el segundo agente puede ser, pero no se limita a un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE, p. ej., aspirina), niacina (p. ej., Niaspan), ácido nicotínico, un inhibidor de apoB (p. ej., Mipomersen), un inhibidor de la CETP (p. ej., Anacetrapib), un inhibidor de apo(a), un análogo de la hormona tiroidea (p. ej., Eprotirome), un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (p. ej., una estatina), un fibrato (p. ej., Gemfibrozil) y un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (p. ej., Lomitapide). La terapia puede ser, pero no se limita a aféresis de Lp(a). Los agentes o las terapias pueden co-administrarse o administrarse de forma concomitante. Los agentes o las terapias pueden administrarse secuencial o posteriormente.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a apo(a) para disminuir los niveles de apo(a) en un animal. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a apo(a) para disminuir los niveles de Lp(a) en un animal. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de compuestos antisentido conjugados fijados como objetivo a apo(a) para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociado con apo(a). Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de compuestos antisentido conjugados fijados como objetivo a apo(a) para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociada con Lp(a).

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a apo(a) en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de apo(a) en un animal. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a apo(a) en la preparación de un medicamento para disminuir los niveles de Lp(a) en un animal.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociado con apo(a). Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o afección asociada con Lp(a).

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan el uso de un compuesto antisentido conjugado tal como se describe en esta memoria en la fabricación de un medicamento para tratar, mejorar, retrasar o prevenir una o más de una enfermedad relacionada con apo(a) y/o Lp(a).

Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un kit para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección tal como se describe en esta memoria, en donde el kit comprende: (i) un inhibidor específico para apo(a) tal como se describe en esta memoria; y, opcionalmente, (ii) un segundo agente o terapia como se describe en esta memoria.

Un kit puede incluir, además, instrucciones para usar el kit para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección tal como se describe en esta memoria mediante terapia de combinación como se describe en esta memoria.

B. Determinados Compuestos

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido conjugados que comprenden oligonucleótidos antisentido y un conjugado.

a. Determinados Oligonucleótidos Antisentido

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona oligonucleótidos antisentido. Dichos oligonucleótidos antisentido comprenden nucleósidos enlazados, comprendiendo cada uno de los nucleósidos un resto azúcar y una nucleobase. La estructura de oligonucleótidos antisentido de este tipo puede considerarse en términos de características químicas (p. ej., modificaciones y patrones de modificaciones) y secuencia de nucleobase (p. ej., secuencia de oligonucleótidos antisentido, identidad y secuencia del ácido nucleico diana).

i. Determinadas Características Químicas

El oligonucleótido antisentido comprende una o más modificaciones. En determinadas realizaciones de este tipo, los oligonucleótidos antisentido comprenden uno o más nucleósidos modificados y/o enlaces internucleosídicos modificados. En determinadas realizaciones, los nucleósidos modificados comprenden un resto azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

1. Determinados Restos Azúcar

En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un resto azúcar modificado. Compuestos de este tipo que comprenden uno o más nucleósidos modificados con azúcar pueden tener propiedades deseables, tales como estabilidad de nucleasa potenciada o afinidad de unión incrementada con un ácido nucleico diana en relación con un oligonucleótido que comprende solo nucleósidos que comprenden restos azúcar que se producen de forma natural. En determinadas realizaciones, restos azúcar modificados son restos azúcar sustituidos. En determinadas realizaciones, restos azúcar modificados son sustitutos de azúcar. Sustitutos de azúcar de este tipo pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de restos azúcar sustituidos.

En determinadas realizaciones, los restos azúcar modificados son restos azúcar sustituidos que comprenden uno o más sustituyentes de azúcar que no forman puentes, incluyendo, pero no limitados a sustituyentes en las posiciones 2' y/o 5'. Ejemplos de sustituyentes de azúcar adecuados para la posición 2' incluyen, pero no se limitan a: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metilo"), y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En determinadas realizaciones, los sustituyentes de azúcar en la posición 2' se selecciona de alilo, amino, azido, tio, O-alilo O-alquilo C₁-C₁₀, O-alquilo C₁-C₁₀ sustituido; OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn) y O-CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn), en que cada uno de los Rm y Rn es, independientemente, H o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Ejemplos de sustituyentes azúcar en la posición 5' incluyen, pero no se limitan a: 5'-metilo (R o S); 5'-vinilo y 5'-metoxi. En determinadas realizaciones, los azúcares sustituidos comprenden más de un sustituyente de azúcar no puenteante, por ejemplo, restos azúcar 2'-F-5'-metilo (véase, p. ej., la Solicitud Internacional PCT WO 2008/101157, para restos azúcar 5', 2' -bis-sustituidos y nucleósidos adicionales).

A nucleósidos que comprenden restos azúcar 2'-sustituídos se les alude como nucleósidos 2'-sustituídos. En determinadas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituído comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O, S o N(R_m)-alquilo; O, S o N(R_m)-alqueno; O, S o N(R_m)-alquino; O-alquilenil-O-alquilo, alquino, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n) u O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), en que cada uno de los R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. Estos grupos 2'-sustituyentes pueden estar sustituidos 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 determinadas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituído 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-sustituída (O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n), en que cada uno de R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector amino o alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituído comprende un resto azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, OCF₃, O-CH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-ON(CH₃)₂, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ y O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃.

En determinadas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituído comprende un resto azúcar que comprende un grupo 2'-sustituyente seleccionado de F, O-CH₃ y OCH₂CH₂OCH₃.

Determinados restos azúcar modificados comprenden un sustituyente de azúcar puente que forma un segundo anillo que da como resultado un resto azúcar bicíclico. En determinadas realizaciones de este tipo, el resto azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. Ejemplos de sustituyentes azúcar 4' a 2' de este tipo incluyen, pero no se limitan a: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_aR_b)-N(R)-O- o -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 (véase, p. ej., Patente de EE.UU. 7.399.845, expedida el 15 de julio de, 2008); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos del mismo, (véase, p. ej., documento WO2009/006478, publicado el 8 de enero de 2009); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos del mismo (véase, p. ej., documento WO2008/150729, publicado el 11 de diciembre de 2008); 4'-CH₂-ON(CH₃)-2' (véase, p. ej., documento US2004/0171570, publicado el 2 de septiembre de 2004); 4'-CH₂-O-N(R)-2' y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada uno de los R es, independientemente, H, un grupo protector amino o alquilo C₁-C₁₂; 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde R es H, alquilo C₁-C₁₂ o un grupo protector (véase Patente de EE.UU. 7.427.672, expedida el 23 de septiembre de 2008); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (véase, p. ej., Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); y 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos del mismo (véase Solicitud Internacional PCT publicada WO 2008/154401, publicada el 8 de diciembre de 2008).

En determinadas realizaciones, puentes 4' a 2' de este tipo comprenden independientemente de 1 a 4 grupos con enlaces 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- y -N(R_a)-;

en donde:

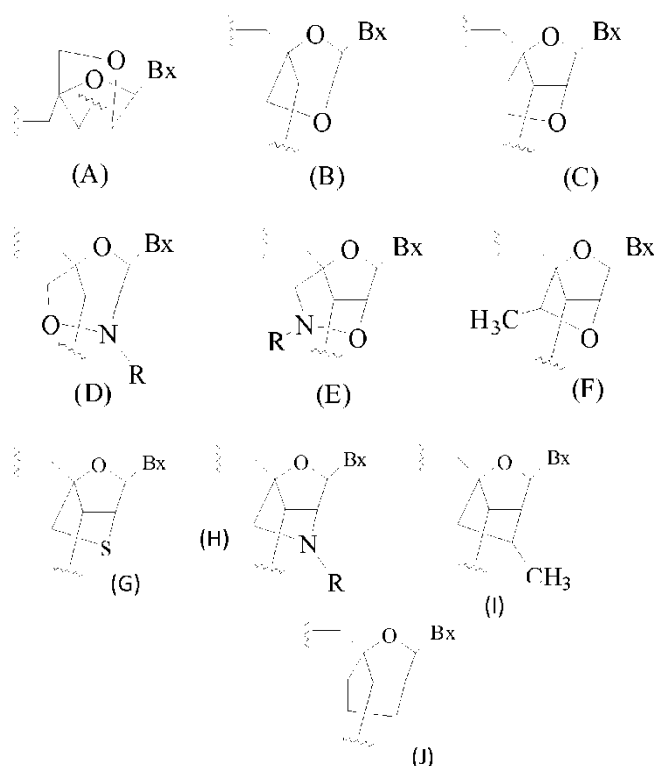
x es 0, 1 o 2;

n es 1, 2, 3 o 4;

cada uno de los R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁) o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y

cada uno de J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido o un grupo protector.

A los nucleósidos que comprenden restos azúcar bicíclicos se les alude como nucleósidos bicíclicos o BNAs. Los nucleósidos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a (A) α-L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') BNA, (B) β-D-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') BNA (al que también se alude como ácido nucleico bloqueado o LNA), (C) etilenoxi (4'-(CH₂)₂-O-2') BNA, (D) aminooxi (4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA, (E) oxiamino (4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA, (F) metil(metilenoxi) (4'-CH(CH₃)-O-2') BNA (al que también se alude como etilo restringido o cEt), (G) metilendio (4'-CH₂-S-2') BNA, (H) metilen-amino (4'-CH₂-N(R)-2') BNA, (I) metilo carbocíclico (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') BNA y (J) propileno carbocíclico (4'-(CH₂)₃-2') BNA tal como se representa más abajo



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

Se conocen en la técnica restos azúcar bicíclicos 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. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. 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. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; Patentes de EE.UU. N^os 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; documentos WO 2004/106356, WO 1994/14226, WO 2005/021570 y WO 2007/134181; Publicaciones de Patente de EE.UU. N^os US2004/0171570, US2007/0287831 y US2008/0039618; Patentes de EE.UU. N^os 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 Publicaciones Internacionales PCT N^os WO/2008/150729, WO/2008/154401 y WO/2009/006478.

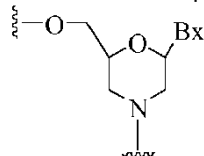
En determinadas realizaciones, los restos azúcar bicíclicos y los nucleósidos que incorporan dichos restos azúcar bicíclicos se definen adicionalmente por configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido que comprende un puente 4'-2' metilen-oxi, puede estar en la configuración α -L o en la configuración β -D. Anteriormente, nucleósidos bicíclicos α -L-metilenoxi (4'-CH₂-O-2') se han incorporado en oligonucleótidos antisentido que mostraban actividad antisentido (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

En determinadas realizaciones, los restos azúcar sustituidos comprenden uno o más sustituyentes de azúcar no puenteantes y uno o más sustituyentes de azúcar puenteantes (p. ej., azúcares 5'-sustituidos) y azúcares 4'-2' puenteados) (véase la Publicación Internacional PCT WO 2007/134181), publicado el 22/11/07, en donde LNA está sustituido con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo).

En determinadas realizaciones, restos azúcar modificados son sustitutos de azúcar. En determinadas realizaciones de este tipo, el átomo de oxígeno del azúcar que se produce de forma natural está sustituido, p. ej., con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En determinadas realizaciones de este tipo, dicho resto azúcar modificado también comprende sustituyentes puenteantes y/o no puenteantes tal como se describió arriba. Por ejemplo, determinados sustitutos de azúcar comprenden un átomo de azufre 4' y una sustitución en la posición 2' (véase, p. ej., la Solicitud de Patente de EE.UU. 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' (véase, p. ej., Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443 y Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740).

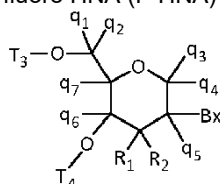
En determinadas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos distintos de 5 átomos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un morfolino. Compuestos morfolino y su uso en compuestos oligoméricos se han reseñado en numerosas patentes y artículos publicados (véase, por ejemplo: Braasch

et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510; y Patentes de EE.UU. 5.698.685; 5.166.315; 5.185.444 y 5.034.506). Tal como se utiliza aquí, el término "morfolino" significa un sustituto del azúcar que tiene la siguiente estructura:



En determinadas realizaciones, los morfolinos pueden modificarse, por ejemplo, añadiendo o alterando diversos grupos sustituyentes de la estructura morfolino anterior. A sustitutos de azúcar de este tipo se les alude en esta memoria como "morfolinos modificados".

Para otro ejemplo, en determinadas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano de seis miembros. Tetrahidropiranos de este tipo pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, pero no se limitan a ácido nucleico hexitol (HNA), ácido nucleico anitol (ANA), ácido nucleico manitol (MNA) (véase Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. (2002) 10 : 841-854), fluoro HNA (F-HNA) y aquellos compuestos que tienen la Fórmula VI:



VI

en donde independientemente para cada uno de dicho al menos un análogo de nucleósido de tetrahidropirano de Fórmula VI:

Bx es un resto de nucleobase;

T₃ y T₄ son, cada uno independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que enlaza el análogo de nucleósido de tetrahidropirano al compuesto antisentido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace internucleosídico que enlaza el análogo nucleosídico de tetrahidropirano al compuesto antisentido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo de 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 de 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 uno de J₁, J₂ y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, se proporcionan los nucleósidos THP modificados de Fórmula VI, en donde q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son, cada uno, H. En determinadas realizaciones, al menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es distinto de H. En determinadas realizaciones a, menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo.

En determinadas realizaciones se proporcionan nucleósidos de THP de Fórmula VI, en donde uno de R₁ y R₂ es F. En determinadas realizaciones, R₁ es fluoro y R₂ es H, R₁ es metoxi y R₂ es H, y R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

También se conocen en la técnica muchos otros sistemas de anillos sustitutos de biciclo y triciclo de azúcar que pueden utilizarse para modificar nucleósidos para su incorporación en compuestos antisentido (véase, p. ej., artículo de revisión: Leumann, J. C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10, 841-854).

También se proporcionan combinaciones de modificaciones sin limitación, tales como nucleósidos 2'-F-5'-metilo sustituidos (véase la Solicitud Internacional PCT WO 2008/101157 publicada el 21/8/08 para otros nucleósidos 5', 2'-bis sustituidos descritos) y reemplazo del átomo de oxígeno del anillo de ribosilo con S y sustitución adicional en la posición 2' (véase la Solicitud de Patente de EE.UU. publicada US2005-0130923, publicada el 16 de junio de 2005) o, alternativamente, la sustitución 5' de un ácido nucleico bicíclico (véase la Solicitud Internacional PCT WO 2007/134181, publicada el 22/11/07, en donde un nucleósido bicíclico 4'-CH₂-O-2' está sustituido 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 (véase, p. ej., Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129 (26), 8362-8379).

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona oligonucleótidos que comprenden nucleósidos modificados. Esos nucleótidos modificados pueden incluir azúcares modificados, nucleobases modificadas y/o enlaces modificados. Las modificaciones específicas se seleccionan de manera que los oligonucleótidos resultantes posean características deseables. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más

nucleósidos de tipo ARN. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más nucleósidos de tipo ADN.

2. Determinadas Modificaciones de Nucleobases

En determinadas realizaciones, los nucleósidos de la presente divulgación comprenden una o más nucleobases no modificadas. En determinadas realizaciones, los nucleósidos de la presente divulgación comprenden una o más nucleobases modificadas.

En determinadas realizaciones, las nucleobases modificadas se seleccionan de: bases universales, bases hidrofóbicas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño y bases fluoradas tal como se definen en esta memoria. Pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas y purinas N-2, N-6 y O-6 sustituidas, incluyendo 2-aminopropiladenina, 5-propiniluracilo; 5-propinilcitosina; 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-propilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propinil ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$) uracilo y citosina y otros derivados alquilino de bases pirimidínicas, 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 hidrofóbicas, bases promiscuas, bases expandidas por tamaño y bases fluoradas, tal como se definen en esta memoria. Bases nucleicas modificadas adicionales incluyen pirimidinas tricíclicas, tales 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, tales como una fenoxazina citidina sustituida (p. ej., 9-(2-aminoetoxi)-H-pirimido[5,4-b][1,4]benzoxazin-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). Nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las que la base de purina o pirimidina se reemplaza por otros heterociclos, por ejemplo, 7-deaza-adenina, 7-deazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Nucleobases adicionales incluyen las descritas en la Patente estadounidense N° 3.687.808, las descritas en The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; las descritas por Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; y las descritas por Sanghvi, Y.S., Capítulo 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288.

Patentes de Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas arriba indicadas, así como otras nucleobases modificadas incluyen, sin limitación, U.S. 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.

3. Determinados Enlaces Internucleosídicos

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona oligonucleótidos que comprenden nucleósidos enlazados. En tales realizaciones, los nucleósidos pueden enlazarse entre sí utilizando cualquier enlace internucleosídico. Las dos clases principales de grupos de enlace internucleosídico se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Enlaces internucleosídicos que contienen fósforo representativos incluyen, pero no se limitan a fosfodiésteres (PO), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamido y fosforotioatos (PS). Grupos de enlace internucleosídicos representativos que no contienen fósforo incluyen, pero no se limitan a, metilenmetilimino ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$), tiodiéster ($-\text{OC}(\text{O})-\text{S}-$), tionocarbamato ($-\text{OC}(\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$), siloxano ($-\text{O}-\text{Si}(\text{H})_2-\text{O}-$); y N,N'-dimetilhidrazina ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$). Los enlaces modificados, en comparación con los enlaces fosfodiéster naturales, se pueden utilizar para alterar, típicamente incrementar, la resistencia a nucleasas del oligonucleótido. En determinadas realizaciones, los enlaces internucleosídicos que tienen un átomo quiral se pueden preparar como una mezcla racémica o como enantiómeros separados. Enlaces quirales representativos incluyen, pero no se limitan a alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces internucleosídicos que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los oligonucleótidos descritos en esta memoria contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), a o b, tal como para anómeros de azúcares, o como (D) o (L), tales como para aminoácidos, etc. Incluidos en los compuestos antisentido proporcionados en esta memoria están todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras.

Enlaces internucleosídicos neutros incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-5'$), amida-3 ($3'-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-5'$), amida-4 ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-5'$), formacetal ($3'-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$) y tioformacetal ($3'-\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$). Enlaces internucleosídicos neutros adicionales incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (Véase, por ejemplo: Carbohydrate Modifications en Antisense Research; Y.S. Sanghvi y P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580;

Capítulos 3 y 4, 40-65). Enlaces internucleosídicos neutros adicionales incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes mixtas de N, O, S y CH₂.

4. **Determinados Motivos**

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos antisentido comprenden uno o más nucleósidos modificados (p. ej., nucleósidos que comprenden un azúcar modificado y/o una nucleobase modificada) y/o uno o más enlaces internucleosídicos modificados. Al patrón de este tipo de modificaciones en un oligonucleótido se le alude en esta memoria como un motivo. En determinadas realizaciones, los motivos de azúcares, nucleobases y enlace son independientes entre sí.

a. **Determinados motivos de azúcares**

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos de restos azúcar modificados y/o restos azúcar que se producen de forma natural dispuestos a lo largo de un oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de modificación de azúcar. Motivos de este tipo pueden incluir cualquiera de las modificaciones de azúcares comentadas en esta memoria y/u otras modificaciones de azúcares conocidas.

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden o consisten en una región que tiene un motivo de azúcar gapmero, que comprende dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o "hueco". Las tres regiones de un motivo de azúcar gapmero (el ala 5', el hueco y el ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en la que al menos algunos de los restos azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de al menos algunos de los restos de azúcar de los nucleósidos del hueco. Específicamente, al menos los restos de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas que están más cerca del hueco (el nucleósido más 3' del ala 5' y el nucleósido más 5' del ala 3') difieren del resto azúcar de los nucleósidos del hueco vecinos, definiendo así el límite entre las alas y el hueco. En determinadas realizaciones, los restos azúcar dentro del hueco son iguales entre sí. En determinadas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que tienen un resto azúcar que difiere del resto azúcar de uno o más de otros nucleósidos del hueco. En determinadas realizaciones, los motivos de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gapmero de azúcar simétrico). En determinadas realizaciones, los motivos de azúcar del ala 5' difieren del motivo de azúcar del ala 3' (gapmero asimétrico de azúcar).

i. **Determinadas alas 5'**

En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 8 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 7 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 6 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 5 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 2 a 5 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 3 a 5 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 4 o 5 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 4 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 3 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 a 2 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 2 a 4 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 2 o 3 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 3 o 4 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 1 nucleósido. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 2 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 3 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 4 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 5 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero consiste en 6 nucleósidos enlazados.

En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido bicíclico. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos dos nucleósidos bicíclicos. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos tres nucleósidos bicíclicos. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos cuatro nucleósidos bicíclicos. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido de etilo restringido. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido de LNA. En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del ala 5' de un gapmero es un nucleósido bicíclico. En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del ala 5' de un gapmero es un nucleósido de etilo restringido. En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del ala 5' de un gapmero es un nucleósido de LNA.

En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido modificado no bicíclico. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido 2'-sustituido. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido de 2'-MOE. En determinadas realizaciones, el ala 5' de un gapmero comprende al menos un nucleósido 2'-OMe. En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del ala 5' de un gapmero es un nucleósido modificado no bicíclico. En determinadas

realizaciones, el hueco de un gapmero consiste en 9 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el hueco de un gapmero consiste en 10 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el hueco de un gapmero consiste en 11 nucleósidos enlazados. En determinadas realizaciones, el hueco de un gapmero consiste en 12 nucleósidos enlazados.

En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del hueco de un gapmero es un 2'-desoxinucleósido. En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, cada uno de los nucleósidos del hueco de un gapmero es un 2'-desoxinucleósido o es un nucleósido modificado que es "similar a ADN". En realizaciones de este tipo, "similar a ADN" significa que el nucleósido tiene características similares al ADN, de modo que un dúplex que comprende el gapmero y una molécula de ARN es capaz de activar la RNasa H. Por ejemplo, bajo determinadas condiciones, 2'-(ara)-F ha demostrado que apoya la activación de RNasa H y, por lo tanto, es similar a ADN. En determinadas realizaciones, uno o más nucleósidos del hueco de un gapmero no es un 2'-desoxinucleósido y no es similar a ADN. En determinadas realizaciones de este tipo, el gapmero soporta no obstante la activación de RNasa H (p. ej., en virtud del número o ubicación de los nucleósidos que no son ADN).

En determinadas realizaciones, los huecos comprenden un tramo de 2'-desoxinucleósido no modificado interrumpido por uno o más nucleósidos modificados, dando por lo tanto como resultado tres sub-regiones (dos tramos de uno o más 2'-desoxinucleósidos y un tramo de uno o más nucleósidos modificados de interrupción). En determinadas realizaciones, ningún tramo de 2'-desoxinucleósidos no modificado tiene más de 5, 6 o 7 nucleósidos. En determinadas realizaciones, estos tramos cortos se consiguen utilizando regiones de huecos cortos. En determinadas realizaciones, estos tramos cortos se consiguen interrumpiendo una región de hueco más larga.

En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más nucleósidos modificados, seleccionados de entre cEt, FHNA, LNA y 2-tio-timidina. En determinadas realizaciones, el hueco comprende un nucleósido modificado. En determinadas realizaciones, el hueco comprende un resto azúcar 5'-sustituido seleccionado entre 5'-Me y 5'-(R)-Me. En determinadas realizaciones, el hueco comprende dos nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende tres nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende cuatro nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende dos o más nucleósidos modificados, y cada uno de los nucleósidos modificados es el mismo. En determinadas realizaciones, el hueco comprende dos o más nucleósidos modificados, y cada uno de los nucleósidos modificados es diferente.

En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más enlaces modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más enlaces metilfosfonato. En determinadas realizaciones, el hueco comprende dos o más enlaces modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende uno o más enlaces modificados, y uno o más nucleósidos modificados. En determinadas realizaciones, el hueco comprende un enlace modificado y un nucleósido modificado. En determinadas realizaciones, el hueco comprende dos enlaces modificados y dos o más nucleósidos modificados.

b. Determinados Motivos de Enlace Internucleosídicos

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleosídicos modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de enlace internucleosídico modificado. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región que tiene un motivo de enlace internucleosídico alterno. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos de la presente divulgación comprenden una región de enlaces internucleosídicos modificados uniformemente. En determinadas realizaciones de este tipo, el oligonucleótido comprende una región que está enlazada uniformemente por enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido está enlazado uniformemente mediante enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, cada uno de los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido se selecciona de fosfodiéster y fosforotioato. En determinadas realizaciones, cada uno de los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido se selecciona de fosfodiéster y fosforotioato y al menos un enlace internucleosídico es fosforotioato.

En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 6 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 7 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 8 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 9 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 10 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 11 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 12 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 13 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos 14 enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 6 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al

menos un bloque de al menos 7 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 8 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 9 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 10 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende al menos un bloque de al menos 12 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En determinadas realizaciones, el al menos un bloque de este tipo está situado en el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas realizaciones de este tipo, el al menos un bloque de este tipo está situado dentro de 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 15 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 14 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 13 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 12 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 11 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 10 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 9 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 8 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 7 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 6 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido comprende menos de 5 enlaces internucleosídicos de fosforotioato.

c. Determinados Motivos de Modificación de Nucleobases

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden modificaciones químicas a nucleobases dispuestas a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de modificación de nucleobases. En determinadas realizaciones de este tipo, las modificaciones de las nucleobases se disponen en un motivo con huecos. En determinadas realizaciones, las modificaciones de las nucleobases se disponen en un motivo alternante. En determinadas realizaciones, cada una de las nucleobases está modificada. En determinadas realizaciones, ninguna de las nucleobases está químicamente modificada.

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En determinadas realizaciones de este tipo, el bloque se encuentra en el extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas realizaciones, el bloque está dentro de 3 nucleótidos del extremo 3' del oligonucleótido. En determinadas realizaciones de este tipo, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En determinadas realizaciones, el bloque está dentro de 3 nucleótidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En determinadas realizaciones, las modificaciones de las nucleobases son una función de la base natural en una posición particular de un oligonucleótido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones cada una de las purinas o cada una de las pirimidinas en un oligonucleótido está modificada. En determinadas realizaciones, cada una de las adeninas está modificada. En determinadas realizaciones, cada una de las guaninas está modificada. En determinadas realizaciones, cada una de las timinas está modificada. En determinadas realizaciones, cada una de las citosinas está modificada. En determinadas realizaciones, cada una de los uracilos está modificado.

En determinadas realizaciones, algunos, todos o ninguno de los restos citosina en un oligonucleótido son restos de 5-metil citosina. En esta memoria, 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 citosina que tienen un 5-metilo como aquellos que carecen de un 5-metilo. En determinadas realizaciones, está especificado el estado de metilación de todas o algunas nucleobases de citosina.

En determinadas realizaciones, las modificaciones químicas de las nucleobases comprenden la unión de determinados grupos conjugados a las nucleobases. En determinadas realizaciones, cada una de las purinas o cada una de las pirimidinas en un oligonucleótido puede modificarse opcionalmente para comprender un grupo de conjugado.

d. Determinadas Longitudes Globales

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona oligonucleótidos de cualquiera de una diversidad de intervalos de longitudes. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos consisten en nucleósidos enlazados de X a Y, en que X representa el menor número de nucleósidos en el intervalo e Y representa el mayor número de nucleósidos en el intervalo. En determinadas realizaciones de este tipo, 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; con la condición de que $X \leq Y$. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el oligonucleótido puede consistir en 8 a 9, 8 a 10, 8 a 11, 8 a 12, 8 a 13, 8 a 14, 8 a 15, 8 a 16, 8 a 17, 8 a 18, 8 a 19, 8 a 20, 8 a 21, 8 a 22, 8 a 23, 8 a 24, 8 a 25, 8 a 26, 8 a 27, 8 a 28, 8 a 29, 8 a 30, 9 a 10, 9 a 11, 9 a 12, 9 a 13, 9 a 14, 9 a 15, 9 a 16, 9 a 17, 9 a 18, 9 a 19, 9 a 20, 9 a 21, 9 a 22, 9 a 23, 9 a 24, 9 a 25, 9 a 26, 9 a 27, 9 a 28, 9 a 29, 9 a 30, 10 a 11, 10 a 12, 10 a 13, 10 a 14, 10 a 15, 10 a 16, 10 a 17, 10 a 18, 10 a 19,

10 a 20, 10 a 21, 10 a 22, 10 a 23, 10 a 24, 10 a 25, 10 a 26, 10 a 27, 10 a 28, 10 a 29, 10 a 30, 11 a 12, 11 a 13, 11 a 14, 11 a 15, 11 a 16, 11 a 17, 11 a 18, 11 a 19, 11 a 20, 11 a 21, 11 a 22, 11 a 23, 11 a 24, 11 a 25, 11 a 26, 11 a 27, 11 a 28, 11 a 29, 11 a 30, 12 a 13, 12 a 14, 12 a 15, 12 a 16, 12 a 17, 12 a 18, 12 a 19, 12 a 20, 12 a 21, 12 a 22, 12 a 23, 12 a 24, 12 a 25, 12 a 26, 12 a 27, 12 a 28, 12 a 29, 12 a 30, 13 a 14, 13 a 15, 13 a 16, 13 a 17, 13 a 18, 13 a 19, 13 a 20, 13 a 21, 13 a 22, 13 a 23, 13 a 24, 13 a 25, 13 a 26, 13 a 27, 13 a 28, 13 a 29, 13 a 30, 14 a 15, 14 a 16, 14 a 17, 14 a 18, 14 a 19, 14 a 20, 14 a 21, 14 a 22, 14 a 23, 14 a 24, 14 a 25, 14 a 26, 14 a 27, 14 a 28, 14 a 29, 14 a 30, 15 a 16, 15 a 17, 15 a 18, 15 a 19, 15 a 20, 15 a 21, 15 a 22, 15 a 23, 15 a 24, 15 a 25, 15 a 26, 15 a 27, 15 a 28, 15 a 29, 15 a 30, 16 a 17, 16 a 18, 16 a 19, 16 a 20, 16 a 21, 16 a 22, 16 a 23, 16 a 24, 16 a 25, 16 a 26, 16 a 27, 16 a 28, 16 a 29, 16 a 30, 17 a 18, 17 a 19, 17 a 20, 17 a 21, 17 a 22, 17 a 23, 17 a 24, 17 a 25, 17 a 26, 17 a 27, 17 a 28, 17 a 29, 17 a 30, 18 a 19, 18 a 20, 18 a 21, 18 a 22, 18 a 23, 18 a 24, 18 a 25, 18 a 26, 18 a 27, 18 a 28, 18 a 29, 18 a 30, 19 a 20, 19 a 21, 19 a 22, 19 a 23, 19 a 24, 19 a 25, 19 a 26, 19 a 27, 19 a 28, 19 a 29, 19 a 30, 20 a 21, 20 a 22, 20 a 23, 20 a 24, 20 a 25, 20 a 26, 20 a 27, 20 a 28, 20 a 29, 20 a 30, 21 a 22, 21 a 23, 21 a 24, 21 a 25, 21 a 26, 21 a 27, 21 a 28, 21 a 29, 21 a 30, 22 a 23, 22 a 24, 22 a 25, 22 a 26, 22 a 27, 22 a 28, 22 a 29, 22 a 30, 23 a 24, 23 a 25, 23 a 26, 23 a 27, 23 a 28, 23 a 29, 23 a 30, 24 a 25, 24 a 26, 24 a 27, 24 a 28, 24 a 29, 24 a 30, 25 a 26, 25 a 27, 25 a 28, 25 a 29, 25 a 30, 26 a 27, 26 a 28, 26 a 29, 26 a 30, 27 a 28, 27 a 29, 27 a 30, 28 a 29, 28 a 30 o 29 a 30 nucleósidos enlazados. En realizaciones en donde el número de nucleósidos de un oligonucleótido de un compuesto está limitado, ya sea a un intervalo o a un número específico, el compuesto puede, no obstante, 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, un oligonucleótido de este tipo puede comprender, además, por ejemplo, uno o más grupos conjugados, grupos terminales u otros sustituyentes.

Además, cuando un oligonucleótido se describe por un intervalo de longitudes global y por regiones que tienen longitudes especificadas, y en que la suma de longitudes especificadas de las regiones es menor que el límite superior del intervalo de longitudes global, el oligonucleótido puede tener nucleósidos adicionales, más allá de los de las regiones especificadas, siempre que el número total de nucleósidos no exceda el límite superior del intervalo de longitudes global.

5. Determinados Motivos de la Química de Oligonucleótidos Antisentido

En determinadas realizaciones, las características estructurales químicas de los oligonucleótidos antisentido se caracterizan por su motivo de azúcar, motivo de enlace internucleosídico, motivo de modificación de nucleobases y longitud global. En determinadas realizaciones, dichos parámetros son independientes entre sí. Por lo tanto, cada uno de los enlaces internucleosídicos de un oligonucleótido que tiene un motivo de azúcar gapmero puede estar modificado o no modificado y puede seguir o no el patrón de modificación gapmero de las modificaciones de azúcar. Por lo tanto, los enlaces internucleosídicos dentro de las regiones de ala de un azúcar-gapmero pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes de los enlaces internucleosídicos de la región de hueco. Asimismo, oligonucleótidos de azúcar-gapmero de este tipo pueden comprender una o más nucleobases modificada independientemente del patrón del gapmero de las modificaciones del azúcar. Un experto en la técnica apreciará que este tipo de motivos puede combinarse para crear una diversidad de oligonucleótidos.

En determinadas realizaciones, la selección del enlace internucleosídico y la modificación de nucleósidos no son independientes entre sí.

i. Determinadas Secuencias y Dianas

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona oligonucleótidos antisentido que tienen una secuencia complementaria a un ácido nucleico diana. Compuestos antisentido de este tipo son capaces de hibridarse a un ácido nucleico diana, dando como resultado al menos una actividad antisentido. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido se hibridan específicamente a uno o más ácidos nucleicos diana. En determinadas realizaciones, un compuesto antisentido que se hibrida específicamente tiene una secuencia de nucleobases que comprende una región que tiene suficiente complementariedad con un ácido nucleico diana para permitir la hibridación y dar como resultado una actividad antisentido y una complementariedad insuficiente con cualquier no diana para evitar o reducir la hibridación no específica a secuencias de ácido nucleico no diana en condiciones en las que se desea una hibridación específica (p. ej., en condiciones fisiológicas para usos *in vivo* o terapéuticos, y en condiciones en las que se realizan ensayos en el caso de ensayos *in vitro*). En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos son selectivos entre una diana y una no diana, incluso aunque tanto la diana como la no diana comprenden la secuencia diana. En realizaciones de este tipo, la selectividad puede resultar de la accesibilidad relativa de la región diana de una molécula de ácido nucleico en comparación con la otra.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos antisentido que comprenden oligonucleótidos que son completamente complementarios al ácido nucleico diana en toda la longitud del oligonucleótido. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios en un 99% al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos son complementarios en un 95% al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, oligonucleótidos de este tipo son complementarios en un 90% al ácido nucleico diana.

En determinadas realizaciones, oligonucleótidos de este tipo son complementarios en un 85% al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, oligonucleótidos de este tipo son complementarios en un 80% al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, un compuesto antisentido comprende una región que es completamente complementaria a un ácido nucleico diana y es al menos un 80% complementaria al ácido nucleico diana en toda la longitud del oligonucleótido. En determinadas realizaciones de este tipo, la región de complementariedad completa tiene una longitud de 6 a 14 nucleobases.

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región de hibridación y una región terminal. En determinadas realizaciones de este tipo, la región de hibridación consiste en 12-30 nucleósidos enlazados y es completamente complementaria al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, la región de hibridación incluye un emparejamiento erróneo con respecto al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, la región de hibridación incluye dos emparejamientos erróneos con respecto al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, la región de hibridación incluye tres emparejamientos erróneos con respecto al ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, la región terminal consiste en 1-4 nucleósidos terminales. En determinadas realizaciones, los nucleósidos terminales están en el extremo 3'. En determinadas realizaciones, uno o más de los nucleósidos terminales no son complementarios del ácido nucleico diana.

Mecanismos antisentido incluyen cualquier mecanismo que implique la hibridación de un oligonucleótido con un ácido nucleico diana, en donde la hibridación da como resultado un efecto biológico. En determinadas realizaciones, una hibridación de este tipo da como resultado la degradación o la ocupación del ácido nucleico diana con inhibición o estimulación concomitante de la maquinaria celular que implica, por ejemplo, traducción, transcripción o corte y empalme del ácido nucleico diana.

Un tipo de mecanismo antisentido que implica la degradación del ARN diana es el antisentido mediado por RNasa H. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex ARN:ADN. Se sabe en la técnica que los compuestos antisentido de cadena sencilla que son "similares a ADN" provocan actividad de RNasa H en células de mamífero. La activación de la RNasa H, por lo tanto, da como resultado la escisión del ARN diana, mejorando con ello en gran medida la eficacia de la inhibición de la expresión génica mediada por oligonucleótidos similares a ADN.

En determinadas realizaciones, un grupo de conjugado comprende un resto escindible. En determinadas realizaciones, un grupo de conjugado comprende uno o más enlaces escindibles. En determinadas realizaciones, un grupo de conjugado comprende un enlazador. En determinadas realizaciones, un enlazador comprende un resto de unión a proteínas. En determinadas realizaciones, un grupo de conjugado comprende un resto que fija como objetivo una célula (al que también se alude como grupo que fija como objetivo una célula). En determinadas realizaciones, un resto que fija como objetivo una célula comprende un grupo de ramificación. En determinadas realizaciones, un resto que fija como objetivo una célula comprende una o más fijaciones. En determinadas realizaciones, un resto que fija como objetivo una célula comprende un hidrato de carbono o racimo de hidratos de carbono.

ii. Determinados Restos Escindibles

En determinadas realizaciones, un resto escindible es un enlace escindible. En determinadas realizaciones, un resto escindible es un enlace escindible. En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado comprende un resto escindible. En determinadas realizaciones, el resto escindible se fija al oligonucleótido antisentido. En determinadas realizaciones de este tipo, el resto escindible se fija directamente al resto que fija como objetivo una célula. En determinadas realizaciones de este tipo, el resto escindible se fija al enlazador de conjugado. En determinadas realizaciones, el resto escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el resto escindible es un nucleósido o análogo de nucleósido escindible. En determinadas realizaciones, el nucleósido o análogo de nucleósido comprende una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En determinadas realizaciones, el resto escindible es un nucleósido que comprende una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-N-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-N-benzoiladenina, guanina y 2-N-isobutirilguanina. En determinadas realizaciones, el resto escindible es 2'-desoxi nucleósido que está fijado a la posición 3' del oligonucleótido antisentido mediante un enlace fosfodiéster y está fijado al enlazador mediante un enlace fosfodiéster o fosforotioato. En determinadas realizaciones, el resto escindible es 2'-desoxi nucleósido que está fijado a la posición 3' del oligonucleótido antisentido mediante un enlace fosfodiéster y está fijado al enlazador mediante un enlace fosfodiéster o fosforotioato. En determinadas realizaciones, el resto escindible es 2'-desoxi nucleósido que está fijado a la posición 3' del oligonucleótido antisentido mediante un enlace fosfodiéster y está fijado al enlazador mediante un enlace fosfodiéster.

En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado a la posición 3' del oligonucleótido antisentido. En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado a la posición 5' del oligonucleótido antisentido. En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado a la posición 2' del oligonucleótido antisentido. En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado al oligonucleótido antisentido mediante un enlace

fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado al enlazador mediante un enlace fosfodiéster o un enlace fosforotioato. En determinadas realizaciones, el resto escindible está fijado al enlazador mediante un enlace fosfodiéster. En determinadas realizaciones, el grupo de conjugado no incluye un resto escindible.

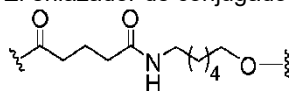
En determinadas realizaciones, el resto escindible se escinde después de que el complejo se haya administrado a un animal solo después de ser internalizado por una célula fijada como objetivo.. Dentro de la célula, el resto escindible se escinde, liberando con ello el oligonucleótido antisentido activo. Sin querer estar ligado por la teoría, se cree que el resto escindible es escindido por una o más nucleasas dentro de la célula. En determinadas realizaciones, la una o más nucleasas escinden el enlace fosfodiéster entre el resto escindible y el enlazador.

iii. Determinados Enlazadores

El grupo de conjugado de la invención comprende un enlazador. En determinadas realizaciones de este tipo, el enlazador está unido covalentemente al resto escindible. En determinadas realizaciones de este tipo, el enlazador está unido covalentemente al oligonucleótido antisentido. El enlazador está unido covalentemente a un resto que fija como objetivo una célula.

El enlazador es un grupo lineal que comprende grupos alquilo, amida y éter. En determinadas realizaciones, el grupo lineal está fijado covalentemente al resto que fija como objetivo una célula y al resto escindible. En determinadas realizaciones, el grupo enlazador está fijado covalentemente al resto que fija como objetivo una célula y al oligonucleótido antisentido.

El enlazador de conjugado de la presente invención tiene la estructura:



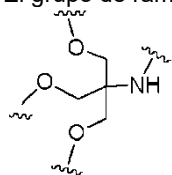
iv. Determinados Restos que Fijan como Objetivo una Célula

El grupo de conjugado de la presente invención comprende restos que fijan como objetivo una célula.: Determinados restos que fijan como objetivo una célula aumentan la captación celular de compuestos antisentido. Los restos que fijan como objetivo una célula comprenden un grupo de ramificación, tres fijaciones y tres ligandos.

1. Determinados Grupos de Ramificación

El grupo de conjugado de la presente invención comprende un resto de fijación de objetivo que comprende un grupo de ramificación y tres ligandos fijados. El grupo de ramificación se fija al enlazador de conjugado. El grupo de ramificación se fija covalentemente al enlazador y a cada uno de los ligandos fijados.

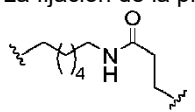
El grupo de ramificación de la presente invención tiene la estructura:



2. Determinadas Fijaciones

El grupo de conjugado de la presente invención comprende tres fijaciones unidas covalentemente al grupo de ramificación. La fijación se une al grupo de ramificación a través de un grupo éter. La fijación se une al ligando a través de un grupo éter.

La fijación de la presente invención tiene la estructura:

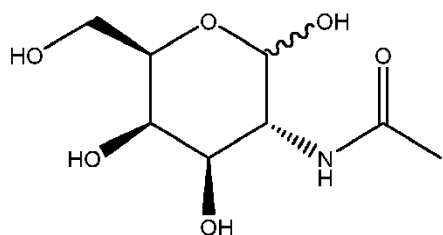


3. Determinados Ligandos

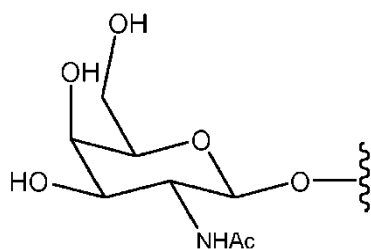
Cada uno de los ligandos de la presente invención está fijado covalentemente a una fijación. En determinadas realizaciones, cada uno de los ligandos se selecciona para que tenga afinidad por al menos un tipo de receptor en una célula diana. En determinadas realizaciones, los ligandos se seleccionan para que tengan afinidad por al menos un

tipo de receptor en la superficie de una célula del hígado de mamíferos. En determinadas realizaciones, se seleccionan ligandos que tienen afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R). En determinadas realizaciones de la presente divulgación, cada uno de los ligandos es un hidrato de carbono. Cada uno de los ligandos de la invención es N-acetil galactosamina (GalNAc). En determinadas realizaciones de la presente divulgación, el resto de fijación de objetivo comprende 3 ligandos. El resto de fijación de objetivo de la presente invención comprende ligandos de 3 N-acetil galactosamina.

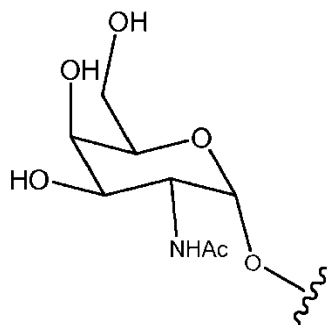
En determinadas realizaciones, "GalNac" o "Gal-NAc" se refiere a 2-(acetilamino)-2-desoxi-D-galactopiranososa, a la que habitualmente se alude en la bibliografía como N-acetilgalactosamina. En determinadas realizaciones, "N-acetil galactosamina" se refiere a 2-(acetilamino)-2-desoxi-D-galactopiranososa. "GalNac" o "Gal-NAc" de la presente invención se refiere a 2-(acetilamino)-2-desoxi-D-galactopiranososa, que está en la forma β : 2-(acetilamino)-2-desoxi- β -D-galactopiranososa. Además de la presente invención, en esta memoria se describe la forma α : 2-(acetilamino)-2-desoxi-D-galactopiranososa, que se representa a continuación como referencia.



2-(acetilamino)-2-desoxi-D-galactopiranososa



2-(acetilamino)-2-desoxi- β -D-galactopiranososa.

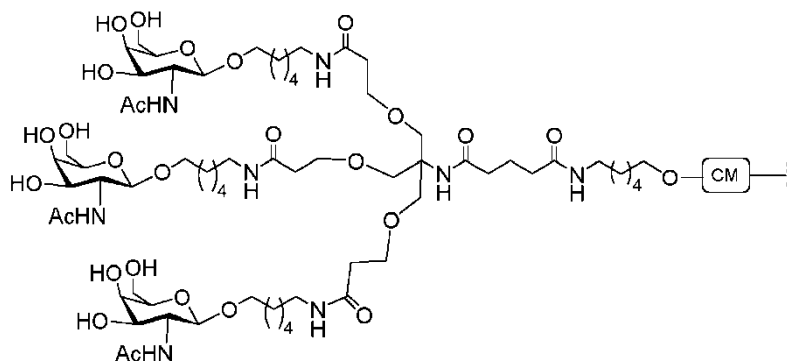


2-(acetilamino)-2-desoxi- α -D-galactopiranososa.

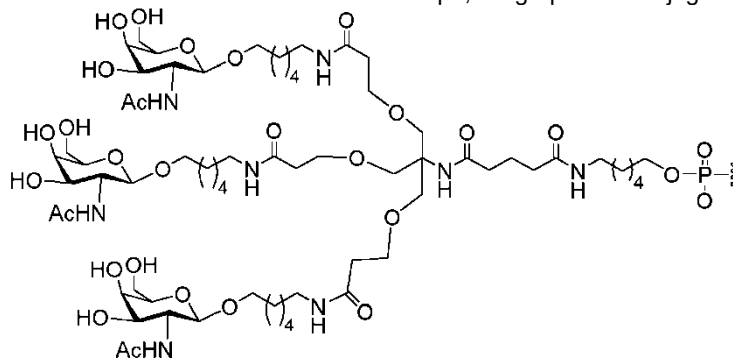
i. Determinados Conjugados

En determinadas realizaciones, los grupos de conjugado comprenden las características estructurales anteriores que son consistentes con las reivindicaciones adjuntas.

En determinadas realizaciones de este tipo, los grupos de conjugado tienen la siguiente estructura:

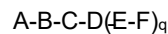


En determinadas realizaciones de este tipo, los grupos de conjugado tienen la siguiente estructura:



b. Determinados compuestos antisentido conjugados

En determinadas realizaciones, los conjugados se unen a un nucleósido del oligonucleótido antisentido en la posición 2', 3' o 5' del nucleósido. El compuesto antisentido conjugado puede tener la siguiente estructura.



en donde:

A es el oligonucleótido antisentido;

B es el resto escindible;

C es el enlazador de conjugado;

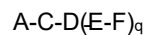
D es el grupo ramificado;

cada uno de los E es una fijación;

cada uno de los F es un ligando; y

q es un número entero entre 1 y 5.

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura:



en donde:

A es el oligonucleótido antisentido;

C es el enlazador conjugado;

D es el grupo ramificado;

cada uno de los E es una fijación;

cada uno de los F es un ligando; y

q es un número entero entre 1 y 5.

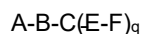
En determinadas realizaciones de este tipo, el enlazador de conjugado comprende al menos un enlace escindible.

En determinadas realizaciones de este tipo, el grupo de ramificación comprende al menos un enlace escindible.

En determinadas realizaciones, cada una de las fijaciones comprende al menos un enlace escindible.

En determinadas realizaciones, los conjugados se unen a un nucleósido del oligonucleótido antisentido en la posición 2', 3' o 5' del nucleósido.

5 En determinadas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura:

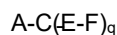


en donde:

10 A es el oligonucleótido antisentido;
B es el resto escindible;
C es el enlazador de conjugado;
cada uno de los E es una fijación;
cada uno de los F es un ligando; y
15 q es un número entero entre 1 y 5.

En determinadas realizaciones, los conjugados se unen a un nucleósido del oligonucleótido antisentido en la posición 2', 3' o 5' del nucleósido. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura:

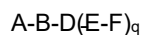
20



en donde:

25 A es el oligonucleótido antisentido;
C es el enlazador de conjugado;
cada uno de los E es una fijación;
cada uno de los F es un ligando; y
q es un número entero entre 1 y 5.

30 En determinadas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura:



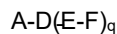
35

en donde:

A es el oligonucleótido antisentido;
B es el resto escindible;
D es el grupo ramificado;
cada uno de los E es una fijación;
40 cada uno de los F es un ligando; y
q es un número entero entre 1 y 5.

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura:

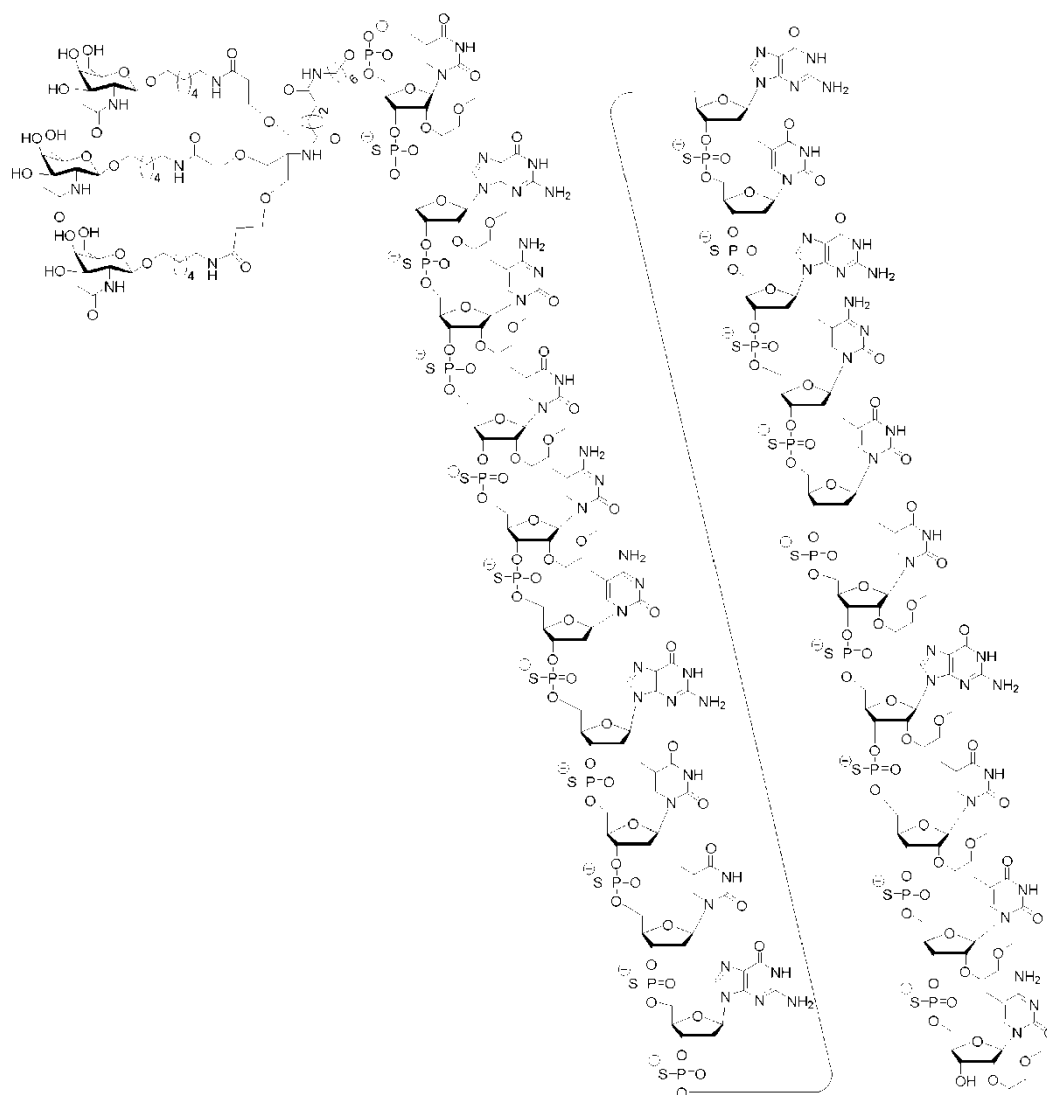
45



en donde:

50 A es el oligonucleótido antisentido;
D es el grupo ramificado;
cada uno de los E es una fijación;
cada uno de los F es un ligando; y
q es un número entero entre 1 y 5.

55 En determinadas realizaciones, el compuesto antisentido conjugado tiene la siguiente estructura.



Patentes de los Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patentes de los Estados Unidos y publicaciones de solicitudes de patentes internacionales representativas que enseñan la preparación de algunos de los conjugados, compuestos antisentido conjugados, fijaciones, enlazadores, grupos de ramificación, ligandos, restos escindibles arriba indicados, así como otras modificaciones, incluyen sin limitación, US 5.994.517, US 6.300.319, US 6.660.720, US 6.906.182, US 7.262.177, US 7.491.805, US 8.106.022, US 7.723.509, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 y WO 2012 / 037254. Publicaciones representativas que enseñan la preparación de algunos de los conjugados, compuestos antisentido conjugados, fijaciones, enlazadores, grupos de ramificación, ligandos, restos escindibles arriba indicados, así como otras modificaciones incluyen, sin limitación, BIESSEN et al., "The Cholesterol Derivative of a Triantennary Galactoside with High Affinity for the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor: a Potent Cholesterol Lowering Agent" J. Med. Chem. (1995) 38:1846-1852, BIESSEN et al., "Synthesis of Cluster Galactosides with High Affinity for the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (1995) 38:1538-1546, LEE et al., "New and more efficient multivalent glyco-ligands for asialoglycoprotein receptor of mammalian hepatocytes" Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011) 19:2494-2500, RENSEN et al., "Determination of the Upper Size Limit for Uptake and Processing of Ligands by the Asialoglycoprotein Receptor on Hepatocytes in Vitro and in Vivo" J. Biol. Chem. (2001) 276(40):37577-37584, RENSEN et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (2004) 47:5798-5808, SLIEDREGT et al., "Design and Synthesis of Novel Amphiphilic Dendritic Galactosides for Selective Targeting of Liposomes to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor" J. Med. Chem. (1999) 42:609-618 y Valentijn et al., "Solid-phase synthesis of lysine-based cluster galactosides with high affinity for the Asialoglycoprotein Receptor" Tetrahedron, 1997, 53(2), 759-770.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados comprenden un oligonucleótido basado en RNasa H (tal como un gapmero) o un oligonucleótido modulador de corte y empalme (tal como un oligonucleótido completamente modificado) y cualquier grupo de conjugado que comprenda al menos uno, dos o tres grupos GalNAc.

En determinadas realizaciones, un compuesto antisentido conjugado comprende cualquier grupo de conjugado que se encuentre en cualquiera de las siguientes referencias: Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548; Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycobiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241; Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464; Sato et al., J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940; Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321; Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; solicitudes internacionales WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; U.S. Patents 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; Publicaciones de Solicitudes de Patente de EE.UU. Publicadas US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; y US2009/0203132.

C. Determinados Usos y Características

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados exhiben una potente reducción del ARN de Apo(a) *in vivo*.. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido no conjugados se acumulan en el riñón. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se acumulan en el hígado.. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados son bien tolerados. Propiedades de este tipo hacen que los compuestos antisentido conjugados sean particularmente útiles para la inhibición de muchos ARN diana, incluyendo, pero no limitados a los implicados en enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas, cardiovasculares y de otro tipo. Por lo tanto, en esta memoria se proporcionan métodos para tratar enfermedades, trastornos o afecciones de este tipo poniendo en contacto tejidos hepáticos con los compuestos antisentido conjugados fijados como objetivo a los ARN asociados con tales enfermedades, trastornos o afecciones. Por lo tanto, también se describen métodos para mejorar cualquiera de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas, cardiovasculares y de otro tipo con los compuestos antisentido conjugados de la presente divulgación.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados son más potentes que los homólogos no conjugados a una concentración tisular particular. Sin desear estar ligado por teoría o mecanismo alguno, en determinadas realizaciones, el conjugado puede permitir que el compuesto antisentido conjugado penetre en la célula de manera más eficiente o penetre en la célula de manera más productiva. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados pueden exhibir una mayor reducción de la diana en comparación con su homólogo no conjugado, en donde tanto el compuesto antisentido conjugado como su homólogo no conjugado están presentes en el tejido a las mismas concentraciones. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados pueden exhibir una mayor reducción de la diana en comparación con su homólogo no conjugado, en donde tanto el compuesto antisentido conjugado como su homólogo no conjugado están presentes en el hígado a las mismas concentraciones.

La captación productiva y no productiva de oligonucleótidos se ha comentado previamente (Véase p. ej., Geary, R. S., E. Wanciewicz, et al. (2009). "Effect of Dose and Plasma Concentration on Liver Uptake and Pharmacologic Activity of a 2'-Methoxyethyl Modified Chimeric Antisense Oligonucleotide Targeting PTEN." Biochem. Pharmacol. 78(3): 284-91; y Koller, E., T. M. Vincent, et al. (2011). "Mechanisms of single-stranded phosphorothioate modified antisense oligonucleotide accumulation in hepatocytes." Nucleic Acids Res. 39(11): 4795-807). Grupos de conjugados descritos en esta memoria pueden mejorar la captación productiva.

En determinadas realizaciones, los grupos de conjugados descritos en esta memoria pueden mejorar adicionalmente la potencia aumentando la afinidad del compuesto antisentido conjugado por un tipo particular de célula o tejido. En determinadas realizaciones, los grupos de conjugados descritos en esta memoria pueden mejorar adicionalmente la potencia aumentando el reconocimiento del compuesto antisentido conjugado por uno o más receptores de la superficie celular. En determinadas realizaciones, los grupos de conjugados descritos en esta memoria pueden mejorar adicionalmente la potencia facilitando la endocitosis del compuesto antisentido conjugado.

En determinadas realizaciones, el resto escindible puede mejorar adicionalmente la potencia permitiendo que el conjugado se escinda del oligonucleótido antisentido después de que el compuesto antisentido conjugado haya penetrado en la célula. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se pueden administrar en dosis inferiores a las que serían necesarias para los oligonucleótidos antisentido no conjugados.

Previamente se han incorporado enlaces de fosforotioato en oligonucleótidos antisentido. Enlaces fosforotioato de este tipo son resistentes a las nucleasas y, por lo tanto, mejoran la estabilidad del oligonucleótido. Además, los enlaces fosforotioato también se unen a determinadas proteínas, lo que da como resultado la acumulación de oligonucleótidos antisentido en el hígado. Los oligonucleótidos con menos enlaces fosforotioato se acumulan menos en el hígado y más en el riñón (véase, por ejemplo, Geary, R., "Pharmacokinetic Properties of 2'-O-(2-Methoxyethyl)-Modified Oligonucleotide Analogs in Rats," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 296, N° 3, 890-897; y *Pharmacological Properties of 2'-O-Methoxyethyl Modified Oligonucleotides in Antisense a Drug Technology*, Capítulo 10, Crooke, S.T., ed., 2008). En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos con menos enlaces internucleosídicos fosforotioato y más enlaces internucleosídicos fosfodiéster se acumulan menos en el hígado y más en el riñón. Cuando se tratan enfermedades en el hígado, esto no es deseable por varias razones (1) menos fármaco llega al sitio de acción deseada (hígado); (2) el fármaco se escapa a la orina; y (3) el riñón está expuesto a una concentración relativamente alta de fármaco que puede resultar en toxicidades en el riñón. Por tanto, para las enfermedades hepáticas, los enlaces fosforotioato proporcionan importantes beneficios.

En determinadas realizaciones, sin embargo, la administración de oligonucleótidos unidos uniformemente por enlaces internucleosídicos de fosforotioato induce una o más reacciones proinflamatorias. (véase por ejemplo: *J Lab Clin Med*. 1996 Sep; 128(3):329-38. "Amplification of antibody production by phosphorothioate oligodeoxynucleotides". Branda et al.; y véase también, por ejemplo: *Toxicologic Properties in Antisense a Drug Technology*, Capítulo 12, páginas 342-351, Crooke, S.T., ed., 2008). En determinadas realizaciones, la administración de oligonucleótidos, en donde la mayoría de los enlaces internucleosídicos fosforotioato induce una o más reacciones proinflamatorias.

En determinadas realizaciones, el grado de efecto proinflamatorio puede depender de varias variables (p. ej., modificación de la cadena principal, efectos fuera de diana, modificaciones de nucleobase y/o modificaciones de nucleósidos) véase, por ejemplo: *Toxicologic Properties in Antisense a Drug Technology*, Capítulo 12, páginas 342-351, Crooke, S.T., ed., 2008). En determinadas realizaciones, el grado de efecto proinflamatorio puede mitigarse ajustando una o más variables. Por ejemplo, el grado de efecto proinflamatorio de un oligonucleótido dado puede mitigarse reemplazando cualquier número de enlaces internucleosídicos fosforotioato con enlaces internucleosídicos fosfodiéster y reduciendo con ello el número total de enlaces internucleosídicos fosforotioato.

En determinadas realizaciones, sería deseable reducir el número de enlaces fosforotioato, si se pudiera hacerlo sin perder estabilidad y sin desplazar la distribución del hígado al riñón. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el número de enlaces fosforotioato puede reducirse reemplazando enlaces fosforotioato por enlaces fosfodiéster. En una realización de este tipo, el compuesto antisentido que tiene menos enlaces fosforotioato y más enlaces fosfodiéster puede inducir menos reacciones proinflamatorias o ninguna reacción proinflamatoria. Aunque el compuesto antisentido que tiene menos enlaces fosforotioato y más enlaces fosfodiéster puede inducir menos reacciones proinflamatorias, el compuesto antisentido que tiene menos enlaces fosforotioato y más enlaces fosfodiéster puede no acumularse en el hígado y puede ser menos eficaz a la misma dosis o similar en comparación con un compuesto antisentido que tiene más enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, por lo tanto, es deseable diseñar un compuesto antisentido que tenga una pluralidad de enlaces fosfodiéster y una pluralidad de enlaces fosforotioato pero que también posea estabilidad y buena distribución al hígado.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se acumulan más en el hígado y menos en el riñón que sus homólogos no conjugados, incluso cuando algunos de los enlaces fosforotioato son reemplazados por enlaces internucleosídicos fosfodiéster menos proinflamatorios. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se acumulan más en el hígado y no se excretan tanto en la orina en comparación con sus homólogos no conjugados, incluso cuando algunos de los enlaces fosforotioato son reemplazados por enlaces internucleosídicos fosfodiéster menos proinflamatorios. En determinadas realizaciones, el uso de un conjugado permite diseñar fármacos antisentido más potentes y mejor tolerados. De hecho, en determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados tienen índices terapéuticos mayores que sus homólogos no conjugados. Esto permite que el compuesto antisentido conjugado sea administrado en una dosis absoluta más alta, porque hay menos riesgo de respuesta proinflamatoria y menos riesgo de toxicidad renal. Esta dosis más alta permite dosificar con menos frecuencia, ya que se espera que el aclaramiento (metabolismo) sea similar. Además, debido a que el

compuesto es más potente, tal como se describió arriba, se puede permitir que la concentración disminuya antes de la siguiente dosis sin perder la actividad terapéutica, lo que permite períodos incluso más largos entre dosificaciones.

En determinadas realizaciones, la inclusión de algunos enlaces fosforotioato sigue siendo deseable. Por ejemplo, los enlaces terminales son vulnerables a las exonucleasas y, por tanto, en determinadas realizaciones, esos enlaces son fosforotioato u otro enlace modificado. Los enlaces internucleosídicos que enlazan dos desoxinucleósidos son vulnerables a las endonucleasas y, por lo tanto, en determinadas realizaciones, esos enlaces son fosforotioato u otro enlace modificado. Enlaces internucleosídicos entre un nucleósido modificado y un desoxinucleósido, en que el desoxinucleósido está en el lado 5' del enlace, los desoxinucleósidos son vulnerables a las endonucleasas y, por lo tanto, en determinadas realizaciones, esos enlaces son fosforotioato u otro enlace modificado. Enlaces internucleosídicos entre dos nucleósidos modificados de determinados tipos y entre un desoxinucleósido y un nucleósido modificado de cierto tipo, en que el nucleósido modificado está en el lado 5' del enlace son suficientemente resistentes a la digestión por nucleasas, por lo que el enlace puede ser fosfodiéster.

En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 16 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 15 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 14 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 13 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 12 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 11 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 10 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 9 enlaces fosforotioato. En determinadas realizaciones, el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido conjugado comprende menos de 8 enlaces fosforotioato.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido que comprenden uno o más grupos de conjugado descritos en esta memoria tienen una actividad y/o potencia y/o tolerabilidad incrementadas en comparación con un compuesto antisentido precursor que carece de uno o más grupos de conjugado de este tipo. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, es deseable la fijación de dichos grupos conjugados a un oligonucleótido. Dichos grupos de conjugado pueden fijarse en el extremo 5' y/o 3' de un oligonucleótido. En determinados casos, la unión en el extremo 5' es sintéticamente deseable. Típicamente, los oligonucleótidos se sintetizan mediante la fijación del nucleósido 3' terminal a un soporte sólido y el acoplamiento secuencial de nucleósidos de 3' a 5' utilizando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Por consiguiente, si se desea un grupo de conjugado en el extremo 3', se puede (1) fijar el grupo de conjugado al nucleósido 3' terminal y fijar ese nucleósido conjugado al soporte sólido para la preparación posterior del oligonucleótido o (2) fijar el grupo de conjugado al nucleósido 3' terminal de un oligonucleótido completado después de la síntesis. Ninguno de estos enfoques es muy eficiente y, por lo tanto, ambos son costosos. En particular, la fijación del nucleósido conjugado al soporte sólido, aunque se demuestra en los Ejemplos de esta memoria, es un proceso ineficaz. En determinadas realizaciones, la unión de un grupo de conjugado al nucleósido 5' terminal es sintéticamente más fácil que la fijación en el extremo 3'. Se puede unir un nucleósido terminal 3' no conjugado al soporte sólido y preparar el oligonucleótido utilizando reacciones estándares y bien caracterizadas. Entonces, solo se necesita fijar un nucleósido 5' que tenga un grupo de conjugado en la etapa de acoplamiento final. En determinadas realizaciones, esto es más eficaz que fijar un nucleósido conjugado directamente al soporte sólido tal como se hace típicamente para preparar un oligonucleótido 3'-conjugado. Los Ejemplos de esta memoria demuestran la fijación en el extremo 5'. Además, determinados grupos de conjugados tienen ventajas sintéticas. Por ejemplo, determinados grupos de conjugados que comprenden grupos de enlace fósforo son sintéticamente más simples y se preparan más eficazmente que otros grupos de conjugados, incluidos los grupos de conjugados reseñados previamente (p. ej., documento WO/2012/037254).

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados se administran a un sujeto. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido que comprenden uno o más grupos de conjugado descritos en esta memoria tienen una actividad y/o potencia y/o tolerabilidad incrementadas en comparación con un compuesto antisentido precursor que carece de uno o más grupos de conjugado de este tipo. Sin estar ligado por un mecanismo, se cree que el grupo de conjugado ayuda a la distribución, entrega y/o captación en una célula o tejido diana. En determinadas realizaciones, una vez dentro de la célula o tejido diana, es deseable que todo o parte del grupo de conjugado sea escindido para liberar el oligonucleído activo. En determinadas realizaciones, no es necesario que todo el grupo de conjugado se escinda del oligonucleótido. Por ejemplo, en el Ejemplo 20 se administró un oligonucleótido conjugado a ratones y se detectó un cierto número de especies químicas diferentes, cada una de las cuales comprendía una porción diferente del grupo de conjugado que quedaba en el oligonucleótido (Tabla 23a). Este compuesto antisentido conjugado demostró una buena potencia (Tabla 23). Por lo tanto, en determinadas realizaciones, un perfil de metabolitos de este tipo de escisión parcial múltiple del grupo de conjugado no interfiere con la actividad/potencia. No obstante, en determinadas realizaciones es deseable que un profármaco (oligonucleótido conjugado) produzca un único compuesto activo. En determinados casos, si se encuentran múltiples formas del compuesto activo, puede ser necesario determinar cantidades relativas y actividades para cada una. En determinadas realizaciones en las que se

requiere una revisión regulatoria (p. ej., USFDA u homólogo), es deseable tener una única (o predominantemente única) especie activa. En determinadas realizaciones de este tipo, es deseable que dicha única especie activa sea el oligonucleótido antisentido que carece de cualquier porción del grupo de conjugado. En determinadas realizaciones, es más probable que los grupos de conjugado en el extremo 5' den como resultado un metabolismo completo del grupo de conjugado. Sin estar ligados por un mecanismo, puede ser que las enzimas endógenas responsables del metabolismo en el extremo 5' (p. ej., 5' nucleasas) sean más activas/eficientes que los homólogos 3'. En determinadas realizaciones, los grupos de conjugado específicos son más susceptibles de metabolizarse a una única especie activa. En determinadas realizaciones, determinados grupos de conjugado son más susceptibles de metabolizarse al oligonucleótido.

D. Antisentido

En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos de la presente divulgación son compuestos antisentido. En realizaciones de este tipo, el compuesto oligomérico es complementario a un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, un ácido nucleico es un ARN. En determinadas realizaciones, un ácido nucleico es un ARN no codificante. En determinadas realizaciones, un ácido nucleico diana es una proteína. En determinadas realizaciones, un ácido nucleico diana se selecciona de un ARNm, un pre-ARNm, un microARN, un ARN no codificante, incluyendo ARN pequeño no codificante, y un ARN dirigido por promotor. En determinadas realizaciones, los compuestos oligoméricos son al menos parcialmente complementarios a más de un ácido nucleico diana. Por ejemplo, los compuestos oligoméricos pueden ser imitadores de microARN, que típicamente se unen a múltiples dianas.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobase complementaria al menos en un 70% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobase complementaria al menos en un 80% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobase complementaria al menos en un 90% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobase complementaria al menos en un 95% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobase complementaria al menos en un 98% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, compuestos antisentido comprenden una parte que tiene una secuencia de nucleobases complementaria al menos en un 100% a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido son al menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 100% complementarios a la secuencia de nucleobases de un ácido nucleico diana a lo largo de toda la longitud del compuesto antisentido.

Mecanismos antisentido incluyen cualquier mecanismo que implique la hibridación de un compuesto oligomérico con un ácido nucleico diana, en donde la hibridación da como resultado un efecto biológico. En determinadas realizaciones, una hibridación de este tipo da como resultado la degradación o la ocupación del ácido nucleico diana con inhibición o estimulación concomitante de la maquinaria celular que implica, por ejemplo, traducción, transcripción o poliadenilación del ácido nucleico diana o de un ácido nucleico con el que el ácido nucleico diana puede interactuar de otra manera.

Un tipo de mecanismo antisentido que implica la degradación del ARN diana es el antisentido mediado por RNasa H. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex ARN:ADN. Se sabe en la técnica que los compuestos antisentido de cadena sencilla que son "similares a ADN" provocan actividad de RNasa H en células de mamífero. La activación de la RNasa H, por lo tanto, da como resultado la escisión del ARN diana, mejorando con ello en gran medida la eficacia de la inhibición de la expresión génica mediada por oligonucleótidos similares a ADN.

Los mecanismos antisentido también incluyen, sin limitación, mecanismos de ARNi, que utilizan la vía RISC. Mecanismos de ARNi de este tipo incluyen, sin limitación, mecanismos de ARNip, ARNcs y microARN. Mecanismos de este tipo incluyen la creación de un imitador de microARN y/o un anti-microARN.

Los mecanismos antisentido también incluyen, sin limitación, mecanismos que hibridan o imitan ARN no codificante distinto de microARN o ARNm. ARN no codificante de este tipo incluye, pero no se limita a, ARN dirigido por promotores y ARN corto y largo que efectúa la transcripción o traducción de uno o más ácidos nucleicos.

En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos que comprenden conjugados descritos en el presente documento son compuestos de ARNi. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos oligoméricos que comprenden conjugados descritos en esta memoria son compuestos de ARNcs. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos que comprenden conjugados descritos en esta memoria se emparejan con un segundo compuesto oligomérico para formar un ARNip. En determinadas realizaciones de este tipo, el segundo compuesto oligomérico también comprende un conjugado. En determinadas realizaciones, el segundo compuesto oligomérico es cualquier ácido nucleico modificado o no modificado. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos que comprenden

conjugados descritos en esta memoria son la cadena antisentido en un compuesto de ARNip. En determinadas realizaciones, los oligonucleótidos que comprenden conjugados descritos en esta memoria son la cadena sentido en un compuesto de ARNip. En realizaciones en las que el compuesto oligomérico conjugado es ARNip de doble cadena, el conjugado puede estar en la cadena sentido, la cadena antisentido o tanto en la cadena sentido como en la cadena antisentido.

C. Apolipoproteína (a) (apo(a))

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados fijan como objetivo cualquier ácido nucleico de apo(a). En determinadas realizaciones, el ácido nucleico diana codifica una proteína diana apo(a) que es clínicamente relevante. En realizaciones de este tipo, la modulación del ácido nucleico diana da como resultado un beneficio clínico.

El proceso de fijación de objetivo incluye habitualmente la determinación de al menos una región, segmento o sitio diana dentro del ácido nucleico diana para que se produzca la interacción antisentido de modo que resulte el efecto deseado.

En determinadas realizaciones, una región diana es una región definida estructuralmente del ácido nucleico. Por ejemplo, en determinadas realizaciones de este tipo, una región diana puede abarcar una 3' UTR, una 5' UTR, un exón, un intrón, una región codificante, una región de inicio de la traducción, una región de terminación de la traducción u otra región de ácido nucleico definida o segmento diana.

En determinadas realizaciones, un segmento diana es al menos aproximadamente una parte de 8 nucleobase de una región diana a la que se fija como objetivo un compuesto antisentido conjugado. Los segmentos diana pueden incluir secuencias de ADN o ARN que comprenden al menos 8 nucleobases consecutivas desde el extremo 5' de uno de los segmentos diana (las nucleobases restantes son un tramo consecutivo del mismo ADN o ARN que comienza inmediatamente aguas arriba del extremo 5' del segmento diana y continúa hasta que el ADN o ARN comprenda de aproximadamente 8 a aproximadamente 30 nucleobases). Los segmentos diana también están representados por secuencias de ADN o ARN que comprenden al menos 8 nucleobases consecutivas desde el extremo 3' de uno de los segmentos diana (las nucleobases restantes son un tramo consecutivo del mismo ADN o ARN que comienza inmediatamente aguas abajo del extremo 3' del segmento diana y continúa hasta que el ADN o ARN comprenda de aproximadamente 8 a aproximadamente 30 nucleobases). Los segmentos diana también pueden estar representados por secuencias de ADN o ARN que comprenden al menos 8 nucleobases consecutivas de una parte interna de la secuencia de un segmento diana, y pueden extenderse en una o ambas direcciones hasta que el compuesto antisentido conjugado comprende aproximadamente 8 a aproximadamente 30 nucleobases.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido fijados como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) se pueden modificar como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido pueden tener un resto azúcar modificado, un resto azúcar no modificado o una mezcla de restos azúcar modificados y no modificados tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido pueden tener un enlace internucleosídico modificado, un enlace internucleosídico no modificado o una mezcla de enlaces internucleosídicos modificados y no modificados tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido pueden tener una nucleobase modificada, una nucleobase no modificada o una mezcla de nucleobases modificadas y no modificadas tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido pueden tener un motivo tal como se describe en esta memoria.

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido fijados como objetivo a ácidos nucleicos de apo(a) se pueden conjugar tal como se describe en esta memoria.

Una proteína apo(a) se enlaza mediante un enlace disulfuro a una única proteína apolipoproteína B (apoB) para formar una partícula de lipoproteína(a) (Lp(a)). La proteína apo(a) comparte un alto grado de homología con el plasminógeno, particularmente dentro del dominio repetitivo kringle IV tipo 2. Se cree que este dominio de repetición kringle en apo(a) puede ser responsable de sus propiedades pro-trombóticas y anti-fibrinolíticas, potenciando en potencia la progresión aterosclerótica. Apo(a) es regulada transcripcionalmente por IL-6 y en estudios en pacientes con artritis reumatoide tratados con un inhibidor de IL-6 (tocilizumab), los niveles en plasma se redujeron en un 30% después de 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado que la Apo(a) se une preferentemente a los fosfolípidos oxidados y potencia la inflamación vascular. Además, los estudios sugieren que la partícula de Lp(a) también puede estimular la permeabilidad endotelial, inducir la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y activar la secreción de interleuquina-8 de macrófagos. Es importante destacar que estudios recientes de asociación genética revelaron que la Lp(a) era un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal. Además, en el estudio de Enfermedad Coronaria Precoz (PROCARDIS), Clarke *et al.* describieron asociaciones sólidas e independientes entre la enfermedad coronaria y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Adicionalmente, Solfrizzi *et al.*, sugirieron que el aumento de Lp(a) en suero puede estar ligado con un riesgo incrementado de enfermedad de Alzheimer (AD). Compuestos antisentido que fijan como objetivo apo(a) se han descrito previamente en los documentos WO2005/000201 y US2010-0331390. Se evaluó una Apo(a) que fija

como objetivo una oligonucleobase antisentido ISIS-APOA_{Rx}, en un ensayo clínico de fase I para estudiar su perfil de seguridad.

Determinados Compuestos Antisentido Conjugados Fijados como Objetivo a un Ácido Nucleico Apo(a)

En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido conjugados fijan como objetivo un ácido nucleico de Apo(a) que tiene la secuencia de GENBANK® N° de acceso NM_005577.2, incorporado en esta memoria como SEQ ID NO: 1; GENBANK n° de acceso NT_007422.12 truncado de los nucleótidos 3230000 a 3380000, incorporado en esta memoria como SEQ ID NO: 2; GENBANK n° de acceso NT_025741.15 truncado de los nucleótidos 65120000 a 65258000, designado en esta memoria como SEQ ID NO: 3; y GENBANK n° de acceso NM_005577.1, incorporado en esta memoria como SEQ ID NO: 4. En determinadas realizaciones de este tipo, un compuesto antisentido conjugado es al menos 90%, al menos 95% o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID Nos: 1-4.

En determinadas realizaciones, un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NOs: 1-4 comprende al menos 8 secuencias de nucleobase consecutivas seleccionadas de la secuencia de nucleobase de cualquiera de SEQ ID NOs 12-130, 133, 134. En determinadas realizaciones, un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a cualquiera de SEQ ID NOs: 1-4 comprende una secuencia de nucleobases seleccionada de la secuencia de nucleobases de cualquiera de SEQ ID NOs 12-130, 133, 134.

Tabla A: Compuestos Antisentido fijados como objetivo a Apo(a) SEQ ID NO: 1

ISIS N°	Sitio Inicio Diana	Secuencia (5'-3')	Motivo	SEQ ID NO
494372	3901	TGCTCCGTTGGTGTGTTTC	eeeeeddddddddeeeee	58
494283	584	TCTTCCTGTGACAGTGGTGG	eeeeeddddddddeeeee	26
	926			
	1610			
	1952			
	2294			
	3320			
494284	585	TTCTTCCTGTGACAGTGGTG	eeeeeddddddddeeeee	27
	927			
	1611			
	1953			
	2295			
	3321			
494286	587	GGTTCCTCCTGTGACAGTGG	eeeeeddddddddeeeee	29
	929			
	1613			
	1955			
	2297			
494301	628	CGACTATGCGAGTGTGGTGT	eeeeeddddddddeeeee	38
	970			
	1312			
	1654			
	1996			
	2338			
	2680			

ISIS Nº	Sitio Inicio Diana	Secuencia (5'-3')	Motivo	SEQ ID NO
	3022			
494302	629	CCGACTATGCGAGTGTGGTG	eeeeeddddddddeeeee	39
	971			
	1313			
	1655			
	1997			
	2339			
	2681			
	3023			

Indicaciones Terapéuticas de Apo(a)

5 En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) para modular la expresión de apo(a) en un sujeto. En determinadas realizaciones, se reduce la expresión de apo(a).

10 En determinadas realizaciones, en esta memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, que comprenden administrar una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, en esta memoria se describen métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) en una composición farmacéutica para tratar a un sujeto. En determinadas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad relacionada con apo(a). En determinadas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad relacionada con Lp(a). En determinadas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatorio, cardiovascular y/o metabólico.

15 En determinadas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad, trastorno y afección inflamatorio, cardiovascular y/o metabólico.

20 En determinadas realizaciones, las enfermedades, los trastornos o las afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a estenosis aórtica, aneurisma (p. ej., aneurisma aórtico abdominal), angina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cardíaca coronaria, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica (p. ej., enfermedad arterial periférica), apoplejía y similares.

25 En determinadas realizaciones, los compuestos fijados como objetivo a apo(a) descritos en esta memoria modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de LDL y colesterol en esos animales en comparación con los animales no tratados.. En determinadas realizaciones, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.

30 En determinadas realizaciones, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección cardiovascular pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de LDL o colesterol se pueden medir y cuantificar mediante, por ejemplo, tests de lípidos estándares. Para marcadores de este tipo, en determinadas realizaciones el marcador se puede reducir en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por cualquiera de dos de estos valores.

35 También, en esta memoria se describen métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección cardiovascular en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección cardiovascular. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección cardiovascular. En tales realizaciones, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.

40 La enfermedad, el trastorno o la afección cardiovascular puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección cardiovascular puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en esta memoria. En determinadas realizaciones, los síntomas pueden ser cualquiera, pero no se limitan a angina, dolor de pecho, dificultad para respirar, palpitaciones, debilidad, mareos, náuseas, sudoración,

taquicardia, bradicardia, arritmia, fibrilación auricular, hinchazón en las extremidades inferiores, cianosis, fatiga, desmayos, entumecimiento de la cara, entumecimiento de las extremidades, claudicación o calambres musculares, hinchazón del abdomen y fiebre.

5 En determinadas realizaciones, las enfermedades, los trastornos o las afecciones metabólicas de este tipo incluyen, pero no se limitan a hiperglucemia, prediabetes, diabetes (tipo I y tipo II), obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y dislipidemia diabética.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos fijados como objetivo a apo(a) descritos en esta memoria modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de glucosa y resistencia a la insulina en esos animales en comparación con los animales no tratados. En determinadas realizaciones, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.

15 En determinadas realizaciones, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de glucosa o la resistencia a la insulina pueden medirse y cuantificarse mediante tests estándares conocidos en la técnica. Para marcadores de este tipo, en determinadas realizaciones el marcador se puede reducir en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por cualquiera de dos de estos valores. En otro ejemplo, la sensibilidad a la insulina puede medirse y cuantificarse mediante tests estándares conocidos en la técnica. Para marcadores de este tipo, en determinadas realizaciones el marcador se puede incrementar en aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99%, o un intervalo definido por cualquiera de dos de estos valores.

25 También, en esta memoria se describen métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico. En realizaciones de este tipo, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.

La enfermedad, el trastorno o la afección metabólico puede caracterizarse por numerosos síntomas físicos. Cualquier síntoma conocido por un experto en la técnica que esté asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección metabólico puede prevenirse, tratarse, mejorarse o modularse de otro modo con los compuestos y métodos descritos en esta memoria. En determinadas realizaciones, el síntoma puede ser cualquiera de, pero no limitado a, producción excesiva de orina (poliuria), sed excesiva y aumento de la ingesta de fluidos (polidipsia), visión borrosa, pérdida de peso inexplicable y letargo.

40 En determinadas realizaciones, las enfermedades, los trastornos o las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a estenosis aórtica, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), enfermedad de Alzheimer y enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas. Determinadas enfermedades, trastornos o afecciones tromboembólicas incluyen, pero no se limitan a apoplejía, trombosis, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica.

45 En determinadas realizaciones, los compuestos fijados como objetivo a apo(a) descritos en esta memoria modulan marcadores fisiológicos o fenotipos de la enfermedad, trastorno o afección inflamatorio. Por ejemplo, la administración de los compuestos a animales puede disminuir los niveles de citoquinas inflamatorias u otros marcadores inflamatorios en esos animales en comparación con los animales no tratados. En determinadas realizaciones, la modulación de los marcadores fisiológicos o fenotipos se puede asociar con la inhibición de apo(a) por parte de los compuestos.

50 En determinadas realizaciones, los marcadores fisiológicos de la enfermedad, el trastorno o la afección inflamatorio pueden ser cuantificables. Por ejemplo, los niveles de citoquinas pueden medirse y cuantificarse mediante tests estándares conocidos en la técnica. Para marcadores de este tipo, en determinadas realizaciones el marcador se puede reducir en al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por cualquiera de dos de estos valores.

55 También, en esta memoria se describen métodos para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección inflamatorio en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la velocidad de aparición de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección inflamatorio. En determinadas realizaciones, se proporciona un método para reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad, el trastorno o la afección inflamatorio. En realizaciones de este tipo, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) a un individuo que lo necesite.

65 En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con apo(a), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más

composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, el individuo tiene niveles elevados de apo(a). En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar a un individuo con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con Lp(a), que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria. En determinadas realizaciones, el individuo tiene niveles elevados de Lp(a). En determinadas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad, trastorno o afección inflamatorio y/o metabólico. En determinadas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) se acompaña de la monitorización de niveles de apo(a) o Lp(a). En determinadas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antisentido fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) se acompaña de la monitorización de marcadores de enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y/o metabólicas, u otros procesos patológicos asociados con la expresión de apo(a), para determinar la respuesta de un individuo al compuesto antisentido. Un médico puede utilizar la respuesta de un individuo a la administración del compuesto antisentido fijado como objetivo a apo(a) para determinar la cantidad y duración de la intervención terapéutica con el compuesto.

En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto antisentido fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) da como resultado la reducción de la expresión de apo(a) en al menos aproximadamente un 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por cualquiera dos de estos valores. En determinadas realizaciones, la expresión de apo(a) se reduce a al menos ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 20 mg/dL o ≤ 10 mg/dL.

En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto antisentido fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) da como resultado la reducción de la expresión de Lp(a) en al menos aproximadamente un 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99%, o un intervalo definido por cualquiera dos de estos valores. En determinadas realizaciones, la expresión de Lp(a) se reduce a al menos ≤ 200 mg/dL, ≤ 190 mg/dL, ≤ 180 mg/dL, ≤ 175 mg/dL, ≤ 170 mg/dL, ≤ 160 mg/dL, ≤ 150 mg/dL, ≤ 140 mg/dL, ≤ 130 mg/dL, ≤ 120 mg/dL, ≤ 110 mg/dL, ≤ 100 mg/dL, ≤ 90 mg/dL, ≤ 80 mg/dL, ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, ≤ 55 mg/dL, ≤ 50 mg/dL, ≤ 45 mg/dL, ≤ 40 mg/dL, ≤ 35 mg/dL, ≤ 30 mg/dL, ≤ 25 mg/dL, ≤ 20 mg/dL, ≤ 15 mg/dL o ≤ 10 mg/dL.

En determinadas realizaciones, en esta memoria se describen métodos para utilizar un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a un ácido nucleico de apo(a) en la preparación de un medicamento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto antisentido conjugado fijado como objetivo a apo(a) se utilizan para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección inflamatorio, cardiovascular y/o metabólico.

Poblaciones de Tratamiento con Apo(a)

Determinados sujetos con niveles altos de Lp(a) tienen un riesgo significativo de contraer diversas enfermedades (Lippi et al., Clínica Chimica Acta, 2011, 412: 797-801; Solfrizz et al.), En muchos sujetos con niveles altos de Lp(a), los tratamientos actuales no pueden reducir sus niveles de Lp(a) a niveles seguros. Apo(a) juega un papel importante en la formación de Lp(a), por lo que reducir la apo(a) puede reducir Lp(a) y prevenir, tratar o mejorar una enfermedad asociada con Lp(a).

En determinadas realizaciones, el tratamiento con los compuestos y métodos descritos en esta memoria está indicado para un animal humano con niveles elevados de apo(a) y/o de Lp(a). En determinadas realizaciones, el ser humano tiene niveles de apo(a) ≥ 10 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL or ≥ 100 mg/dL. En determinadas realizaciones, el ser humano tiene niveles de Lp(a) ≥ 10 mg/dL, ≥ 15 mg/dL, ≥ 20 mg/dL, ≥ 25 mg/dL, ≥ 30 mg/dL, ≥ 35 mg/dL, ≥ 40 mg/dL, ≥ 50 mg/dL, ≥ 60 mg/dL, ≥ 70 mg/dL, ≥ 80 mg/dL, ≥ 90 mg/dL, ≥ 100 mg/dL, ≥ 110 mg/dL, ≥ 120 mg/dL, ≥ 130 mg/dL, ≥ 140 mg/dL, ≥ 150 mg/dL, ≥ 160 mg/dL, ≥ 170 mg/dL, ≥ 175 mg/dL, ≥ 180 mg/dL, ≥ 190 mg/dL, ≥ 200 mg/dL.

D. Determinadas Composiciones Farmacéuticas

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos antisentido de acuerdo con la invención. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica de este tipo comprende un diluyente o soporte adecuado farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica de este tipo consiste en una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En determinadas realizaciones, la solución salina estéril es una solución salina de calidad farmacéutica. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica consiste en uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En determinadas realizaciones, la solución salina estéril es agua de calidad farmacéutica. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende dos o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En determinadas

realizaciones, una composición farmacéutica consiste en uno o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril. En determinadas realizaciones, la solución salina estéril es PBS de calidad farmacéutica.

5 En determinadas realizaciones, los compuestos antisentido se pueden mezclar 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 un cierto número de criterios, incluyendo, pero no limitados a, vía de administración, extensión de la enfermedad o dosis a administrar.

10 Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualesquiera sales, ésteres o sales de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido comprenden uno o más oligonucleótidos que, tras la administración a un animal, incluyendo un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito biológicamente activo o residuo del mismo. Por consiguiente, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente
15 aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de profármacos de este tipo y otros bioequivalentes. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

20 Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un oligonucleótido que son escindidos por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el oligonucleótido antisentido activo.

Los restos de lípidos se han utilizado en terapias con ácidos nucleicos en una diversidad de métodos. En determinados métodos de este tipo, el ácido nucleico se introduce en liposomas o lipoplexos preformados, hechos de mezclas de
25 lípidos catiónicos y lípidos neutros. En determinados métodos, los complejos de ADN con lípidos mono- o policatiónicos se forman sin la presencia de un lípido neutro. En determinadas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para aumentar la distribución de un agente farmacéutico a una célula o tejido particular. En determinadas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para incrementar la distribución de un agente farmacéutico a tejido graso. En determinadas realizaciones, se selecciona un resto lipídico para incrementar la distribución de un agente
30 farmacéutico a tejido muscular.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria comprenden uno o más oligonucleótidos modificados y uno o más excipientes. En determinadas realizaciones de este tipo, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato
35 de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en esta memoria comprende un sistema de suministro. Ejemplos de sistemas de suministro incluyen, pero no se limitan a liposomas y emulsiones. Determinados sistemas de suministro son útiles para preparar determinadas composiciones farmacéuticas, incluyendo
40 las que comprenden compuestos hidrofóbicos. En determinadas realizaciones, se utilizan determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en esta memoria comprende una o más moléculas de suministro específicas para el tejido, diseñadas para suministrar uno o más agentes farmacéuticos de la
45 presente divulgación a tejidos o tipos celulares específicos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico para el tejido.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en esta memoria comprende un sistema de co-disolvente. Determinados sistemas de co-disolventes de este tipo comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas realizaciones, sistemas de co-disolventes de este tipo se utilizan para compuestos hidrofóbicos. Un ejemplo no limitante de un sistema de co-disolventes de este tipo es el sistema de co-disolventes VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™ y 65% p/v de polietilenglicol 300. Las proporciones de sistemas de co-disolventes de este tipo se pueden variar considerablemente
50 sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del co-disolvente: por ejemplo, se pueden utilizar otros tensioactivos en lugar de Polysorbate 80™; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, p. ej., polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

60 En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en esta memoria se prepara para la administración oral. En determinadas realizaciones, composiciones farmacéuticas se preparan para la administración bucal.

En determinadas realizaciones, se prepara una composición farmacéutica para su administración mediante inyección
65 (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En algunas de realizaciones de este tipo, una composición

farmacéutica comprende un soporte y se formula en solución acuosa, tal como agua, o tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En determinadas realizaciones, se incluyen otros ingredientes (p. ej., ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En determinadas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan utilizando soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.. Determinadas composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis. Determinadas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Determinados disolventes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas para inyección incluyen, pero no se limitan a disolventes lipofílicos y aceites grasos, tal como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, y liposomas. Suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, suspensiones de este tipo también pueden contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los agentes farmacéuticos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica se prepara para la administración transmucosal. En determinadas realizaciones de este tipo, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Penetrantes de este tipo son generalmente conocidos en la técnica.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en esta memoria comprende un oligonucleótido en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas 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 esté siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

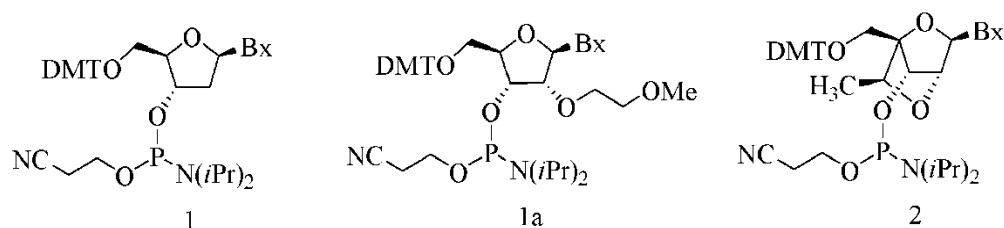
En determinadas realizaciones, uno o más oligonucleótidos modificados proporcionados en esta memoria se formulan como un profármaco. En determinadas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente más activa de un oligonucleótido. En determinadas realizaciones, los profármacos son útiles porque son más fáciles de administrar que la forma activa correspondiente. Por ejemplo, en determinados casos, un profármaco puede ser más biodisponible (p. ej., mediante administración oral) que la forma activa correspondiente. En determinados casos, un profármaco puede tener una solubilidad mejorada en comparación con la forma activa correspondiente. En determinadas realizaciones, los profármacos son menos solubles en agua que la forma activa correspondiente. En determinados casos, profármacos de este tipo poseen una transmisión superior a través de las membranas celulares, en que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad. En determinadas realizaciones, un profármaco es un éster. En determinadas realizaciones de este tipo, el éster se hidroliza metabólicamente a ácido carboxílico tras la administración. En determinados casos, el compuesto que contiene ácido carboxílico es la forma activa correspondiente. En determinadas realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido. En algunas realizaciones de este tipo, el péptido se escinde tras la administración para formar la forma activa correspondiente.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones y métodos para reducir la cantidad o actividad de un ácido nucleico diana en una célula. En determinadas realizaciones, la célula es un animal. En determinadas realizaciones, el animal es un mamífero. En determinadas realizaciones, el animal es un roedor. En determinadas realizaciones, el animal es un primate. En determinadas realizaciones, el animal es un primate no humano. En determinadas realizaciones, el animal es un ser humano.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para administrar a un animal una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de la presente divulgación. Vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a oral, rectal, transmucosa, intestinal, enteral, tópica, por supositorio, por inhalación, intratecal, intracerebroventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral y parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, intramedular y subcutáneo). En determinadas realizaciones, intratecales farmacéuticos se administran para lograr exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas se pueden inyectar directamente en la zona del efecto deseado (p. ej., en el hígado).

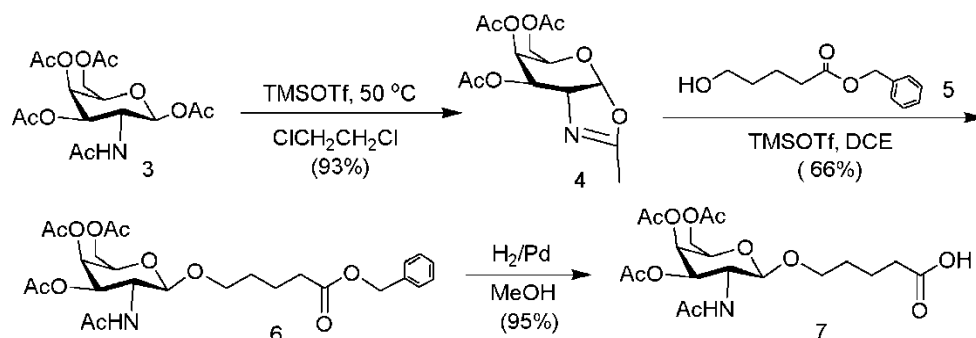
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran determinadas realizaciones de la presente divulgación y no son limitantes. Además, cuando se proporcionan realizaciones específicas, los autores de la invención han contemplado la aplicación genérica de esas realizaciones específicas. Por ejemplo, la divulgación de un oligonucleótido que tiene un motivo particular proporciona un soporte razonable para oligonucleótidos adicionales que tienen el mismo motivo o un motivo similar. Y, por ejemplo, cuando aparece una modificación de alta afinidad particular en una posición particular, se consideran adecuadas otras modificaciones de alta afinidad en la misma posición, a menos que se indique lo contrario.

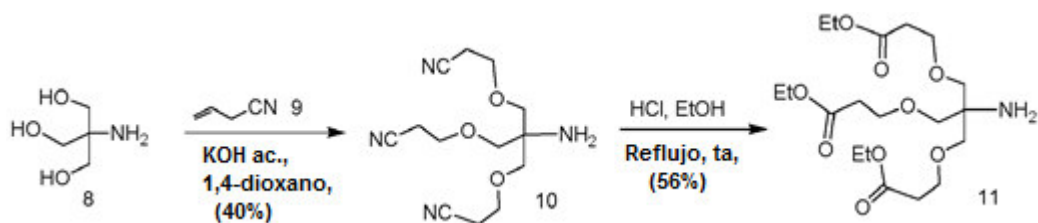
Ejemplo 1: Método General para la Preparación de Fosforamiditas, Compuestos 1, 1a y 2

5 Bx es una base heterocíclica.

Los Compuestos 1, 1a y 2 se prepararon según los procedimientos bien conocidos en la técnica tal como se describe en la memoria descriptiva de este caso (véase, Seth et al., Bioorg. Med. Chem., 2011, 21(4), 1122-1125, J. Org. Chem., 2010, 75(5), 1569-1581, Nucleic Acids Symposium Series, 2008, 52(1), 553-554); y también véanse las Solicitudes Internacionales PCT publicadas (WO 2011/115818, WO 2010/077578, WO2010/036698, WO2009/143369, WO 2009/006478 y WO 2007/090071), y la patente de EE.UU. 7.569.686).

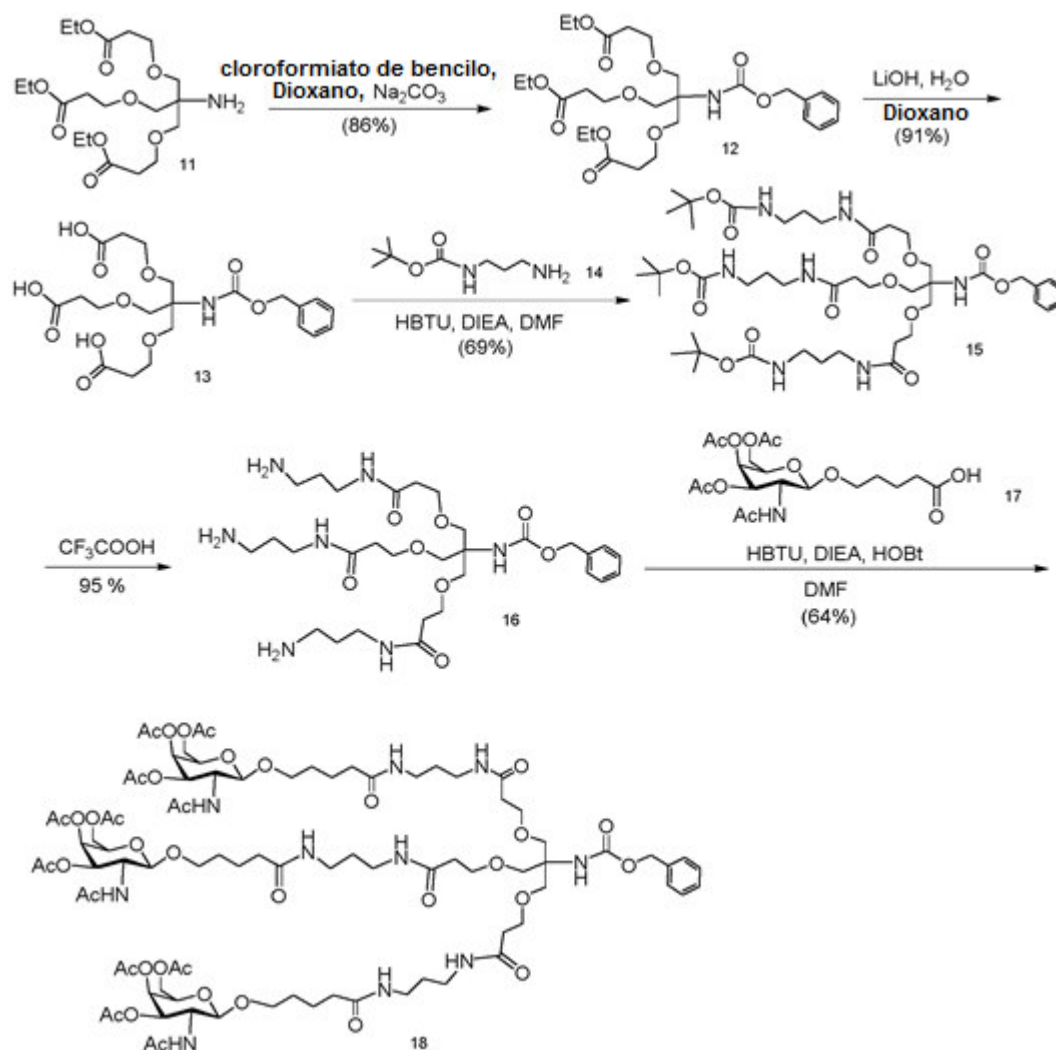
Ejemplo 2: Preparación de Compuesto 7

Compuesto 3 (2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-β-Dgalactopiranos o pentaacetato de galactosamina) está comercialmente disponible. Compuesto 5 se preparó de acuerdo con procedimientos publicados (Weber et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2692).

Ejemplo 3: Preparación de Compuesto 11

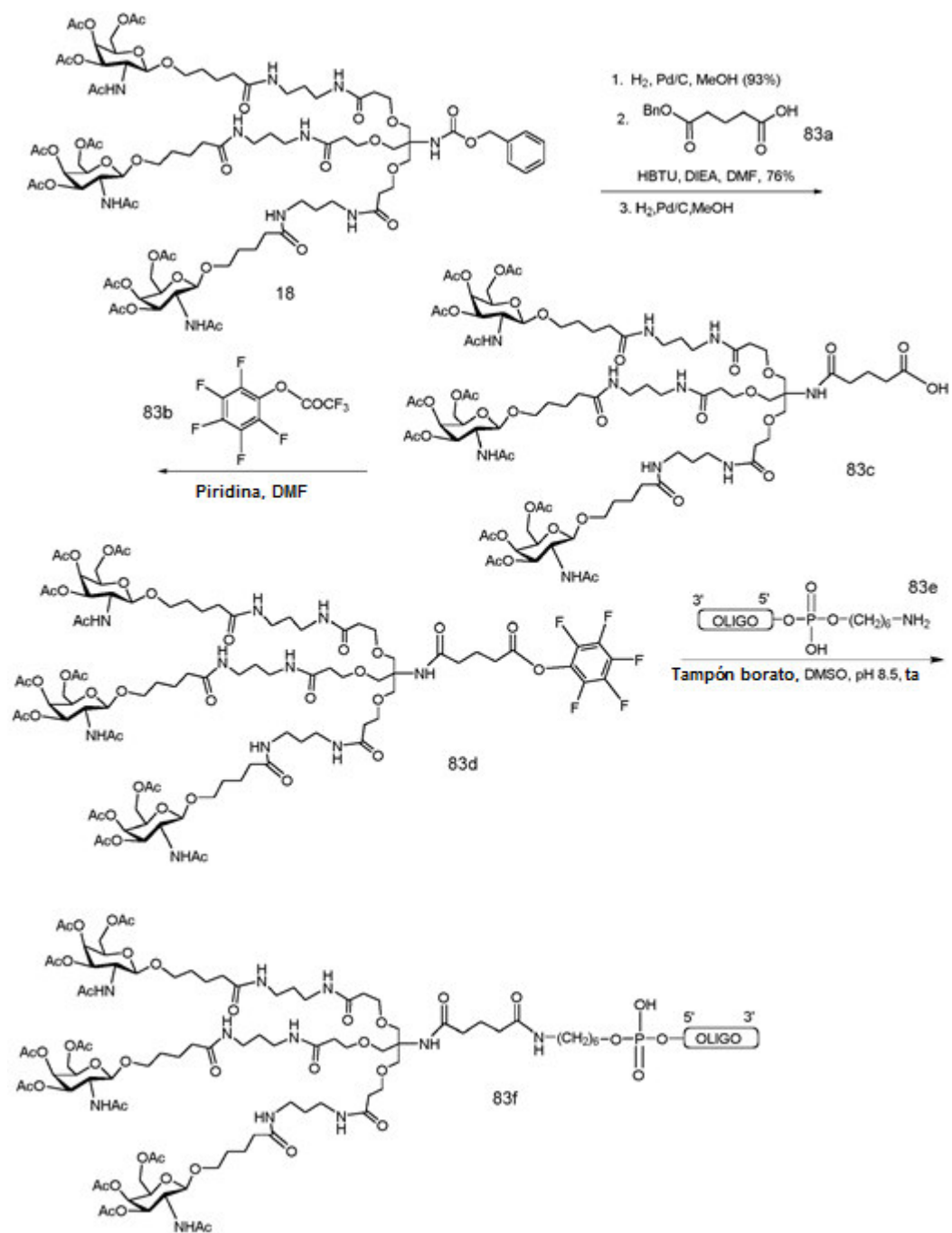
Compuestos 8 y 9 están comercialmente disponibles.

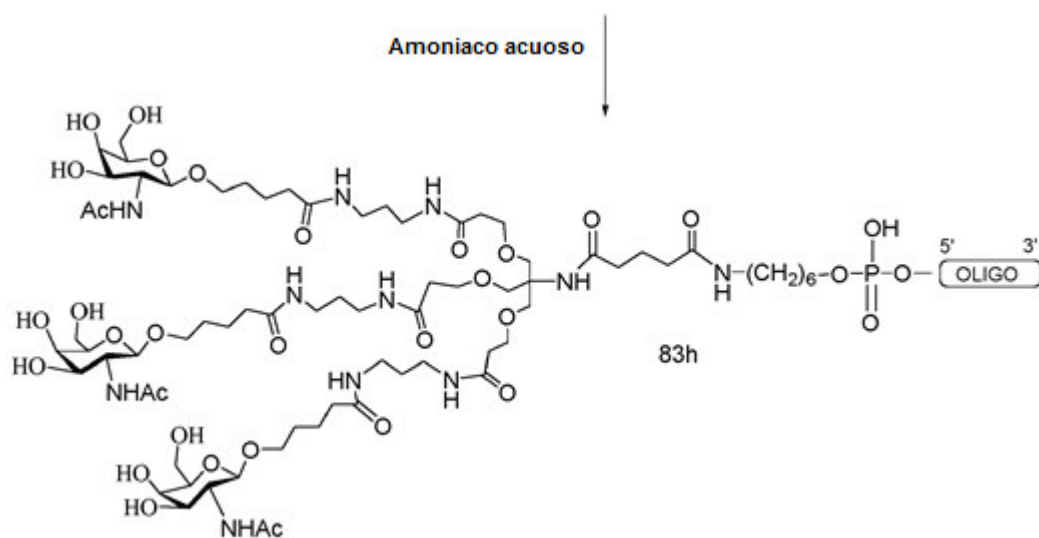
Ejemplo 4: Preparación de Compuesto 18



Compuesto 11 se preparó según los procedimientos ilustrados en el Ejemplo 3. Compuesto 14 está comercialmente disponible. Compuesto 17 se preparó de acuerdo con procedimientos reseñados por Rensen et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 5798-5808.

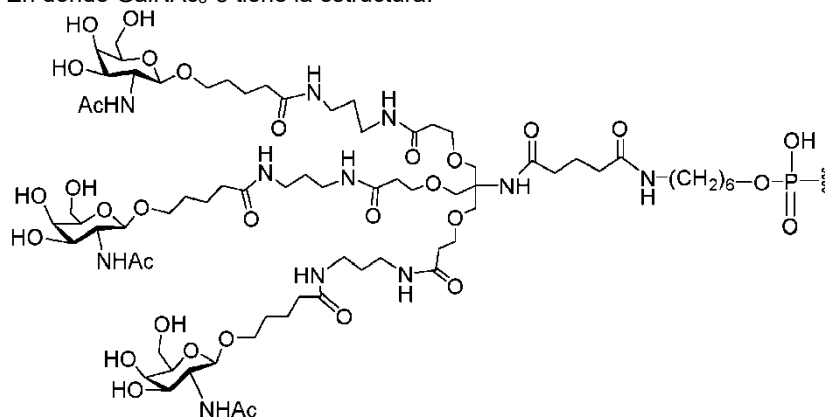
Ejemplo 39: Método general para la preparación de compuesto 83h oligomérico que comprende un Conjugado GalNAc₃-3 en el extremo 5' (GalNAc₃-1 modificado para la fijación al extremo 5') vía Soporte Sólido



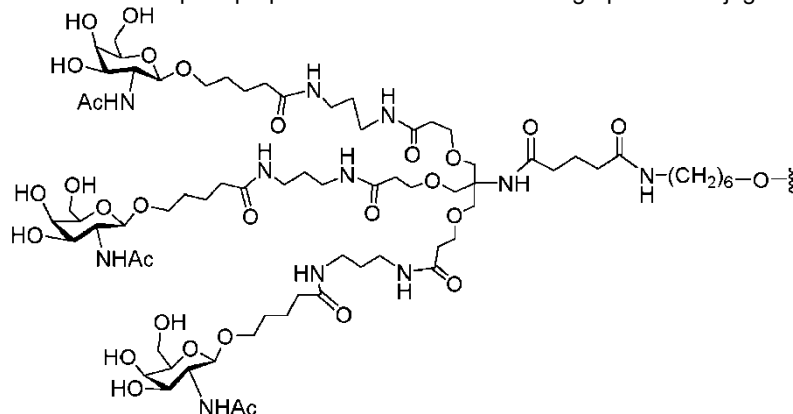


Compuesto 18 se preparó según los procedimientos ilustrados en el Ejemplo 4. Compuestos 83a y 83b están comercialmente disponibles. El Compuesto 83e oligomérico que comprende una hexilamina enlazada a fosfodiéster se preparó utilizando procedimientos de síntesis de oligonucleótidos estándares. El tratamiento del compuesto oligomérico protegido con amoniaco acuoso proporcionó el compuesto oligomérico conjugado 5'-GalNAc₃-3 (83h).

En donde GalNAc₃-3 tiene la estructura:



La parte de racimo de GalNAc₃ del grupo de conjugado GalNAc₃-3 (GalNAc₃-3_a) se puede combinar con cualquier resto escindible para proporcionar una diversidad de grupos de conjugado. En donde GalNAc₃-3_a tiene la fórmula:



Ejemplo 44: Efecto de los enlaces PO/PS en la inhibición antisentido de ASOs que comprende conjugado de GalNAc₃-1 (véase el Ejemplo 9) en el extremo 3' que fija como objetivo SRB-1

ISIS 655861 y 655862 que comprenden un conjugado de GalNAc₃-1 en el extremo 3' cada uno de los cuales fija como objetivo a SRB-1 se testaron en un estudio de administración única para determinar su capacidad de inhibir SRB-1 en ratones. El compuesto precursor no conjugado, ISIS 353382, se incluyó en el estudio para comparación.

- 5 Los ASOs son gapmeros 5-10-5 MOE, en donde la región gap comprende diez 2'-desoxirribonucleósidos y cada una de las regiones de ala comprende cinco nucleósidos modificados con 2'-MOE. Los ASOs se prepararon utilizando métodos similares a los ilustrados previamente en el Ejemplo 19 y se describen en la Tabla 36 que figura a continuación.

Tabla 36

ASOs modificados que comprende conjugado de GalNAc₃-1 en el extremo 3' que fija como objetivo SRB-1			
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Química	SEQ ID N°
353382 (precursor)	G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _c	PS completo sin conjugado	143
655861	G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{co} A _{do} ^m -GalNAc ₃ -1 _a	PS completo con conjugado GalNAc ₃ -1	144
655862	G _{cs} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{co} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{cs} T _{cs} T _{co} A _{do} ^m -GalNAc ₃ -1 _a	PS/PO mixto con conjugado GalNAc ₃ -1	144

Subíndices: "e" indica nucleósido modificado con 2'-MOE; "d" indica β-D-2'-desoxirribonucleósido; "s" indica enlaces internucleosídicos fosforotioato (PS); "o" indica enlaces internucleosídicos fosfodiéster (PO); y "co" indica OP(=O)(OH)-. El superíndice "m" indica 5-metilcitosinas. La estructura de "GalNAc₃-1" se muestra en el Ejemplo 9.

15 **Tratamiento**

Se inyectaron por vía subcutánea una vez ratones Balb/c machos de seis semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) a la dosis que se muestra a continuación con ISIS 353382, 655861, 655862 o con control tratado con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Antes del tratamiento, así como después de la última dosis, se extrajo sangre de cada uno de los ratones y se analizaron muestras de plasma. Los ratones fueron sacrificados 72 horas después de la administración final para determinar los niveles de ARNm de SRB-1 hepático utilizando la PCR en tiempo real y reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR) de acuerdo con protocolos estándar. Los niveles de ARNm de SRB-1 se determinaron con relación al ARN total (utilizando Ribogreen), antes de la normalización al control tratado con PBS. Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje medio de niveles de ARNm de SRB-1 para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados al control tratado con PBS y se indican como "% de PBS". Las DE₅₀s se midieron utilizando métodos similares a los descritos previamente y se presentan a continuación.

Tal como se ilustra en la Tabla 37, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo los niveles de ARNm de SRB-1 de una manera dependiente de la dosis en comparación con el control tratado con PBS. En efecto, los oligonucleótidos antisentido que comprenden el conjugado GalNAc₃-1 en el extremo 3' (ISIS 655861 y 655862) mostraron una mejora sustancial en la potencia en comparación con el oligonucleótido antisentido no conjugado (ISIS 353382).. Además, ISIS 655862 con enlaces mixtos de PS/PO mostró una mejora en la potencia con relación a PS completo (ISIS 655861)

Tabla 37

Efecto de los enlaces PO/PS en la inhibición antisentido de ASOs que comprende conjugado de GalNAc₃-1 en el extremo 3' que fija como objetivo SRB-1					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Niveles de ARNm de SRB-1 (% PBS)	DE ₅₀ (mg/kg)	Química	SEQ ID N°
PBS	0	100	--	--	
	3	76,65	10,4		143

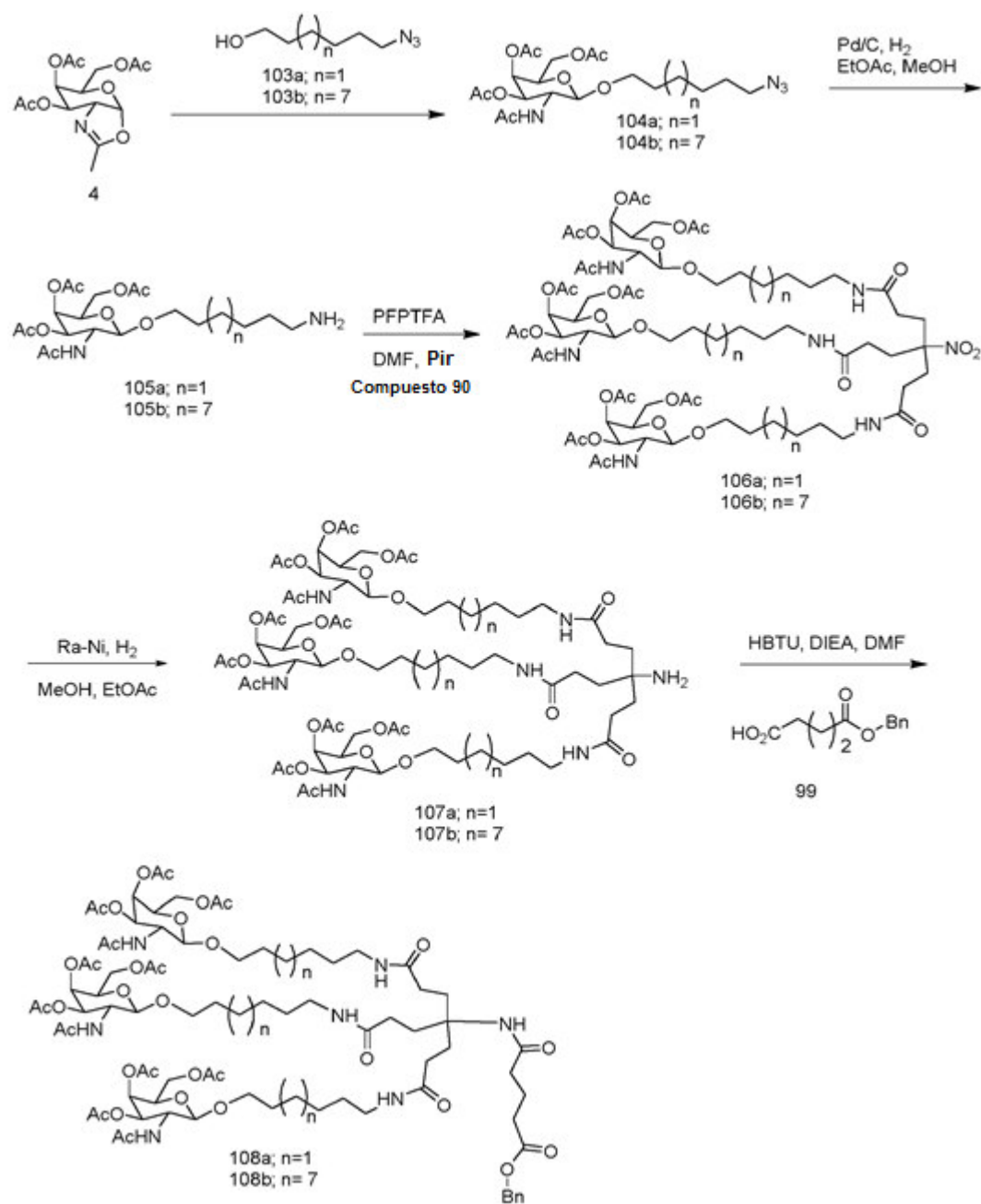
Efecto de los enlaces PO/PS en la inhibición antisentido de ASOs que comprende conjugado de GalNAc₃-1 en el extremo 3' que fija como objetivo SRB-1					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Niveles de ARNm de SRB-1 (% PBS)	DE ₅₀ (mg/kg)	Química	SEQ ID N°
353382 (precursor)	10	52,40		PS completo sin conjugado	
	30	24,95			
655861	0,5	81,22	2,2	PS completo con conjugado GalNAc ₃ -1	144
	1,5	63,51			
	5	24,61			
	15	14,80			
655862	0,5	69,57	1,3	PS/PO mixto con conjugado GalNAc ₃ -1	144
	1,5	45,78			
	5	19,70			
	15	12,90			

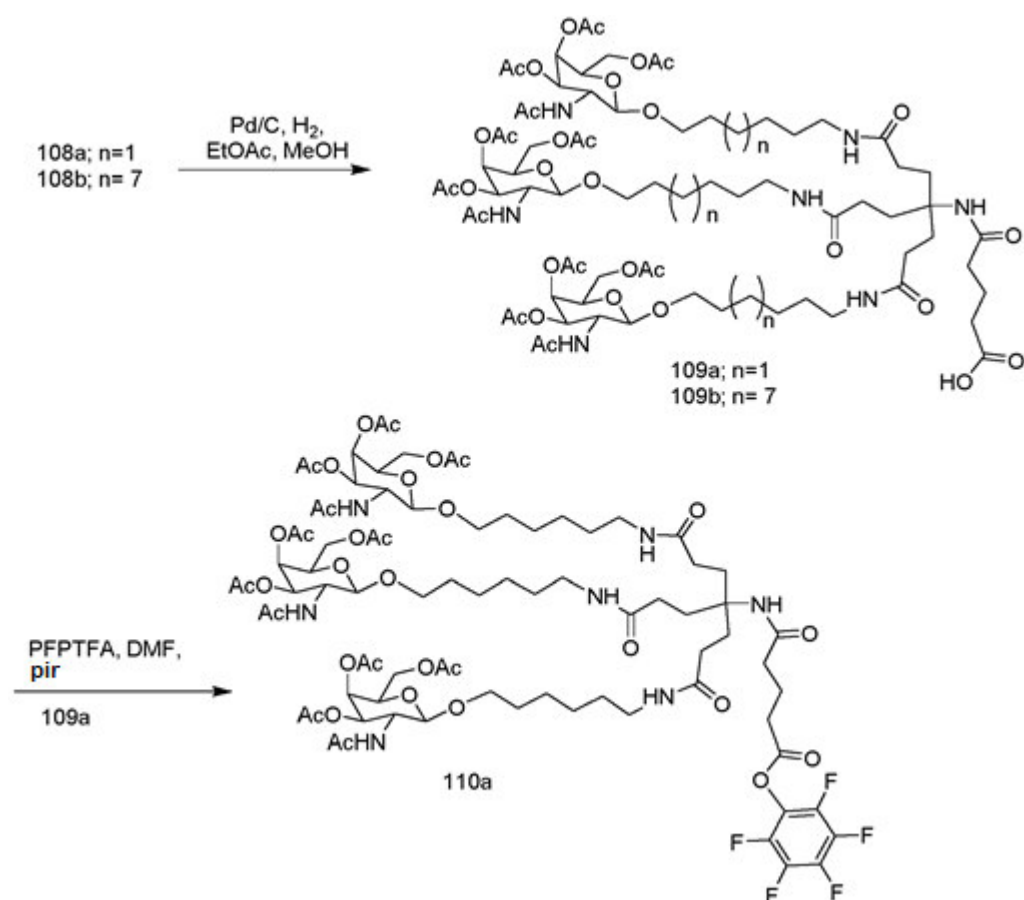
Los niveles de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), en suero, se midieron con relación a ratones a los que se inyectó solución salina utilizando protocolos estándares. También se evaluaron los pesos de los órganos. Los resultados demostraron que no se observaron elevaciones en los niveles de transaminasas (Tabla 38) o pesos de órganos (datos no mostrados) en ratones tratados con ASOs en comparación con el control de PBS. Además, el ASO con enlaces mixtos de PS/PO (ISIS 655862) mostró niveles de transaminasas similares en comparación con PS completo (ISIS 655861).

Tabla 38

Efecto de los enlaces PO/PS en los niveles de transaminasa de ASOs que comprenden conjugado de GalNAc₃-1 en el extremo 3' que fija como objetivo SRB-1					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Química	SEQ ID N°
PBS	0	28,5	65	--	
353382 (precursor)	3	50,25	89	PS completo sin conjugado	143
	10	27,5	79,3		
	30	27,3	97		
655861	0,5	28	55,7	PS completo con GalNAc ₃ -1	144
	1,5	30	78		
	5	29	63,5		
	15	28,8	67,8		
655862	0,5	50	75,5	PS/PO mixtos con GalNAc ₃ -1	144
	1,5	21,7	58,5		
	5	29,3	69		
	15	22	61		

Ejemplo 45: Preparación de Éster de PFP, Compuesto 110a





Compuesto 4 (9,5 g, 28,8 mmol) se trató con compuesto 103a o 103b (38 mmol), individualmente, y TMSOTf (0,5 eq.) y tamices moleculares en diclorometano (200 mL) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. En ese momento, la capa orgánica se filtró a través de celite, luego se lavó con bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Después, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se redujo a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2% -> 10% de metanol/diclorometano) para dar compuestos 104a y 104b con > 80% de rendimiento. La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

Compuestos 104a y 104b se trataron en las mismas condiciones que para los compuestos 100a-d (Ejemplo 47), para dar compuestos 105a y 105b con un rendimiento > 90%. La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

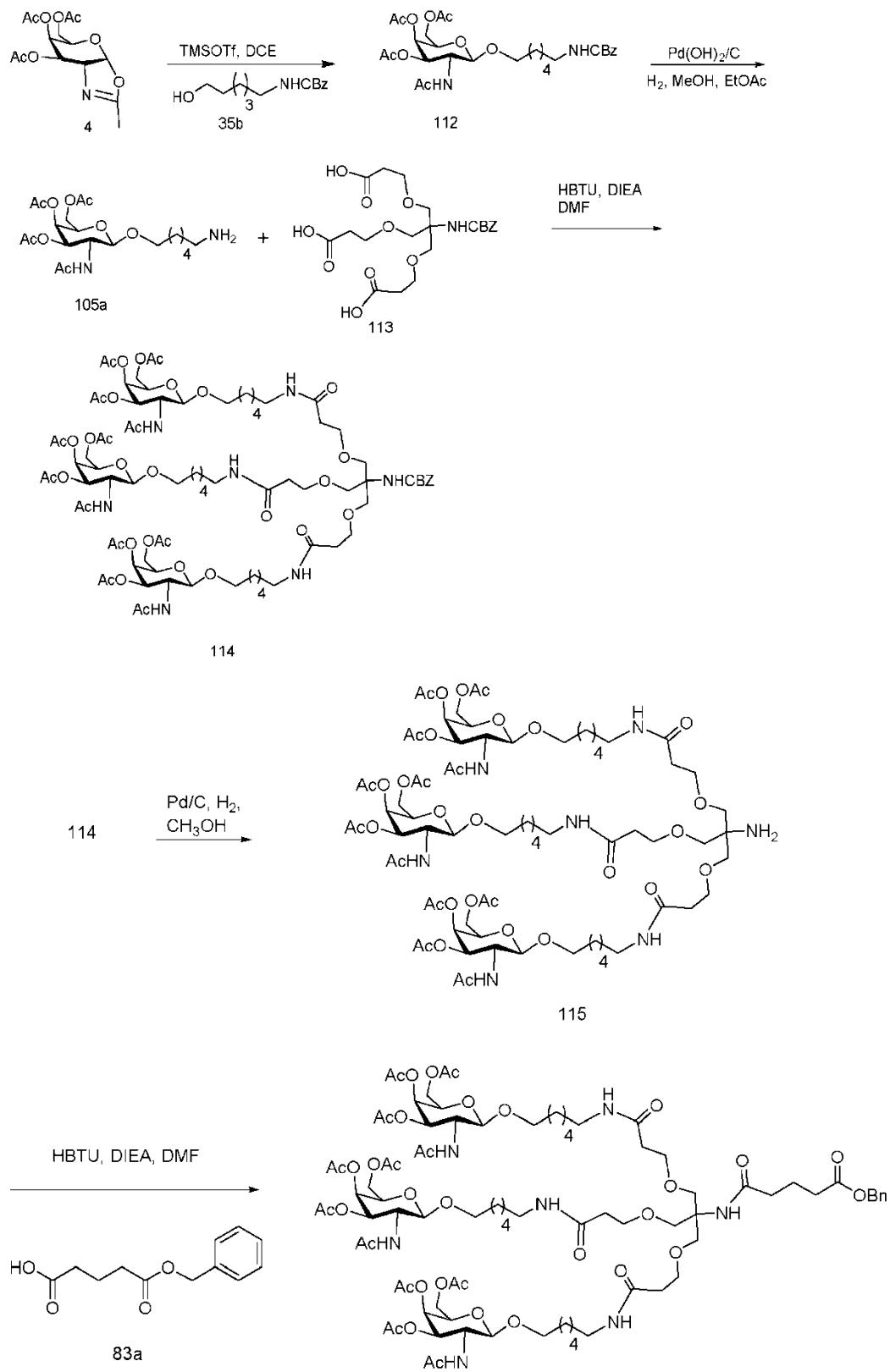
Compuestos 105a y 105b se trataron individualmente con compuesto 90 en las mismas condiciones que para los compuestos 901a-d, para dar compuestos 106a (80%) y 106b (20%). La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

Compuestos 106a y 106b se trataron en las mismas condiciones que para los compuestos 96a-d (Ejemplo 47), para dar 107a (60%) y 107b (20%). La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

Compuestos 107a y 107b se trataron en las mismas condiciones que para los compuestos 97a-d (Ejemplo 47), para dar compuestos 108a y 108b con un rendimiento de 40-60%. La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

Compuestos 108a (60%) y 108b (40%) se trataron en las mismas condiciones que para los compuestos 100a-d (Ejemplo 47), para dar compuestos 109a y 109b con un rendimiento > 80%. La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura.

Compuesto 109a se trató en las mismas condiciones que para los compuestos 101a-d (Ejemplo 47), para dar Compuesto 110a con un rendimiento de 30-60%. La LCMS y la RMN de protones eran consistentes con la estructura. Alternativamente, el Compuesto 110b se puede preparar de una manera similar comenzando con Compuesto 109b.

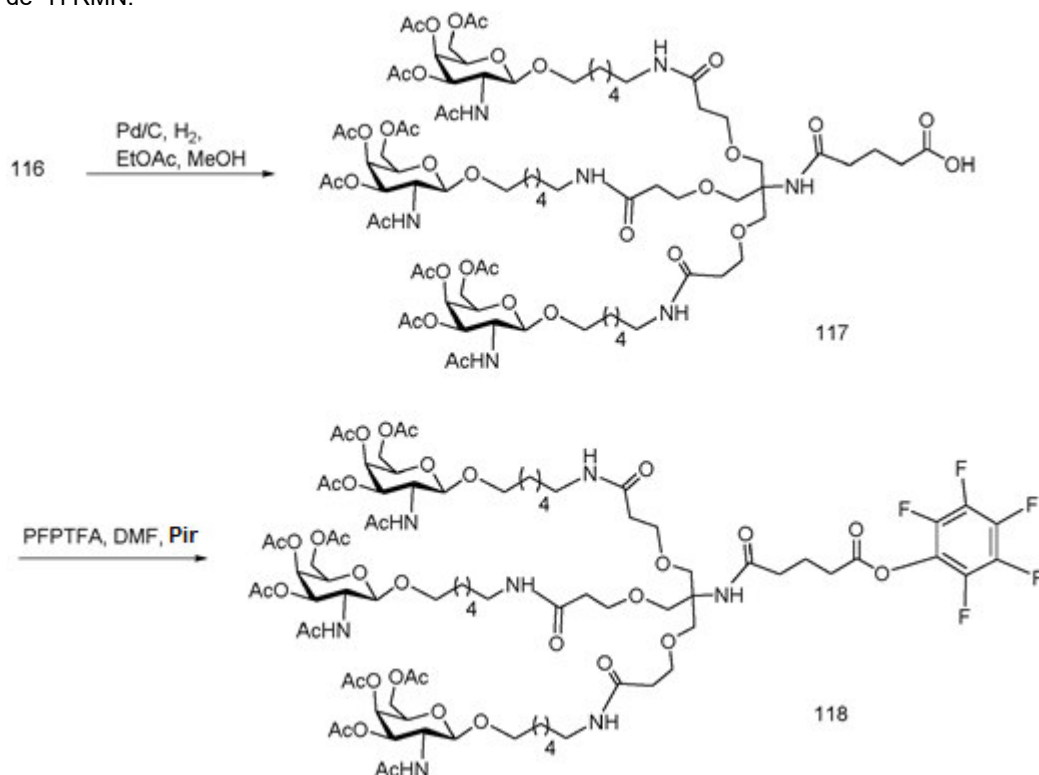
Ejemplo 48: Preparación de Oligonucleótido 119 que Comprende GalNAc₃-7

Compuesto 112 (5 g, 8,6 mmol) se disolvió en metanol/acetato de etilo 1:1 (22 mL/22 mL). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con metanol/acetato de etilo 1:1. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y concentraron a sequedad para producir Compuesto 105a (cuantitativo). La estructura fue confirmada por LCMS.

Compuesto 113 (1,25 g, 2,7 mmol), HBTU (3,2 g, 8,4 mmol) y DIEA (2,8 mL, 16,2 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (17 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esto se añadió una solución de Compuesto 105a (3,77 g, 8,4 mmol) en DMF anhidra (20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se separó a presión reducida para obtener un aceite. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 10 al 20% en diclorometano para producir Compuesto 114 (1,45 g, 30%). La estructura se confirmó mediante LCMS y análisis de ^1H RMN.

Compuesto 114 (1,43 g, 0,8 mmol) se disolvió en metanol/acetato de etilo 1:1 (4 mL/4 mL). Se añadió paladio sobre carbono (húmedo, 0,14 g). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con metanol/acetato de etilo (1:1). El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron juntos y se evaporaron a presión reducida para producir Compuesto 115 (cuantitativo). La estructura se confirmó mediante LCMS y análisis de ^1H RMN.

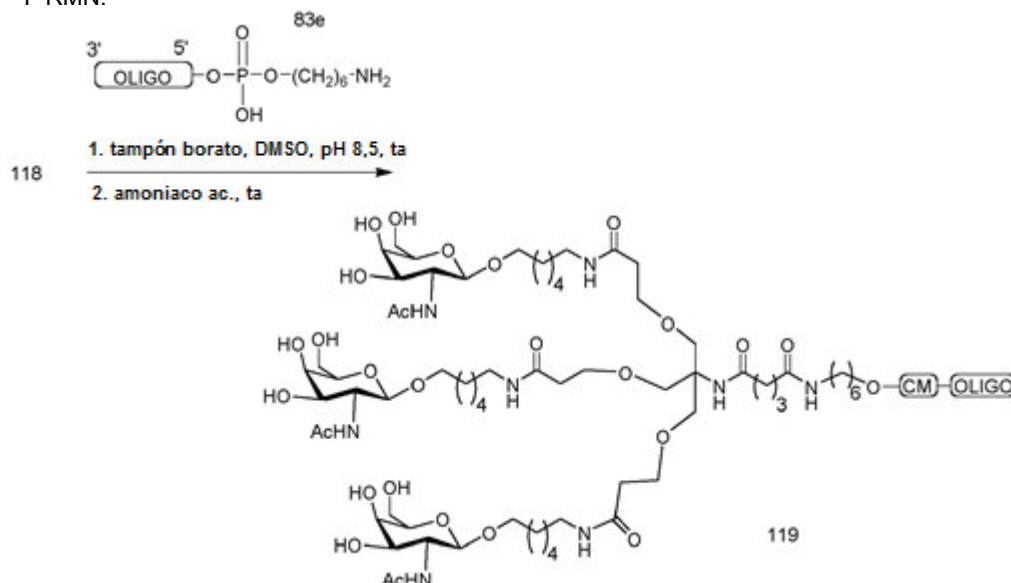
Compuesto 83a (0,17 g, 0,75 mmol), HBTU (0,31 g, 0,83 mmol) y DIEA (0,26 mL, 1,5 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esto se añadió una solución de Compuesto 115 (1,22 g, 0,75 mmol) en DMF anhidra y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 3 a 15% en diclorometano para producir Compuesto 116 (0,84 g, 61%). La estructura se confirmó mediante LC MS y análisis de ^1H RMN.



Compuesto 116 (0,74 g, 0,4 mmol) se disolvió en metanol/acetato de etilo 1:1 (5 mL/5 mL). Se añadió paladio sobre carbono (húmedo, 0,074 g). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con metanol/acetato de etilo (1:1). El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron juntos

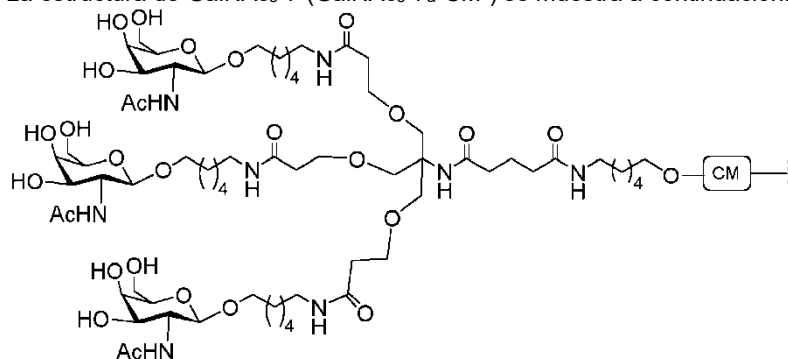
y se evaporaron a presión reducida para producir compuesto 117 (0,73 g, 98%). La estructura se confirmó mediante LCMS y análisis de ^1H RMN.

Compuesto 117 (0,63 g, 0,36 mmol) se disolvió en DMF anhidra (3 mL). A esta solución se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (70 μL , 0,4 mmol) y trifluoroacetato de pentafluorofenilo (72 μL , 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución de diclorometano se concentró a sequedad y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5 a 10% en diclorometano para producir compuesto 118 (0,51 g, 79%). La estructura se confirmó mediante LCMS y ^1H y ^{19}F RMN.

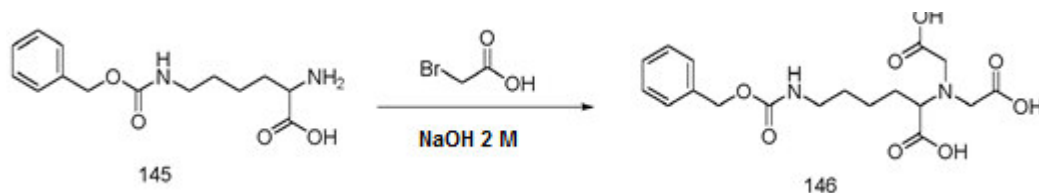


Compuesto oligomérico 119, que comprende un grupo de conjugado $\text{GalNAc}_3\text{-7}$ se preparó utilizando los procedimientos generales ilustrados en el Ejemplo 46. La parte de racimo de GalNAc_3 del grupo de conjugado $\text{GalNAc}_3\text{-7}$ ($\text{GalNAc}_3\text{-7}_a$) se puede combinar con cualquier resto escindible para proporcionar una diversidad de grupos de conjugado. En determinadas realizaciones, el resto escindible es $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{-Ad-P}(=\text{O})(\text{OH})-$.

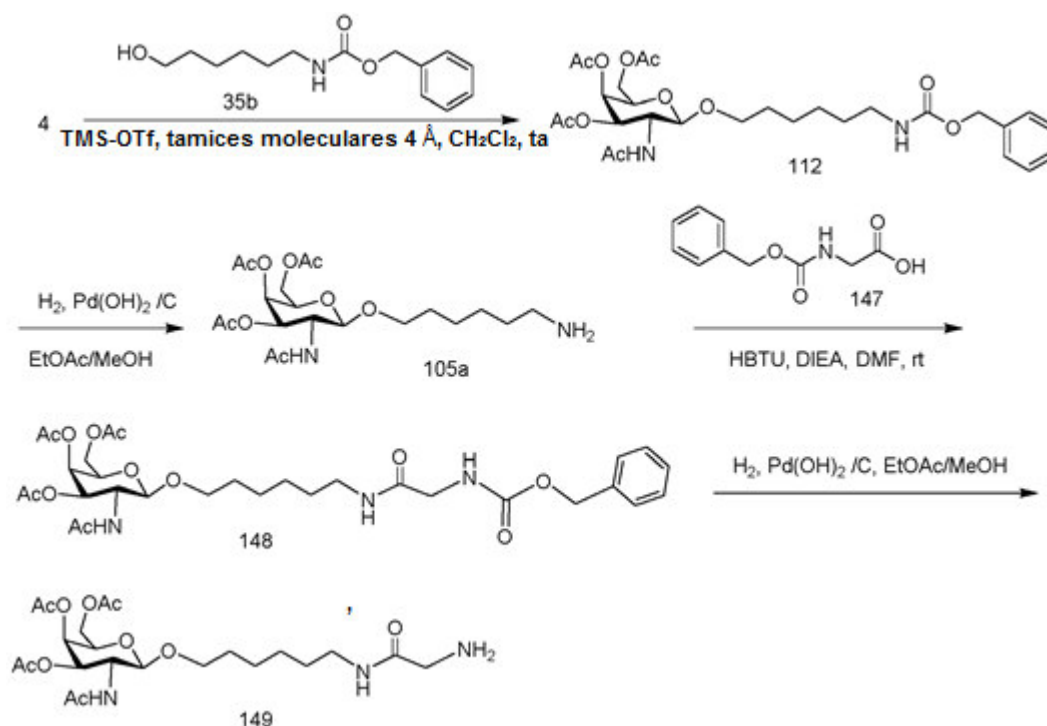
La estructura de $\text{GalNAc}_3\text{-7}$ ($\text{GalNAc}_3\text{-7}_a\text{-CM-}$) se muestra a continuación:



Ejemplo 51: Preparación de Oligonucleótido 155 que Comprende $\text{GalNAc}_3\text{-6}$



Compuesto 146 se sintetizó tal como se describe en la bibliografía (Analytical Biochemistry 1995, 229, 54-60).

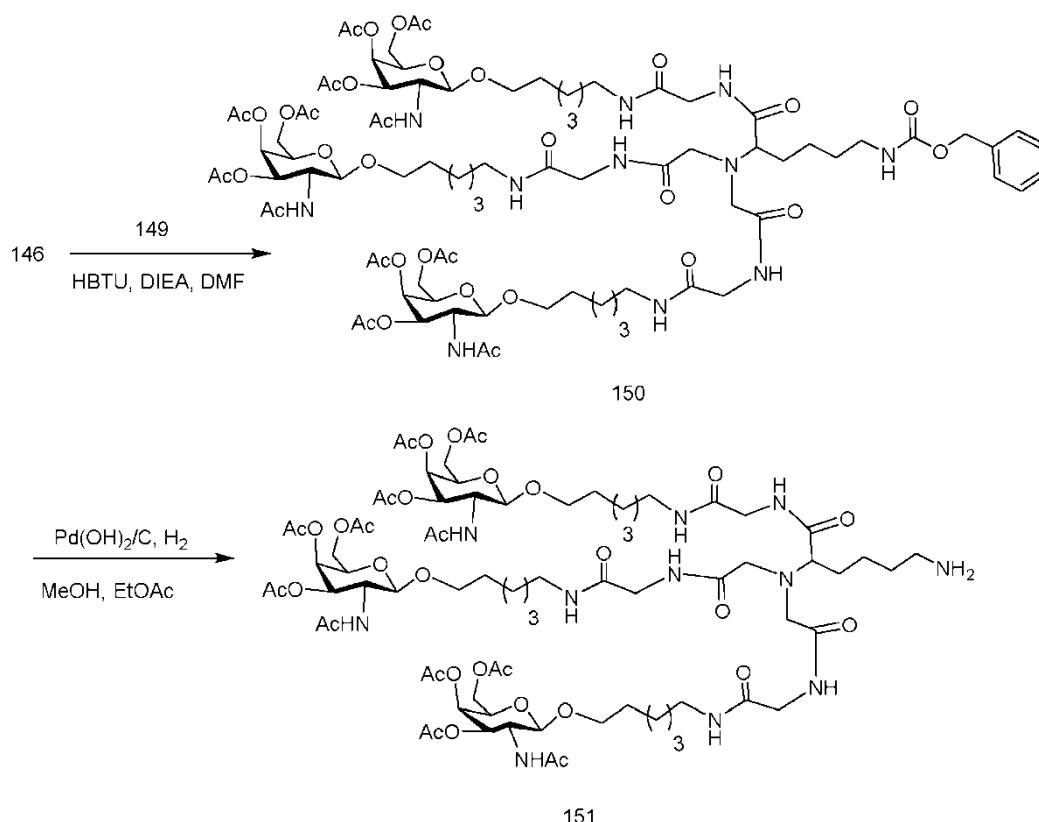


Compuesto 4 (15 g, 45,55 mmol) y compuesto 35b (14,3 gramos, 57 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (200 ml). Se añadieron tamices moleculares activados (4 Å. 2 g, en polvo) y se dejó agitar la reacción durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió TMS-OTf (4,1 ml, 22,77 mmol) y se dejó agitar la reacción a temp. ambiente durante la noche. Tras completarse, la reacción se enfrió bruscamente vertiéndola en solución de NaHCO₃ acuosa saturada (500 ml) y hielo machacado (~150 g). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite naranja a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 2-10% en CH₂Cl₂ para producir Compuesto 112 (16,53 g, 63%). LCMS y ¹H RMN fueron consistentes con el compuesto esperado.

Compuesto 112 (4,27 g, 7,35 mmol) se disolvió en MeOH/EtOAc 1:1 (40 ml). La mezcla de reacción se purgó burbujeando una corriente de argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono, 400 mg) y se burbujeó gas hidrógeno a través de la solución durante 30 minutos. Una vez completada (TLC MeOH al 10% en CH₂Cl₂ y LCMS), el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y se secó brevemente en alto vacío para producir Compuesto 105a (3,28 g). LCMS y ¹H RMN eran consistentes con el producto deseado.

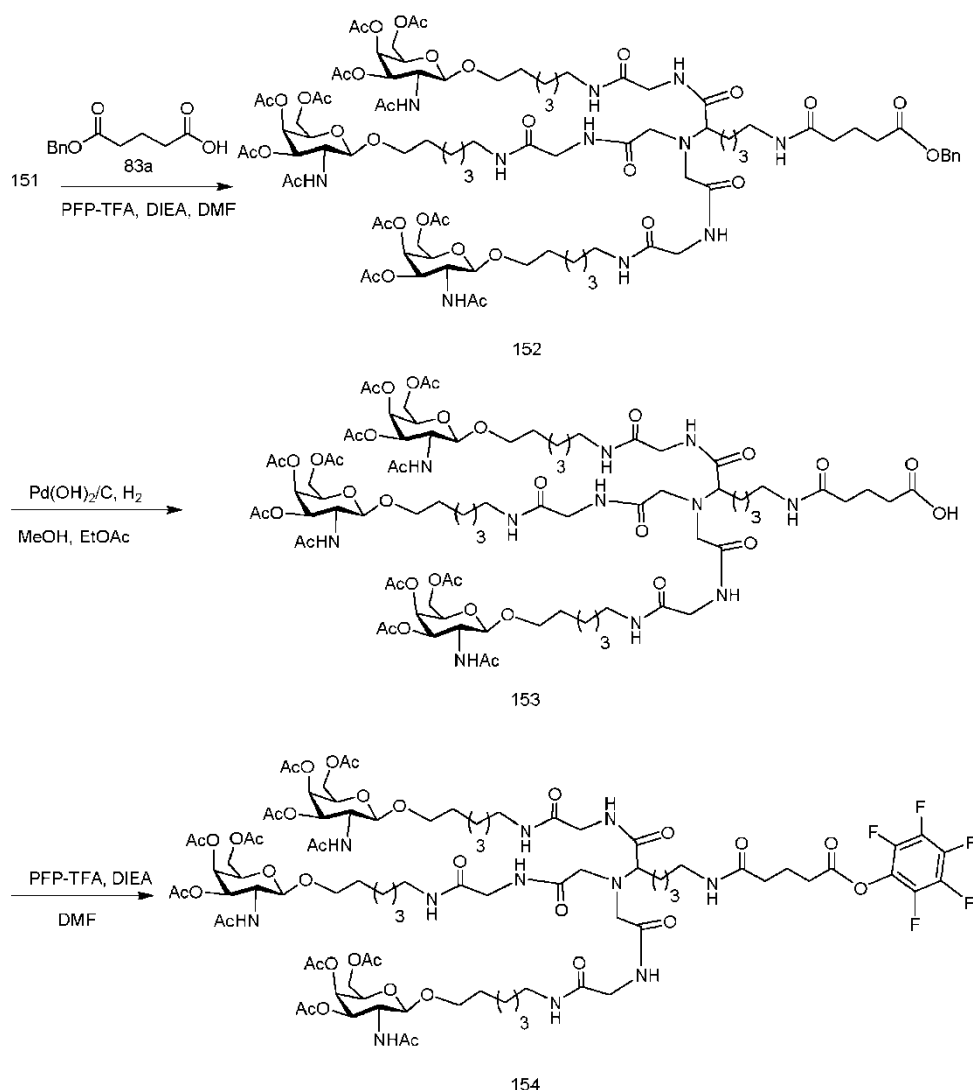
Compuesto 147 (2,31 g, 11 mmol) se disolvió en DMF anhidra (100 mL). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 3,9 mL, 22 mmol), seguido de HBTU (4 g, 10,5 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante ~ 15 minutos bajo nitrógeno. A esto se añadió una solución de compuesto 105a (3,3 g, 7,4 mmol) en DMF seca y se agitó durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un jarabe de naranja. El material bruto se purificó por cromatografía en columna con MeOH al 2-5 % en CH₂Cl₂ para producir Compuesto 148 (3,44 g, 73 %). LCMS y ¹H RMN fueron consistentes con el producto esperado.

Compuesto 148 (3,3 g, 5,2 mmol) se disolvió en MeOH/EtOAc 1:1 (75 ml). La mezcla de reacción se purgó burbujeando una corriente de argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono) (350 mg). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la solución durante 30 minutos. Una vez completada (TLC MeOH al 10% en DCM y LCMS), el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y se secó brevemente en alto vacío para producir Compuesto 149 (2,6 g). LCMS fue consistente con el producto deseado. El residuo se disolvió en DMF seco (10 ml) y se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.



Compuesto 146 (0,68 g, 1,73 mmol) se disolvió en DMF seca (20 ml). A esto se añadieron DIEA (450 μL , 2,6 mmol, 1,5 eq.) y HBTU (1,96 g, 0,5,2 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió una solución de compuesto 149 (2,6 g) en DMF anhidra (10 mL). El pH de la reacción se ajustó a pH = 9-10 mediante la adición de DIEA (si era necesario). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, seguido de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH al 2-10% en CH_2Cl_2 para producir Compuesto 150 (0,62 g, 20 %). LCMS y ^1H RMN fueron consistentes con el producto deseado.

Compuesto 150 (0,62 g) se disolvió en MeOH/EtOAc 1:1 (5 L). La mezcla de reacción se purgó burbujeando una corriente de argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono) (60 mg). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la solución durante 30 minutos. Tras la compleción (TLC MeOH al 10% en DCM y LCMS), el catalizador se separó por filtración (filtro de Teflon con punta de jeringa, 0,45 μm). El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y se secó brevemente en alto vacío para producir Compuesto 151 (0,57 g). La LCMS fue consistente con el producto deseado. El producto se disolvió en 4 mL de DMF seca y se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.

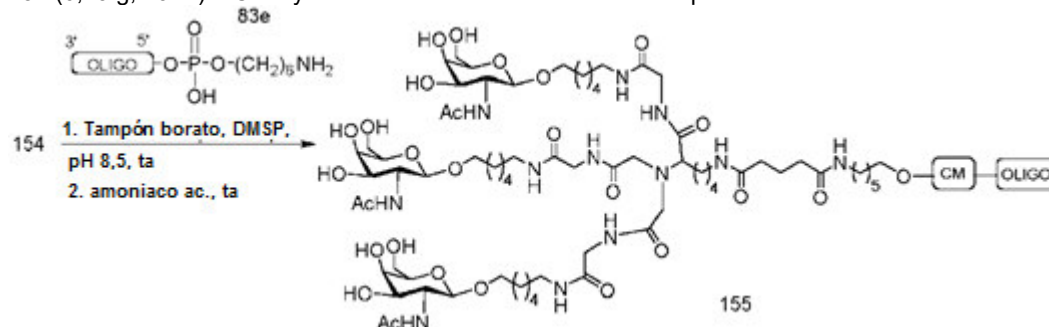


Compuesto 83a (0,11 g, 0,33 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5 mL) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (75 μL , 1 mmol) y PFP-TFA (90 μL , 0,76 mmol). La mezcla de reacción se volvió magenta al entrar tras contacto y gradualmente se volvió naranja a lo largo de los siguientes 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Tras la compleción (formación del éster de PFP), se añadió una solución de compuesto 151 (0,57 g, 0,33 mmol) en DMF. El pH de la reacción se ajustó a pH = 9-10 mediante la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (si era necesario). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante ~ 30 min. Tras la compleción, la mayor parte del disolvente se separó a presión reducida. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, seguido de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta un jarabe de naranja. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2-10% en CH_2Cl_2) para producir Compuesto 152 (0,35 g, 55 %). LCMS y ^1H RMN fueron consistentes con el producto deseado.

Compuesto 152 (0,35 g, 0,182 mmol) se disolvió en MeOH/EtOAc 1:1 (10 mL). La mezcla de reacción se purgó burbujeando una corriente de argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio sobre carbono) (35 mg). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la solución durante 30 minutos. Tras la compleción (TLC MeOH al 10% en DCM y LCMS), el catalizador se separó por filtración (filtro de Teflon con punta de jeringa, 0,45 μm). El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y se secó brevemente en alto vacío para producir Compuesto 153 (0,33 g, cuantitativo). La LCMS fue consistente con el producto deseado.

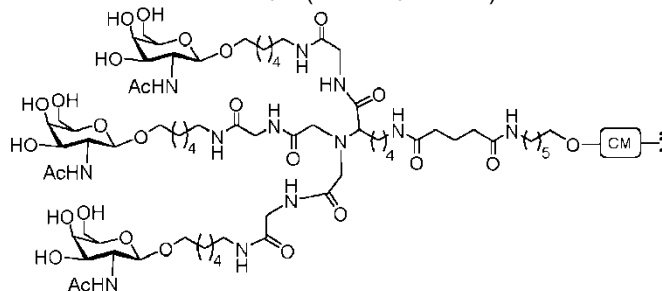
Compuesto 153 (0,33 g, 0,18 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5 mL) con agitación bajo nitrógeno.. A esto se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (65 μL , 0,37 mmol) y PFP-TFA (35 μL , 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante ~ 30 min. La mezcla de reacción se volvió magenta al entrar en contacto y gradualmente se volvió naranja. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a pH = 9-10 añadiendo más *N,N*-diisopropiletilamina. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC y LCMS. Tras la compleción, la mayor parte del disolvente se separó a presión reducida. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta un jarabe de color naranja. El

residuo se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con MeOH al 2-10% en CH₂Cl₂ para producir Compuesto 154 (0,29 g, 79 %). LCMS y ¹H RMN fueron consistentes con el producto deseado.



5 Compuesto oligomérico 155, que comprende un grupo de conjugado GalNAc₃-6 se preparó utilizando los procedimientos generales ilustrados en el Ejemplo 46. La parte de racimo de GalNAc₃ del grupo de conjugado GalNAc₃-6 (GalNAc₃-6a) se puede combinar con cualquier resto escindible para proporcionar una diversidad de grupos de conjugado. En determinadas realizaciones, el resto escindible es -P(=O)(OH)-Ad-P(=O)(OH)-.

10 La estructura de GalNAc₃-6 (GalNAc₃-6a-CM-) se muestra a continuación:



Ejemplo 56: Estudio dependiente de la dosis de oligonucleótidos que comprende un grupo de conjugado 3' o 5' (comparación de GalNAc₃-1, 2, 3, 5, 6, 7 y 10) que fija como objetivo SRB-1 *in vivo*

15 Los oligonucleótidos enumerados a continuación se testaron en un estudio dependiente de la dosis para la inhibición antisentido de SRB-1 en ratones.. Se incluyó ISIS 353382 no conjugado como patrón. Cada uno de los diversos grupos de conjugado GalNAc₃ se fijó en el extremo 5' del oligonucleótido respectivo mediante un nucleósido de 2'-desoxiadenosina enlazada por fosfodiéster (resto escindible), excepto ISIS 655861 que tenía el grupo de conjugado de GalNAc₃ fijado en el extremo 3'

20

Tabla 42

ASO modificado que fija como objetivo SRB-1				
ASO	Secuencia (5' a 3')	Motivo	Conjugado	SEQ ID N°
ISIS 353382 (precursor)	G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _c	5/10/5	sin conjugado	143
ISIS 655861	G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	5/10/5	GalNAc ₃ -1	144
ISIS 664507	GalNAc ₃ -2 _a -o'-A _{do} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} mC _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _c	5/10/5	GalNAc ₃ -2	145
ISIS 661161	GalNAc ₃ -3 _a -o'-A _{do} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} mC _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _c	5/10/5	GalNAc ₃ -3	145

ASO modificado que fija como objetivo SRB-1				
ASO	Secuencia (5' a 3')	Motivo	Conjugado	SEQ ID N°
ISIS 666224	GalNAc₃-5_a-o'-A_{ds}G_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_{cs}^mC_{cs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{cs}^mC_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_e	5/10/5	GalNAc₃-5	145
ISIS 666961	GalNAc₃-6_a-o'-A_{ds}G_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_{cs}^mC_{cs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{cs}^mC_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_e	5/10/5	GalNAc₃-6	145
ISIS 666981	GalNAc₃-7_a-o'-A_{ds}G_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_{cs}^mC_{cs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{cs}^mC_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_e	5/10/5	GalNAc₃-7	145
ISIS 666881	GalNAc₃-10_a-o'-A_{ds}G_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_{cs}^mC_{cs}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{cs}^mC_{cs}^mC_{cs}T_{cs}T_e	5/10/5	GalNAc₃-10	145

Las letras mayúsculas indican la nucleobase de cada uno de los nucleósidos y ^mC indica una 5-metil citosina. Subíndices: "e" indica nucleósido modificado con 2'-MOE; "d" indica un P-D-2'-desoxirribonucleósido; "s" indica enlaces internucleosídicos fosforotioato (PS); "o" indica enlaces internucleosídicos fosfodiéster (PO); y "o" 'indica -OP(=O)(OH)-. Los grupos de conjugado están en negrita.

La estructura de GalNAc₃-1_a se mostró previamente en el Ejemplo 9. La estructura de GalNAc₃-2_a se mostró previamente en el Ejemplo 37. La estructura de GalNAc₃-3_a se mostró previamente en el Ejemplo 39. La estructura de GalNAc₃-5_a se mostró previamente en el Ejemplo 49. La estructura de GalNAc₃-6_a se mostró previamente en el Ejemplo 51. La estructura de GalNAc₃-7_a se mostró previamente en el Ejemplo 48. La estructura de GalNAc₃-10_a se mostró previamente en el Ejemplo 46.

Tratamiento

Se inyectaron por vía subcutánea una vez ratones Balb/c machos de seis semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) a la dosificación que se muestra a continuación con ISIS 353382, 655861, 664507, 661161, 666224, 666961, 666981, 666881 o con solución salina. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Los ratones fueron sacrificados 72 horas después de la administración final para determinar los niveles de ARNm de SRB-1 hepático utilizando la PCR en tiempo real y reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR) de acuerdo con protocolos estándar. Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje medio de niveles de ARNm de SRB-1 para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados al control de solución salina.

Tal como se ilustra en la Tabla 43, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo los niveles de ARNm de SRB-1 de una manera dependiente de la dosis. De hecho, los oligonucleótidos antisentido conjugados mostraron una mejora sustancial en la potencia en comparación con el oligonucleótido antisentido no conjugado (ISIS 353382). Los oligonucleótidos antisentido conjugados en 5' mostraron un ligero aumento de la potencia en comparación con el oligonucleótido antisentido 3' conjugado.

Tabla 43

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de SRB-1 (% Solución salina)	Conjugado
Solución salina	n/a	100,0	
353382	3	96,0	ninguna
	10	73,1	
	30	36,1	
655861	0,5	99,4	GalNac₃-1 (3')

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de SRB-1 (% Solución salina)	Conjugado
	1,5	81,2	
	5	33,9	
	15	15,2	
664507	0,5	102,0	GalNac₃-2 (5')
	1,5	73,2	
	5	31,3	
	15	10,8	
661161	0,5	90,7	GalNac₃-3 (5')
	1,5	67,6	
	5	24,3	
	15	11,5	
666224	0,5	96,1	GalNac₃-5 (5')
	1,5	61,6	
	5	25,6	
	15	11,7	
666961	0,5	85,5	GalNac₃-6 (5')
	1,5	56,3	
	5	34,2	
	15	13,1	
666981	0,5	84,7	GalNac₃-7 (5')
	1,5	59,9	
	5	24,9	
	15	8,5	
666881	0,5	100,0	GalNac₃-10 (5')
	1,5	65,8	
	5	26,0	
	15	13,0	

Los niveles de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), en suero, se midieron con relación a ratones a los que se inyectó solución salina utilizando protocolos estándares. También se evaluaron bilirrubina total y BUN. El cambio en el peso corporal se evaluó sin cambios significativos con respecto al grupo de solución salina. Los valores de ALT, AST, bilirrubina total y BUN se muestran en la Tabla 44 que figura a continuación.

Tabla 44

ISIS N°	Dosificación mg/kg	ALT	AST	Bilirrubina total	BUN	Conjugado
Solución salina		26	57	0,2	27	
353382	3	25	92	0,2	27	ninguna
	10	23	40	0,2	25	
	30	29	54	0,1	28	
655861	0,5	25	71	0,2	34	GalNac₃-1 (3')
	1,5	28	60	0,2	26	
	5	26	63	0,2	28	

ISIS N°	Dosificación mg/kg	ALT	AST	Bilirrubina total	BUN	Conjugado
	15	25	61	0,2	28	
664507	0,5	25	62	0,2	25	GalNac ₃ -2 (5')
	1,5	24	49	0,2	26	
	5	21	50	0,2	26	
	15	59	84	0,1	22	
661161	0,5	20	42	0,2	29	GalNac ₃ -3 (5')
	1,5 g	37	74	0,2	25	
	5 g	28	61	0,2	29	
	15	21	41	0,2	25	
666224	0,5	34	48	0,2	21	GalNac ₃ -5 (5')
	1,5	23	46	0,2	26	
	5	24	47	0,2	23	
	15	32	49	0,1	26	
666961	0,5	17	63	0,2	26	GalNac ₃ -6 (5')
	1,5	23	68	0,2	26	
	5	25	66	0,2	26	
	15	29	107	0,2	28	
666981	0,5	24	48	0,2	26	GalNac ₃ -7 (5')
	1,5	30	55	0,2	24	
	5	46	74	0,1	24	
	15	29	58	0,1	26	
666881	0,5	20	65	0,2	27	GalNac ₃ -10 (5')
	1,5	23	59	0,2	24	
	5	45	70	0,2	26	
	15	21	57	0,2	24	

Ejemplo 80: Inhibición antisentido *in vivo* por oligonucleótidos que fijan como objetivo Alfa-1 Antitripsina (A1AT) que comprende un Conjugado de GalNac₃

- 5 Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 72 que figura a continuación se testaron en un estudio para la inhibición dependiente de la dosis de A1AT en ratones.

Tabla 72

ASOs modificado que fijan como objetivo A1AT				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo GalNac ₃	de CM	SEQ ID N°
476366	A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	n/a	n/a	152
656326	A _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{es} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _{eo} A _{do} ⁺ -GalNac ₃ -1 _a	GalNac ₃ -1a	A _d	153
678381		GalNac ₃ -3a	A _d	154

ASOs modificado que fijan como objetivo A1AT				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
	GalNAc₃-3_a-o' A _{do} A _{cs} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{cs} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e			
678382	GalNAc₃-7_a-o' A _{do} A _{cs} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{cs} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -7a	A _d	154
678383	GalNAc₃-10_a-o' A _{do} A _{cs} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{cs} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -10a	A _d	154
678384	GalNAc₃-13_a-o' A _{do} A _{cs} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m A _{cs} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{es} A _{es} G _{es} G _{es} A _e	GalNAc ₃ -13a	A _d	154

La estructura de GalNAc₃-1_a se mostró previamente en el Ejemplo 9, la estructura de GalNAc₃-3_a se mostró previamente en el Ejemplo 39, la estructura de GalNAc₃-7_a se mostró previamente en el Ejemplo 48, la estructura de GalNAc₃-10_a se mostró previamente en el Ejemplo 46 y la estructura de GalNAc₃-13_a se mostró previamente en el Ejemplo 62.

5

Tratamiento

Se inyectaron a cada uno de los ratones C57BL/6 machos de seis semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por vía subcutánea una vez por semana a la dosificación que se muestra más adelante, para un total de tres dosis, con un oligonucleótido enumerado en la Tabla 72 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Los ratones fueron sacrificados 72 horas después de la administración final. Los niveles de ARNm hepático de A1AT se determinaron utilizando la PCR en tiempo real y reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR) de acuerdo con protocolos estándares. Los niveles de proteína plasmática de A1AT se determinaron utilizando el ELISA de Alfa 1-Antitripsina de Ratón (catálogo n° 41-A1AMS-E01, Alpco, Salem, NH). Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje promedio de ARNm de hígado de A1AT y niveles de proteína plasmática para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados al control de PBS.

Tal como se ilustra en la Tabla 73, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo los niveles de ARNm de A1AT y de proteína plasmática A1AT de una manera dependiente de la dosis. Los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc fueron significativamente más potentes que el precursor (ISIS 476366).

20

Tabla 73

Niveles de ARNm hepático y proteína plasmática de A1AT					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de hígado A1AT (% PBS)	Proteína plasmática A1AT (% PBS)	Racimo de GalNAc ₃	CM
PBS	n/a	100	100	n/a	n/a
476366	5	86	78	n/a	n/a
	15	73	61		
	45	30	38		
656326	0,6	99	90	GalNAc ₃ -1a	A _d
	2	61	70		
	6	15	30		
	18	6	10		
678381	0,6	105	90	GalNAc ₃ -3a	A _d
	2	53	60		

Niveles de ARNm hepático y proteína plasmática de A1AT					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de hígado A1AT (% PBS)	Proteína plasmática A1AT (% PBS)	Racimo de GalNAc ₃	CM
	6	16	20		
	18	7	13		
678382	0,6	90	79	GalNAc ₃ -7a	Ad
	2	49	57		
	6	21	27		
	18	8	11		
678383	0,6	94	84	GalNAc ₃ -10a	Ad
	2	44	53		
	6	13	24		
	18	6	10		
678384	0,6	106	91	GalNAc ₃ -13a	Ad
	2	65	59		
	6	26	31		
	18	11	15		

Los niveles de transaminasa hepática y BUN en plasma se midieron en el momento del sacrificio utilizando protocolos estándares. También se midieron los pesos corporales y de los órganos. Los resultados se muestran en la Tabla 74 que figura a continuación. El peso corporal se muestra como % con respecto al valor de referencia. Los pesos de los órganos se muestran como % del peso corporal con relación al grupo de control PBS.

5

Tabla 74

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	Peso corporal (% valor de referencia)	Peso del hígado (Rel % PC)	Peso del riñón (Rel % PC)	Peso del bazo (Rel % PC)
PBS	n/a	25	51	37	119	100	100	100
476366	5	34	68	35	116	91	98	106
	15	37	74	30	122	92	101	128
	45	30	47	31	118	99	108	123
656326	0,6	29	57	40	123	100	103	119
	2	36	75	39	114	98	111	106
	6	32	67	39	125	99	97	122
	18	46	77	36	116	102	109	101
678381	0,6	26	57	32	117	93	109	110
	2	26	52	33	121	96	106	125
	6	40	78	32	124	92	106	126
	18	31	54	28	118	94	103	120
678382	0,6	26	42	35	114	100	103	103
	2	25	50	31	117	91	104	117
	6	30	79	29	117	89	102	107
	18	65	112	31	120	89	104	113
678383	0,6	30	67	38	121	91	100	123

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	Peso corporal (% valor de referencia)	Peso del hígado (Rel % PC)	Peso del riñón (Rel % PC)	Peso del bazo (Rel % PC)
	2	33	53	33	118	98	102	121
	6	32	63	32	117	97	105	105
	18	36	68	31	118	99	103	108
678384	0,6	36	63	31	118	98	103	98
	2	32	61	32	119	93	102	114
	6	34	69	34	122	100	100	96
	18	28	54	30	117	98	101	104

Ejemplo 81: Duración de la acción *in vivo* de oligonucleótidos que fijan como objetivo A1AT que comprenden un racimo GalNAc₃ Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 72 se testaron en un estudio de dosis única para duración de la acción en ratones.

Tratamiento

Se inyectó por vía subcutánea una vez a ratones C57BL/6 machos de seis semanas de edad a cada uno un oligonucleótido enumerado en la Tabla 72 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Se extrajo sangre el día antes de la dosificación para determinar el valor de referencia y a los 5, 12, 19 y 25 días después de la dosis. Los niveles de proteína A1AT en plasma se midieron mediante ELISA (véase el Ejemplo 80). Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje medio de los niveles de proteína A1AT en plasma para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados a los niveles del valor de referencia. Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc eran más potentes y tenían una duración de acción más prolongada que el precursor que carece de un conjugado de GalNAc (ISIS 476366). Además, los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de 5'-GalNAc (ISIS 678381, 678382, 678383 y 678384) eran generalmente incluso más potentes con una duración de acción incluso más prolongada que el oligonucleótido que comprende un conjugado de 3'-GalNAc (ISIS 656326).

Tabla 75

Niveles de proteína plasmática A1AT en ratones					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Momento (días post-dosis)	A1AT (% valor de referencia)	Racimo de GalNAc ₃	CM
PBS	n/a	5	93	n/a	n/a
		12	93		
		19	90		
		25	97		
476366	100	5	38	n/a	n/a
		12	46		
		19	62		
		25	77		
656326	18	5	33	GalNAc ₃ -1a	Ad
		12	36		
		19	51		
		25	72		
678381	18	5	21	GalNAc ₃ -3a	Ad
		12	21		
		19	35		

Niveles de proteína plasmática A1AT en ratones					
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Momento (días post-dosis)	A1AT (% valor de referencia)	Racimo de GalNAc ₃	CM
		25	48		
678382	18	5	21	GalNAc ₃ -7a	Ad
		12	21		
		19	39		
		25	60		
678383	18	5	24	GalNAc ₃ -10a	Ad
		12	21		
		19	45		
		25	73		
678384	18	5	29	GalNAc ₃ -13a	Ad
		12	34		
		19	57		
		25	76		

Ejemplo 82: Inhibición antisentido *in vitro* por oligonucleótidos que fijan como objetivo SRB-1 que comprende un conjugado de GalNAc₃

- 5 Se sembraron hepatocitos primarios de hígado de ratón en placas de 96 pocillos a razón de 15.000 células/pocillo 2 horas antes del tratamiento. Se añadieron los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 76 a 2, 10, 50 o 250 nM en medio Williams y las células E se incubaron durante la noche a 37 °C en 5% de CO₂. Las células se lisaron 16 horas después de la adición de oligonucleótidos y el ARN total se purificó utilizando RNasa 3000 BioRobot (Qiagen). Los niveles de ARNm de SRB-1 se determinaron utilizando la PCR en tiempo real y reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR) de acuerdo con protocolos estándares. Los valores de Cl₅₀ se determinaron utilizando el software Prism 4 (GraphPad). Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden una diversidad de diferentes grupos conjugados GalNAc y una diversidad de diferentes restos escindibles son significativamente más potentes en un experimento de absorción libre *in vitro* que los oligonucleótidos precursores que carecen de un grupo de conjugado GalNAc (ISIS 353382 y 666841).

Tabla 76

Inhibición de la expresión de SRB-1 <i>in vitro</i>						
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Enlaces	Racimo de GalNAc	CM	Cl ₅₀ (nM)	SEQ ID N°
353382	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	PS	n/d	n/d	250	143
655861	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{co} A _{do} -GalNAc ₃ -1 _a	PS	GalNAc ₃ -1 _a	Ad	40	144
661161	GalNAc ₃ -3 _a -0'A _{do} G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a	Ad	40	145
661162	GalNAc ₃ -3 _a -0'A _{do} G _{es} ^m C _{eo} T _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{es} T _{es} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a	Ad	8	145

Inhibición de la expresión de SRB-1 <i>in vitro</i>						
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Enlaces	Racimo GalNAc	de	CM	Cl ₅₀ (nM)
						SEQ ID N°
664078	G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} A _{ds} ^m GalNAc₃-9_a	PS	GalNAc ₃ -9 _a		A _d	20
665001	GalNAc₃-8_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -8 _a		A _d	70
666224	GalNAc₃-5_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -5 _a		A _d	80
666841	G _{cs} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PO/PS	n/a		n/a	>250
666881	GalNAc₃-10_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -10 _a		A _d	30
666904	GalNAc₃-3_a -o'-G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a		PO	9
666924	GalNAc₃-3_a -o'-T _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -3 _a		T _d	15
666961	GalNAc₃-6_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -6 _a		A _d	150
666981	GalNAc₃-7_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -7 _a		A _d	20
670061	GalNAc₃-13_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PS	GalNAc ₃ -13 _a		A _d	30
670699	GalNAc₃-3_a -o'-T _{ds} G _{cs} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{co} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a		T _d	15
670700	GalNAc₃-3_a -o'-A _{ds} G _{cs} ^m C _{co} T _{co} T _{co} ^m C _{co} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{co} ^m C _{co} ^m C _{cs} T _{cs} T _e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a		A _e	30

Inhibición de la expresión de SRB-1 <i>in vitro</i>						
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Enlaces	Racimo GalNAc	de	CM	Cl ₅₀ (nM)
						SEQ ID N°
670701	GalNAc₃-3_a-o'-T_{eo}G_{es}^mC_{eo}T_{eo}T_{eo}^mC_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}T_{es}T_e	PO/PS	GalNAc ₃ -3 _a		T _e	25
671144	GalNAc₃-12_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}T_e	PS	GalNAc ₃ -12 _a		A _d	40
671165	GalNAc₃-13_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{eo}T_{eo}T_{eo}^mC_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}T_{es}T_e	PO/PS	GalNAc ₃ -13 _a		A _d	8
671261	GalNAc₃-14_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}T_e	PS	GalNAc ₃ -14 _a		A _d	>250
671262	GalNAc₃-15_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}T_e	PS	GalNAc ₃ -15 _a		A _d	>250
673501	GalNAc₃-7_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{eo}T_{eo}T_{eo}^mC_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}T_{es}T_e	PO/PS	GalNAc ₃ -7 _a		A _d	30
673502	GalNAc₃-10_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{eo}T_{eo}T_{eo}^mC_{eo}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{eo}^mC_{eo}^mC_{es}T_{es}T_e	PO/PS	GalNAc ₃ -10 _a		A _d	8
675441	GalNAc₃-17_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}T_e	PS	GalNAc ₃ -17 _a		A _d	30
675442	GalNAc₃-18_a-o'-A_{do}G_{es}^mC_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{ds}G_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{es}^mC_{es}^mC_{es}T_{es}T_e	PS	GalNAc ₃ -18 _a		A _d	20
677841	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e A_{do}-GalNAc₃-19_a	PS	GalNAc ₃ -19 _a		A _d	40
677842	G _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _e A_{do}-GalNAc₃-20_a	PS	GalNAc ₃ -20 _a		A _d	30
677843		PS	GalNAc ₃ -23 _a		A _d	40

Inhibición de la expresión de SRB-1 <i>in vitro</i>						
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Enlaces	Racimo de GalNAc	CM	Cl ₅₀ (nM)	SEQ ID N°
	GalNAc₃-23_a-o'-Ad₀ G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} ^m C _{cs} C _{cs} T _{cs} T _e					

La estructura de GalNAc₃-1_a se mostró previamente en el Ejemplo 9, GalNAc₃-3_a se mostró en el Ejemplo 39, GalNAc₃-5_a se mostró en el Ejemplo 49, GalNAc₃-6_a se mostró en el Ejemplo 51, GalNAc₃-7_a se mostró en el Ejemplo 48, GalNAc₃-8_a se mostró en el Ejemplo 47, GalNAc₃-9_a se mostró en el Ejemplo 52, GalNAc₃-10_a se mostró en el Ejemplo 46, GalNAc₃-12_a se mostró en el Ejemplo 61, GalNAc₃-13_a se mostró en el Ejemplo 62, GalNAc₃-14_a se mostró en el Ejemplo 63, GalNAc₃-15_a se mostró en el Ejemplo 64, GalNAc₃-17_a se mostró en el Ejemplo 68, GalNAc₃-18_a se mostró en el Ejemplo 69, GalNAc₃-19_a se mostró en el Ejemplo 70, GalNAc₃-20_a se mostró en el Ejemplo 71 y GalNAc₃-23_a se mostró en el Ejemplo 76.

Ejemplo 83: Inhibición antisentido *in vitro* por oligonucleótidos que fijan como objetivo Factor XI que comprende un racimo de GalNAc₃

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 77 que figura a continuación se testaron en un estudio para la inhibición dependiente de la dosis de Factor XI en ratones.

Tabla 77

Oligonucleótidos modificados que fijan como objetivo Factor XI				
ISIS N°	Secuencia (5' a 3')	Racimo de GalNAc	CM	SEQ ID N°
404071	T _{cs} G _{cs} G _{cs} T _{cs} A _{cs} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{cs} G _{cs} A _{cs} G _{cs} G _c	n/a	n/a	146
656173	T _{cs} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{cs} G _{cs} G _{eo} Ad₀'-GalNAc₃-1_a	GalNAc ₃ -1 _a	Ad	147
663086	GalNAc₃-3_a-o'-Ad₀ T _{cs} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{cs} G _{cs} G _c	GalNAc ₃ -3 _a	Ad	155
678347	GalNAc₃-7_a-o'-Ad₀ T _{cs} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{cs} G _{cs} G _c	GalNAc ₃ -7 _a	Ad	155
678348	GalNAc₃-10_a-o'-Ad₀ T _{cs} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{cs} G _{cs} G _c	GalNAc ₃ -10 _a	Ad	155
678349	GalNAc₃-13_a-o'-Ad₀ T _{cs} G _{eo} G _{eo} T _{eo} A _{eo} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{eo} G _{eo} A _{cs} G _{cs} G _c	GalNAc ₃ -13 _a	Ad	155

La estructura de GalNAc₃-1_a se mostró previamente en el Ejemplo 9, la estructura de GalNAc₃-3_a se mostró previamente en el Ejemplo 39, la estructura de GalNAc₃-7_a se mostró en el Ejemplo 48, la estructura de GalNAc₃-10_a se mostró en el Ejemplo 46 y la estructura de GalNAc₃-13_a se mostró en el Ejemplo 62.

Tratamiento

Se inyectaron a cada uno de ratones de ocho semanas de edad por vía subcutánea una vez por semana a una dosificación que se muestra más adelante, para un total de tres dosis, con un oligonucleótido enumerado más adelante o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Los ratones fueron sacrificados 72 horas

después de la dosis final. Los niveles de ARNm del hígado del Factor XI se midieron utilizando la PCR en tiempo real y se normalizaron a ciclofilina de acuerdo con protocolos estándares. También se midieron transaminasas hepáticas, BUN y bilirrubina. Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje medio para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados al control de PBS.

Tal como se ilustra en la Tabla 78, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo el ARNm de Factor XI de una manera dependiente de la dosis. Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc eran más potentes que el precursor que carece de un conjugado de GalNAc (ISIS 404071). Además, los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de 5'-GalNAc (ISIS 663086, 678347, 678348 y 678349) eran generalmente incluso más potentes que el oligonucleótido que comprende un conjugado de 3'-GalNAc (ISIS 656173).

Tabla 78

Niveles de ARNm del hígado de Factor XI, transaminasas hepáticas, BUN y bilirrubina								
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de Factor XI (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	Bilirrubina (mg/dL)	Racimo de GalNAc ₃	SEQ ID N°
PBS	n/a	100	63	70	21	0,18	n/a	n/a
404071	3	65	41	58	21	0,15	n/a	146
	10	33	49	53	23	0,15		
	30	17	43	57	22	0,14		
656173	0,7	43	90	89	21	0,16	GalNAc ₃ -1a	147
	2	9	36	58	26	0,17		
	6	3	50	63	25	0,15		
663086	0,7	33	91	169	25	0,16	GalNAc ₃ -3a	155
	2	7	38	55	21	0,16		
	6	1	34	40	23	0,14		
678347	0,7	35	28	49	20	0,14	GalNAc ₃ -7a	155
	2	10	180	149	21	0,18		
	6	1	44	76	19	0,15		
678348	0,7	39	43	54	21	0,16	GalNAc ₃ -10a	155
	2	5	38	55	22	0,17		
	6	2	25	38	20	0,14		
678349	0,7	34	39	46	20	0,16	GalNAc ₃ -13a	155
	2	8	43	63	21	0,14		
	6	2	28	41	20	0,14		

Ejemplo 84: Duración de la acción *in vivo* de oligonucleótidos que fijan como objetivo Factor XI que comprende un Conjugado de GalNAc₃

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 77 se testaron en un estudio de dosis única para la duración de la acción en ratones.

Tratamiento

Se inyectó por vía subcutánea una vez a ratones de seis a ocho semanas de edad a cada uno un oligonucleótido enumerado en la Tabla 77 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Se extrajo sangre por sangrados de la cola el día antes de la dosificación para determinar el valor de referencia y a los 3, 10 y 17 días después de la dosis. Los niveles de proteína del Factor XI en plasma se midieron mediante ELISA utilizando anticuerpos de captura y detección biotinilados de Factor XI de R & D Systems, Minneapolis, MN (n° de catálogo AF2460 y n° BAF2460, respectivamente) y OptEIA Reagent Set B (n° de catálogo 550534, BD Biosciences, San Jose, CA). Los resultados que figuran a continuación se presentan como el porcentaje medio de los niveles de proteína Factor XI en plasma para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados a los niveles del valor de referencia.

Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc eran más potentes con una duración de acción más prolongada que el precursor que carece de un conjugado de GalNAc (ISIS 404071). Además, los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de 5'-GalNAc (ISIS 663086, 678347, 678348 y 678349) eran incluso más potentes con una duración de acción incluso más prolongada que el oligonucleótido que comprende un conjugado de 3'-GalNAc (ISIS 656173).

Tabla 79

Niveles de proteína plasmática Factor XI en ratones						
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Momento (días post-dosis)	Factor XI (% valor de referencia)	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
PBS	n/a	3	123	n/a	n/a	n/a
		10	56			
		17	100			
404071	30	3	11	n/a	n/a	146
		10	47			
		17	52			
656173	6	3	1	GalNAc ₃ -1a	Ad	147
		10	3			
		17	21			
663086	6	3	1	GalNAc ₃ -3a	Ad	155
		10	2			
		17	9			
678347	6	3	1	GalNAc ₃ -7a	Ad	155
		10	1			
		17	8			
678348	6	3	1	GalNAc ₃ -10a	Ad	155
		10	1			
		17	6			
678349	6	3	1	GalNAc ₃ -13a	Ad	155
		10	1			
		17	5			

Ejemplo 89: Inhibición antisentido *in vivo* por oligonucleótidos que fijan como objetivo Apolipoproteína A (Apo(a)) que comprende un conjugado de GalNAc₃

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 92 que figura a continuación se testaron en un estudio para la inhibición dependiente de la dosis de Apo(a) en ratones transgénicos.

Tabla 92

ASOs modificados que fijan como objetivo Apo(a)					
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°	
494372	T _{cs} G _{cs} ^m C _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{cs} G _{cs} T _{cs} T _{cs} ^m C _e	n/a	n/a	58	
681257	GalNAc₃-7a-o -T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	58	

ASOs modificados que fijan como objetivo Apo(a)					
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo GalNAc ₃	de	CM	SEQ ID N°

La estructura de GalNAc₃-7_a se mostró en el Ejemplo 48.

Tratamiento

- 5 Se inyectaron a cada uno de los ratones C57BL/6 hembras de ocho semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por vía subcutánea una vez por semana a la dosificación que se muestra más adelante, para un total de seis dosis, con un oligonucleótido enumerado en la Tabla 92 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 3-4 animales. Los sangrados de la cola se realizaron el día antes de la primera dosis y semanalmente después de cada una de las dosis para determinar los niveles de proteína Apo(a) en plasma. Los ratones fueron sacrificados dos días después de la administración final. Los niveles de ARNm hepático de Apo(a) se determinaron utilizando la PCR en tiempo real y reactivo de cuantificación de ARN RIBOGREEN® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OR) de acuerdo con protocolos estándares. Los niveles de proteína plasmática de Apo(a) se determinaron utilizando ELISA y se determinaron los niveles de transaminasas hepáticas. Los resultados de ARNm y proteína plasmática en la Tabla 93 se presentan como el porcentaje medio del grupo de tratamiento en relación con el grupo tratado con PBS. Los niveles de proteína plasmática se normalizaron adicionalmente al valor de referencia (BL) para el grupo de PBS. Los niveles medios absolutos de transaminasas y los pesos corporales (% en relación con los promedios del valor de referencia) se reseñan en la Tabla 94.

20 Tal como se ilustra en la Tabla 93, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo los niveles de ARNm de Apo(a) y de proteína plasmática de una manera dependiente de la dosis. Además, el oligonucleótido que comprende el conjugado de GalNAc fue significativamente más potente con una acción de mayor duración que el oligonucleótido precursor que carece de un conjugado de GalNAc. Como se ilustra en la Tabla 94, los oligonucleótidos no afectaron los niveles de transaminasas ni los pesos corporales, lo que indica que los oligonucleótidos se toleraron bien.

25 **Tabla 93**

Niveles de ARNm hepático de Apo(a) y proteína plasmática									
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de Apo(a) (% PBS)	Proteína plasmática Apo(a) (% PBS)						
			BL	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
PBS	n/a	100	100	120	119	113	88	121	97
494372	3	80	84	89	91	98	87	87	79
	10	30	87	72	76	71	57	59	46
	30	5	92	54	28	10	7	9	7
681257	0,3	75	79	76	89	98	71	94	78
	1	19	79	88	66	60	54	32	24
	3	2	82	52	17	7	4	6	5
	10	2	79	17	6	3	2	4	5

Tabla 94

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Peso corporal (% valor de referencia)
PBS	n/a	37	54	103
494372	3	28	68	106
	10	22	55	102
	30	19	48	103
681257	0,3	30	80	104
	1	26	47	105
	3	29	62	102

ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Peso corporal (% valor de referencia)
	10	21	52	107

Ejemplo 93: Inhibición antisentido *in vivo* por oligonucleótidos que fijan como objetivo SRB-1 que comprende alas y un conjugado de 5'-GalNAc₃ mixtos

- 5 Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 100 se testaron en un estudio dependiente de la dosis para la inhibición antisentido de SRB-1 en ratones..

Tabla 100

ASOs modificado que fijan como objetivo SRB-1				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
449093	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	n/d	n/d	165
699806	GalNAc₃-3_a-o ·T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -3a	PO	165
699807	GalNAc₃-7_a-o ·T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	165
699809	GalNAc₃-7_a-o ·T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} ^m C _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	165
699811	GalNAc₃-7_a-o ·T _{cs} T _{cs} ^m C _{cs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	165
699813	GalNAc₃-7_a-o ·T _{ks} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ds} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	165
699815	GalNAc₃-7_a-o ·T _{es} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	165

- 10 La estructura de GalNAc₃-3_a se demostró previamente en el Ejemplo 39, y la estructura de GalNAc₃-7_a se mostró previamente en el Ejemplo 48. Subíndices: "e" indica nucleósido modificado 2 'MOE; "d" indica β-D-2'-desoxirribonucleósido; "k" indica nucleósido bicíclico 6'-(S)-CH₃ (cEt); "s" indica enlaces internucleosídicos de fosforotioato (PS); "o" indica enlaces internucleosídicos fosfodiéster (PO). El superíndice "m" indica 5-metilcitosinas.

Tratamiento

- 15 Se inyectaron a ratones C57BL/6 de seis a ocho semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por vía subcutánea una vez la dosificación que se muestra más adelante, con un oligonucleótido enumerado en la Tabla 100 o con solución salina. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Los ratones fueron sacrificados 72 horas después de la administración final. Los niveles de ARNm de SRB-1 hepático se midieron utilizando PCR en tiempo real. Los niveles de ARNm de SRB-1 se normalizaron a los niveles de ARNm de ciclofilina de acuerdo con
- 20 protocolos estándares. Los resultados se presentan como el porcentaje medio de niveles de ARNm de SRB-1 para cada uno de los grupos de tratamiento con relación al grupo control de solución salina. Como se ilustra en la Tabla 101, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido redujo los niveles de ARNm de SRB-1 de una manera dependiente de la dosis, y los oligonucleótidos gapmero que comprenden un conjugado de GalNAc y que tienen alas que eran
- 25 modificaciones de cEt completo o azúcares mixtos fueron significativamente más potentes que el oligonucleótido precursor que carece de un conjugado y que comprende alas modificadas con cEt completo.

También se midieron los pesos corporales, las transaminasas hepáticas, la bilirrubina total y BUN, y los valores medios para cada uno de los grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 101. El peso corporal se muestra como el porcentaje de peso corporal medio con relación al peso corporal inicial (% BL) medido justo antes de la dosis de oligonucleótidos.

Tabla 101

Niveles de ARNm de SRB-1, ALT, AST, BUN y de bilirrubina total y pesos corporales							
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de SRB-1 (% PBS)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bil	BUN	Peso corporal (% BL)
PBS	n/a	100	31	84	0,15	28	102
449093	1	111	18	48	0,17	31	104
	3	94	20	43	0,15	26	103
	10	36	19	50	0,12	29	104
699806	0,1	114	23	58	0,13	26	107
	0,3	59	21	45	0,12	27	108
	1	25	30	61	0,12	30	104
699807	0,1	121	19	41	0,14	25	100
	0,3	73	23	56	0,13	26	105
	1	24	22	69	0,14	25	102
699809	0,1	125	23	57	0,14	26	104
	0,3	70	20	49	0,10	25	105
	1	33	34	62	0,17	25	107
699811	0,1	123	48	77	0,14	24	106
	0,3	94	20	45	0,13	25	101
	1	66	57	104	0,14	24	107
699813	0,1	95	20	58	0,13	28	104
	0,3	98	22	61	0,17	28	105
	1	49	19	47	0,11	27	106
699815	0,1	93	30	79	0,17	25	105
	0,3	64	30	61	0,12	26	105
	1	24	18	41	0,14	25	106

Ejemplo 95: Inhibición antisentido *in vivo* por oligonucleótidos que fijan como objetivo SRB-1 que comprende nucleósidos bicíclicos y un conjugado de 5'-GalNAc₃

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 104 se testaron en un estudio dependiente de la dosis para la inhibición antisentido de SRB-1 en ratones..

Tabla 104

ASOs modificado que fijan como objetivo SRB-1				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
440762	T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	n/d	n/d	137
666905	GalNAc₃-3a-o' T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -3a	PO	137
699782	GalNAc₃-7a-o' T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _k	GalNAc ₃ -7a	PO	137
699783	GalNAc₃-3a-o' T _{Is} ^m C _{Is} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{Is} ^m C _I	GalNAc ₃ -3a	PO	137
653621	T _{Is} ^m C _{Is} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{Is} ^m C _I Ado'-GalNAc₃-1a	GalNAc ₃ -1a	Ad	138

ASOs modificado que fijan como objetivo SRB-1				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
439879	T _{gs} ^m C _{gs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{gs} ^m C _g	n/d	n/d	137
699789	GalNAc₃-3a-o' T _{gs} ^m C _{gs} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{gs} ^m C _g	GalNAc ₃ -3a	PO	137

El subíndice "g" indica un nucleósido fluoro-HNA, el subíndice "1" indica un nucleósido bloqueado que comprende un puente 2'-O-CH₂-4'. Véase la leyenda de la tabla del Ejemplo 74 para ver otras abreviaturas. La estructura de GalNAc₃-1a se mostró previamente en el Ejemplo 9, la estructura de GalNAc₃-3a se mostró previamente en el Ejemplo 39 y la estructura de GalNAc₃-7a se mostró previamente en el Ejemplo 48.

Tratamiento

El estudio se completó utilizando el protocolo descrito en el Ejemplo 93. Los resultados se muestran en la Tabla 105 que figura más adelante y muestran que los oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc y diversas modificaciones de nucleósidos bicíclicos eran significativamente más potentes que el oligonucleótido precursor que carece de un conjugado y comprende modificaciones de nucleósidos bicíclicos. Además, el oligonucleótido que comprende un conjugado de GalNAc y modificaciones de fluoro-HNA fue significativamente más potente que el precursor que carece de un conjugado y que comprende modificaciones de fluoro-HNA. Los resultados de las mediciones de pesos corporales, transaminasas hepáticas, bilirrubina total y BUN indicaron que todos los compuestos fueron bien tolerados.

Tabla 105

Niveles de ARNm de SRB-1, ALT, AST, BUN y de bilirrubina total y pesos corporales		
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	ARNm de SRB-1 (% PBS)
PBS	n/a	100
440762	1	104
	3	65
	10	35
666905	0,1	105
	0,3	56
	1	18
699782	0,1	93
	0,3	63
	1	15
699783	0,1	105
	0,3	53
	1	12
653621	0,1	109
	0,3	82
	1	27
439879	1	96
	3	77
	10	37
699789	0,1	82
	0,3	69
	1	26

Ejemplo 96: Unión a proteínas plasmáticas de oligonucleótidos antisentido que comprenden un grupo de conjugado GalNAc₃

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 70 que fijan como objetivo ApoC-III y oligonucleótidos en la Tabla 106 que fijan como objetivo Apo(a) se testaron en un ensayo de ultra-filtración con el fin de evaluar la unión a proteínas plasmáticas.

Tabla 106

Oligonucleótidos modificados que fijan como objetivo Apo(a)				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	CM	SEQ ID N°
494372	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} T _{es} ^m C _e	n/d	n/d	58
693401	T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	n/d	n/d	58
681251	GalNAc₃-7a-^o T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7 _a	PO	58
681257	GalNAc₃-7a-^o T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7 _a	PO	58

Véase el Ejemplo 74 para la leyenda de la tabla. La estructura de GalNAc₃-7a se mostró previamente en el Ejemplo 48.

Las unidades de ultrafiltración Ultrafree-MC (30.000 NMWL, membrana de celulosa regenerada de baja unión, Millipore, Bedford, MA) se pre-acondicionaron con 300 µL de Tween 80 al 0,5% y se centrifugaron a 2000 g durante 10 minutos, luego con 300 µL de una solución de 300 µg/mL de un oligonucleótido de control en H₂O y se centrifugó a 2000 g durante 16 minutos. Con el fin de evaluar la unión a los filtros de cada uno de los oligonucleótidos de ensayo de las Tablas 70 y 106 a ser utilizado en los estudios, 300 µL de una solución 250 ng/mL de oligonucleótido en H₂O a pH 7,4 se colocó en los filtros pre-acondicionados y se centrifugó a 2000 g durante 16 minutos. Las muestras no filtradas y filtradas se analizaron mediante un ensayo ELISA para determinar las concentraciones de oligonucleótidos. Se utilizaron tres réplicas para obtener una concentración media para cada una de las muestras. La concentración media de la muestra filtrada con relación a la muestra no filtrada se utiliza para determinar el porcentaje de oligonucleótido que se recupera a través del filtro en ausencia de plasma (% de recuperación).

Las muestras de plasma entero congelado recogidas en K3-EDTA de voluntarios humanos normales, sin fármaco, monos cynomolgus y ratones CD-1, se adquirieron de Bioreclamation LLC (Westbury, NY). Los oligonucleótidos de ensayo se añadieron a partes alícuotas de plasma de 1,2 mL a dos concentraciones (5 y 150 µg/mL). Se colocó una parte alícuota (300 µL) de cada una de las muestras de plasma enriquecida en una unidad de filtro pre-acondicionada y se incubó a 37°C durante 30 minutos, seguido inmediatamente de centrifugación a 2000 g durante 16 minutos. Se analizaron partes alícuotas de muestras de plasma enriquecidas filtradas y no filtradas mediante un ELISA para determinar la concentración de oligonucleótidos en cada una de las muestras. Se utilizaron tres réplicas por concentración para determinar el porcentaje medio de oligonucleótidos unidos y no unidos en cada una de las muestras. La concentración media de la muestra filtrada con relación a la concentración de la muestra no filtrada se utiliza para determinar el porcentaje de oligonucleótido en el plasma que no se une a proteínas de plasma (% no unido). Los valores finales de oligonucleótidos no unidos se corrigen para la unión no específica dividiendo el % no unido por el % de recuperación para cada uno de los oligonucleótidos. Los valores del % final de oligonucleótidos unidos se determinan restando los valores del % final no unido de 100. Los resultados se muestran en la Tabla 107 para las dos concentraciones de oligonucleótidos testadas (5 y 150 µg/mL) en cada especie de plasma. Los resultados demuestran que los grupos de conjugado de GalNAc no tienen un impacto significativo en la unión a proteínas plasmáticas. Además, los oligonucleótidos con enlaces internucleosídicos PS completos y enlaces PO/PS mixtos se unen ambos a proteínas plasmáticas, y aquellos con enlaces PS completos se unen a proteínas plasmáticas en un grado algo mayor que aquellos con enlaces PO/PS mixtos.

Tabla 107

Porcentaje de oligonucleótido modificado unido a proteínas plasmáticas						
ISIS N°	Plasma humano		Plasma de mono		Plasma de ratón	
	5 µg/mL	150 µg/mL	5 µg/mL	150 µg/mL	5 µg/mL	150 µg/mL
304801	99,2	98,0	99,8	99,5	98,1	97,2
663083	97,8	90,9	99,3	99,3	96,5	93,0
674450	96,2	97,0	98,6	94,4	94,6	89,3
494372	94,1	89,3	98,9	97,5	97,2	93,6
693401	93,6	89,9	96,7	92,0	94,6	90,2
681251	95,4	93,9	99,1	98,2	97,8	96,1
681257	93,4	90,5	97,6	93,7	95,6	92,7

Ejemplo 98: Evaluación de los efectos pro-inflamatorios de oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc en el ensayo de hPMBC

- 5 Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 109 se testaron para determinar sus efectos pro-inflamatorios en un ensayo de hPMBC tal como se describe en los Ejemplos 23 y 24. (Véanse las Tablas 30, 83, 95 y 108 para las descripciones de los oligonucleótidos). ISIS 353512 es un alto respondedor utilizado como control positivo, y los otros oligonucleótidos se describen en las Tablas 83, 95 y 108. Los resultados mostrados en la Tabla 109 se obtuvieron utilizando sangre de un donante voluntario. Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden enlaces internucleosídicos mixtos de PO/PS produjeron respuestas pro-inflamatorias significativamente menores en comparación con los mismos oligonucleótidos que tienen enlaces PS completos. Además, el grupo de conjugado de GalNAc no tuvo un efecto significativo en este ensayo.

Tabla 109

ISIS N°	E _{max} /CE ₅₀	Racimo de GalNAc ₃	Enlaces	CM
353512	3630	n/d	PS	n/d
420915	802	n/d	PS	n/d
682881	1311	GalNAc ₃ -10	PS	A _d
682888	0,26	GalNAc ₃ -10	PO/PS	A _d
684057	1,03	GalNAc ₃ -19	PO/PS	A _d

Ejemplo 99: Afinidades de unión de oligonucleótidos que comprenden un conjugado de GalNAc para el receptor de asialoglicoproteína

- 20 Las afinidades de unión de los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 110 (véase la Tabla 76 para descripciones de los oligonucleótidos) para el receptor de asialoglicoproteína se testaron en un ensayo de unión al receptor competitivo. El ligando competidor, α1-glicoproteína ácida (AGP), se incubó en tampón acetato de sodio 50 mM (pH 5) con 1 U de neuraminidasa-agarosa durante 16 horas a 37°C, y se confirmó un > 90% de desialilación mediante un ensayo de ácido siálico o cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Se utilizó monoclóruo de yodo para yodar la AGP de acuerdo con el procedimiento de Atsma et al. (véase J Lipid Res. Enero de 1991; 32(1):173-81.) En este método, se añadió α1-glicoproteína ácida desialilada (de-AGP) a cloruro de yodo 10 mM, Na¹²⁵I y glicina 1 M en NaOH 0,25 M. Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, de-AGP marcada con ¹²⁵I se separó del ¹²⁵I libre concentrando la mezcla dos veces utilizando una columna giratoria 3 KDMWCO. La proteína se testó para determinar su eficacia y pureza de marcaje en un sistema de HPLC equipado con una columna Agilent SEC-3 (7,8 x 300 mm) y un contador β-RAM. Los experimentos de competencia utilizando de-AGP marcada con ¹²⁵I y diversas ASOs que contienen racimos de GalNAc se realizaron como sigue. Células HepG2 humana (10⁶ células/ml) se sembraron en placas de 6 pocillos en 2 ml de medio de crecimiento apropiados. Se utilizó medio MEM complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, L-glutamina 2 mM y HEPES 10 mM. Las células se incubaron durante 16-20 horas a 37°C con 5% y 10% de CO₂, respectivamente. Las células se lavaron con medio sin FBS antes del experimento. Las células se incubaron durante 30 min a 37°C con 1 ml de mezcla de competencia que contenía medios de crecimiento adecuados con FBS al 2%, de-AGP marcada con ¹²⁵I 10⁻⁸ M y ASOs que contienen racimos de GalNAc a concentraciones que varían de 10⁻¹¹ to 10⁻⁵ M. La unión no específica se determinó en presencia de azúcar de GalNAc 10⁻² M. Las células se lavaron dos veces con medio sin FBS para separar la de-AGP marcada con ¹²⁵I no unida y el ASO de GalNAc competidor. Las células se lisaron utilizando tampón RLT de Qiagen que contenía 1% de β-mercaptoetanol. Los lisados se transfirieron a tubos de ensayo de fondo redondo después de un breve ciclo de

congelación/descongelación de 10 min y se analizaron en un contador γ . La unión no específica se restó antes de dividir los recuentos de proteína ^{125} I por el valor de los recuentos de concentración de GalNAc-ASO más bajos. Las curvas de inhibición se ajustaron de acuerdo con una ecuación de unión competitiva de un solo sitio utilizando un algoritmo de regresión no lineal para calcular las afinidades de unión (K_D 's).

Los resultados de la Tabla 110 se obtuvieron a partir de experimentos realizados en cinco días diferentes. Los resultados para los oligonucleótidos marcados con un superíndice "a" son la media de experimentos realizados en dos días diferentes. Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado GalNAc en el extremo 5' se unen al receptor de asialoglicoproteína en células HepG2 humanas con una afinidad de 1,5 a 16 veces mayor que los oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado GalNAc en el extremo 3'.

Tabla 110

Resultados del ensayo de unión al receptor de asialoglicoproteína			
ISIS N°	Conjugado de GalNAc	Extremo del oligonucleótido al que está fijado conjugado de GalNAc	K_D (nM)
661161 ^a	GalNAc ₃ -3	5'	3,7
666881 ^a	GalNAc ₃ -10	5'	7,6
666981	GalNAc ₃ -7	5'	6,0
670061	GalNAc ₃ -13	5'	7,4
655861 ^a	GalNAc ₃ -1	3'	11,6
677841 ^a	GalNAc ₃ -19	3'	60,8

Ejemplo 100: Inhibición antisentido *in vivo* mediante oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado de GalNAc que fija como objetivo Apo(a) *in vivo*

Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 111a se testaron en un estudio de dosis única para la duración de la acción en ratones.

Tabla 111a

ASOs modificados que fijan como objetivo Apo(a)					
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo de GalNAc ₃	de CM	SEQ N°	ID
681251	GalNAc ₃ -7 _a -o ^a -T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	58	
681257	GalNAc ₃ -7 _a -o ^a -T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	58	

La estructura de GalNAc₃-7_a se mostró en el Ejemplo 48.

Tratamiento

A cada uno de ratones transgénicos hembras que expresan Apo(a) humana se les inyectó por vía subcutánea una vez por semana, para un total de 6 dosis, un oligonucleótido y la dosificación enumerada en la Tabla 111b o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 3 animales. Se extrajo sangre el día antes de la dosificación para determinar los niveles basales de proteína Apo(a) en plasma y a las 72 horas, 1 semana y 2 semanas después de la primera dosis. Se realizarán extracciones de sangre adicionales a las 3 semanas 4 semanas, 5 semanas y 6 semanas después de la primera dosis. Los niveles plasmáticos de proteína Apo(a) se midieron utilizando un ELISA. Los resultados en la Tabla 111b se presentan como el porcentaje medio de los niveles de proteína Apo(a) en plasma para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados a los valores de referencia (% BL). Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado de GalNAc exhibieron una potente reducción en la expresión de Apo(a). Este potente efecto se observó para el oligonucleótido que comprende enlaces internucleosídicos PS completos y el oligonucleótido que comprende enlaces mixtos PO y PS.

Tabla 111b

Niveles de proteína plasmática Apo(a)				
ISIS Nº	Dosificación (mg/kg)	Apo(a) a 72 horas (% BL)	Apo(a) a 1 semana (% BL)	Apo(a) a 3 semanas (% BL)
PBS	n/a	116	104	107
681251	0,3	97	108	93
	1,0	85	77	57
	3,0	54	49	11
	10,0	23	15	4
681257	0,3	114	138	104
	1,0	91	98	54
	3,0	69	40	6
	10,0	30	21	4

Ejemplo 101: Inhibición antisentido mediante oligonucleótidos que comprenden un racimo de GalNAc enlazado a través de un resto estable

- 5 Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 112 se testaron para determinar la inhibición de la expresión de APOC-III de ratón *in vivo*. Se inyectó por vía subcutánea una vez a ratones C57B1/6 a cada uno un oligonucleótido enumerado en la Tabla 112 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Cada uno de los ratones tratados con ISIS 440670 recibió una dosis de 2, 6, 20 o 60 mg/kg. Cada uno de los ratones tratados con ISIS 680772 o 696847 recibió 0,6, 2, 6 o 20 mg/kg. El grupo de conjugado de GalNAc de ISIS 696847 está enlazado mediante un resto estable, un enlace fosforotioato en lugar de un enlace que contiene fosfodiéster fácilmente escindible. Los animales fueron sacrificados 72 horas después de la dosis. Los niveles de ARNm de APOC-III hepático se midieron utilizando la PCR en tiempo real. Los niveles de ARNm de APOC-III se normalizaron a los niveles de ARNm de ciclofilina de acuerdo con protocolos estándares. Los resultados se presentan en la Tabla 112 como el porcentaje medio de niveles de ARNm de APOC-III para cada uno de los grupos de tratamiento con relación al grupo control de solución salina. Los resultados demuestran que los oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado de GalNAc eran significativamente más potentes que el oligonucleótido que carece de un grupo de conjugado. Además, el oligonucleótido que comprende un grupo de conjugado de GalNAc enlazado al oligonucleótido mediante un resto escindible (ISIS 680772) fue incluso más potente que el oligonucleótido que comprende un grupo de conjugado de GalNAc enlazado al oligonucleótido mediante un resto estable (ISIS 696847).

Tabla 112

Oligonucleótidos modificados que fijan como objetivo APOC-III de ratón					
ISIS Nº	Secuencias (5' a 3')	CM	Dosificación (mg/kg)	ARNm de APOC-III (%) PBS)	SEQ ID Nº
440670	${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	n/d	2	92	162
			6	86	
			20	59	
			60	37	
680772	GalNAc₃-7_{a-o} , ${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	PO	0,6	79	162
			2	58	
			6	31	
			20	13	
696847	GalNAc₃-7_{a-s} , ${}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}{}^mC_{es}A_{es}G_{es}{}^mC_{es}A_e$	n/d (PS)	0,6	83	162
			2	73	
			6	40	
			20	28	

La estructura de GalNAc₃-7_a se mostró en el Ejemplo 48.

Ejemplo 108: Inhibición antisentido *in vivo* mediante oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado de GalNAc que fija como objetivo Apo(a) *in vivo*

- 5 Los oligonucleótidos enumerados en la Tabla 118 que figura a continuación se testaron en un estudio de dosis única en ratones.

Tabla 118

ASOs modificados que fijan como objetivo Apo(a)				
ISIS N°	Secuencias (5' a 3')	Racimo GalNAc ₃	de CM	SEQ ID N°
494372	T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} ^m C _e	n/a	n/a	58
681251	GalNAc₃-7a -o-T _{es} G _{es} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{es} G _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	58
681255	GalNAc₃-3a -o-T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -3a	PO	58
681256	GalNAc₃-10a -o-T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -10a	PO	58
681257	GalNAc₃-7a -o-T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -7a	PO	58
681258	GalNAc₃-13a -o-T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _e	GalNAc ₃ -13a	PO	58
681260	T _{es} G _{eo} ^m C _{eo} T _{eo} ^m C _{eo} ^m C _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{eo} G _{eo} T _{es} T _{es} ^m C _{eo} A_{do}-GalNAc₃-19	GalNAc ₃ -19a	A _d	167

La estructura de GalNAc₃-7a se mostró en el Ejemplo 48.

Tratamiento

A cada uno de ratones transgénicos machos que expresan Apo(a) humana se les inyectó por vía subcutánea una vez un oligonucleótido y la dosificación enumerada en la Tabla 119 o con PBS. Cada uno de los grupos de tratamiento consistía en 4 animales. Se extrajo sangre el día antes de la dosificación para determinar los niveles del valor de referencia de proteína Apo(a) en plasma y a 1 semana después de la primera dosis. Se realizarán extracciones de sangre adicionales semanalmente durante aproximadamente 8 semanas. Los niveles plasmáticos de proteína Apo(a) se midieron utilizando un ELISA. Los resultados en la Tabla 119 se presentan como el porcentaje medio de los niveles de proteína Apo(a) en plasma para cada uno de los grupos de tratamiento, normalizados a los valores de referencia (% BL). Los resultados demuestran que los oligonucleótidos antisentido reducían la expresión de proteína Apo(a). Además, los oligonucleótidos que comprenden un grupo de conjugado de GalNAc exhibieron una reducción incluso más potente en la expresión de Apo(a) que el oligonucleótido que no comprende un grupo de conjugado.

Tabla 119

Niveles de proteína plasmática Apo(a)		
ISIS N°	Dosificación (mg/kg)	Apo(a) a 1 semana (% BL)
PBS	n/a	143
494372	50	58
681251	10	15
681255	10	14
681256	10	17
681257	10	24
681258	10	22
681260	10	26

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Isis Pharnaceuticals, Inc.	
	<120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA MODULAR LA EXPRESIÓN DE APOLIPOPROTEÍNA (a)	
5	<130> BIOL0250W0	
	<150> 61/818,442	
	<151> 2013-05-01	
	<150> 61/823,826	
	<151> 2013-05-15	
10	<150> 61/843,887	
	<151> 2013-07-08	
	<150> 61/871,673	
	<151> 2013-08-29	
	<150> 61/880,790	
15	<151> 2013-09-20	
	<150> 61/976,991	
	<151> 2014-04-08	
	<150> 61/986,867	
	<151> 2014-04-30	
20	<160> 167	
	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
	<211> 6489	
	<212> ADN	
25	<213> Homo sapiens	
	<400> 1	
	agggtaccttt ggggctggct ttctcaagga agcccagctc cctgtgattg agaatgaagt	60
	gtgcaatcgc tatgactggg attgggacac actttctggg cactgctggc cagtcccaa	120
	atggaacata aggaagtggg tcttctactt cttttatttc tgaaatcagc agcacctgag	180
	caaagccatg tggccagga ttgctaccat ggtgatggac agagttatcg aggcacgtac	240
	tccaccactg tcacaggaag gacctgccaa gcttggcat ctatgacacc acatcaacat	300
	aataggacca cagaaaacta cccaaatgct ggcttgatca tgaactactg caggaatcca	360
	gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc	420
	aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg actgccgtcg cgcctccgac tggtaccccg	480
	gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag	540
	gagtgtacc atggtaatgg acagagttat cgaggcaca actccaccac tgtcacagga	600
	agaacctgcc aagcttggct atctatgaca ccacactcgc atagtcggac ccagaatac	660

ES 2 819 213 T3

tacccaaatg	ctggcttgat	catgaactac	tgcaggaatc	cagatgctgt	ggcagctcct	720
tattgttata	cgagggatcc	cggtgtcagg	tgggagtact	gcaacctgac	gcaatgctca	780
gacgcagaag	ggactgccgt	cgcgcctccg	actgttacct	cggttccaag	cctagaggct	840
ccttccgaac	aagcaccgac	tgagcaaagg	cctgggggtgc	aggagtgcta	ccatggtaat	900
ggacagagtt	atcgaggcac	atactccacc	actgtcacag	gaagaacctg	ccaagcttgg	960
tcctctatga	caccacactc	gcatagtccg	acccagaat	actacccaaa	tgctggcttg	1020
atcatgaact	actgcaggaa	tccagatgct	gtggcagctc	cttattgtta	tacgagggat	1080
cccgtgtca	ggtgggagta	ctgcaacctg	acgcaatgct	cagacgcaga	agggactgcc	1140
gtcgcgcctc	cgactgttac	cccgttcca	agcctagagg	ctccttccga	acaagcaccg	1200
actgagcaga	ggcctggggg	gcaggagtgc	taccacggta	atggacagag	ttatcgaggc	1260
acatactcca	ccactgtcac	tggaagaacc	tgccaagctt	ggtcatctat	gacaccacac	1320
tcgcatagtc	ggaccccaga	atactaccca	aatgctggct	tgatcatgaa	ctactgcagg	1380
aatccagatg	ctgtggcagc	tccttattgt	tatacagagg	atcccgtgtg	caggtgggag	1440
tactgcaacc	tgacgcaatg	ctcagacgca	gaagggactg	ccgtcgcgcc	tccgactgtt	1500
accccggttc	caagcctaga	ggctccttcc	gaacaagcac	cgactgagca	aaggcctggg	1560
gtgcaggagt	gctaccatgg	taatggacag	agttatcgag	gcacatactc	caccactgtc	1620
acaggaagaa	cctgccaaag	ttggtcatct	atgacaccac	actcgcatag	tcggacccca	1680
gaatactacc	caaagtctgg	cttgatcatg	aactactgca	ggaatccaga	tgctgtggca	1740
gctccttatt	gttatacgag	ggatcccggg	gtcaggtggg	agtactgcaa	cctgacgcaa	1800
tgctcagacg	cagaaggggac	tgccgtcgcg	cctccgactg	ttaccccggg	tccaagccta	1860
gaggctcctt	ccgaacaagc	accgactgag	caaaggcctg	gggtgcagga	gtgctaccat	1920
ggtaatggac	agagttatcg	aggcacatac	tccaccactg	tcacaggaag	aacctgccaa	1980
gcttggctcat	ctatgacacc	acactcgcat	agtcggaccc	cagaatacta	cccaaagtct	2040
ggcttgatca	tgaactactg	caggaatcca	gatgctgtgg	cagctcctta	ttgttatacg	2100
agggatcccg	gtgtcagggtg	ggagtactgc	aacctgacgc	aatgctcaga	cgcagaaggg	2160
actgccgtcg	cgcctccgac	tgttaccccg	gttccaagcc	tagaggctcc	ttccgaacaa	2220
gcaccgactg	agcaaaggcc	tgggggtgcag	gagtgtctacc	atggtaatgg	acagagttat	2280
cgaggcacat	actccaccac	tgtcacagga	agaacctgcc	aagcttggtc	atctatgaca	2340
ccacactcgc	atagtcggac	cccagaatac	tacccaaatg	ctggcttgat	catgaactac	2400
tgcaggaatc	cagatgctgt	ggcagctcct	tattgttata	cgagggatcc	cggtgtcagg	2460
tgggagtact	gcaacctgac	gcaatgctca	gacgcagaag	ggactgccgt	cgcgcctccg	2520
actgttacct	cggttccaag	cctagaggct	ccttccgaac	aagcaccgac	tgagcagagg	2580

ES 2 819 213 T3

cctggggtgc	aggagtgcta	ccacggtaat	ggacagagtt	atcgaggcac	atactccacc	2640
actgtcactg	gaagaacctg	ccaagcttgg	tcatctatga	caccacactc	gcatagtcgg	2700
accccagaat	actacccaaa	tgctggcttg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatcct	2760
gtggcagccc	cttattgtta	tacgagggat	cccagtgcca	ggtgggagta	ctgcaacctg	2820
acacaatgct	cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgctc	caactattac	cccgattcca	2880
agcctagagg	ctccttctga	acaagcacca	actgagcaaa	ggcctggggt	gcaggagtgc	2940
taccacggaa	atggacagag	ttatcaaggc	acatacttca	ttactgtcac	aggaagaacc	3000
tgccaagctt	ggatcatctat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccagc	atactaccca	3060
aatgctggct	tgatcaagaa	ctactgccga	aatccagatc	ctgtggcagc	cccttggtgt	3120
tatacaacag	atcccagtg	caggtgggag	tactgcaacc	tgacacgatg	ctcagatgca	3180
gaatggactg	ccttcgtccc	tccgaatgtt	attctggctc	caagcctaga	ggcttttttt	3240
gaacaagcac	tgactgagga	aacccccggg	gtacaggact	gctactacca	ttatggacag	3300
agttaccgag	gcacatactc	caccactgtc	acaggaagaa	cttgccaagc	ttggatcatc	3360
atgacaccac	accagcatag	tcggacccca	gaaaactacc	caaagtctgg	cctgaccagg	3420
aactactgca	ggaatccaga	tgctgagatt	cgcccttggt	gttacaccat	ggatcccagt	3480
gtcaggtggg	agtactgcaa	cctgacacaa	tgcttggtga	cagaatcaag	tgtccttgca	3540
actctcagcg	tggtcccaga	tccaagcaca	gaggcttctt	ctgaagaagc	accaacggag	3600
caaagccccg	gggtccagga	ttgctaccat	ggtgatggac	agagttatcg	aggctcattc	3660
tctaccactg	tcacaggaag	gacatgtcag	tcttggtcct	ctatgacacc	acactggcat	3720
cagaggacaa	cagaatatta	tccaaatggt	ggcctgacca	ggaactactg	caggaatcca	3780
gatgtctgaga	ttagtctctg	gtgttatacc	atggatccca	atgtcagatg	ggagtactgc	3840
aacctgacac	aatgtccagt	gacagaatca	agtgtccttg	cgacgtccac	ggctgtttct	3900
gaacaagcac	caacggagca	aagccccaca	gtccaggact	gctaccatgg	tgatggacag	3960
agttatcgag	gtcattcttc	caccactgtt	acaggaagga	catgtcagtc	ttggctcctc	4020
atgacaccac	actggcatca	gagaaccaca	gaatactacc	caaagtgtgg	cctgaccagg	4080
aactactgca	ggaatccaga	tgctgagatt	cgcccttggt	gttataccat	ggatcccagt	4140
gtcagatggg	agtactgcaa	cctgacgcaa	tgtccagtga	tggaatcaac	tctcctcaca	4200
actcccacgg	tggtcccagt	tccaagcaca	gagcttcctt	ctgaagaagc	accaactgaa	4260
aacagcactg	gggtccagga	ctgctaccga	ggtgatggac	agagttatcg	aggcacactc	4320
tccaccacta	tcacaggaag	aacatgtcag	tcttggtcgt	ctatgacacc	acattggcat	4380
cggaggatcc	cattatacta	tccaaatgct	ggcctgacca	ggaactactg	caggaatcca	4440

ES 2 819 213 T3

gatgctgaga ttccgcccttg gtgttacacc atggatccca gtgtcaggtg ggagtactgc	4500
aacctgacac gatgtccagt gacagaatcg agtgtcctca caactccac agtggccccg	4560
gttccaagca cagaggctcc ttctgaacaa gcaccacctg agaaaagccc tgtggtccag	4620
gattgctacc atggtgatgg acggagttat cgaggcatat cctccaccac tgtcacagga	4680
aggacctgtc aatcttggtc atctatgata ccacactggc atcagaggac cccagaaaac	4740
tacccaaatg ctggcctgac cgagaactac tgcaggaatc cagattctgg gaaacaaccc	4800
tggtgttaca caaccgatcc gtgtgtgagg tgggagtact gcaatctgac acaatgtc	4860
gaaacagaat cagggtgcct agagactccc actgttgttc cagttccaag catggaggct	4920
cattctgaag cagcaccaac tgagcaaac cctgtggtcc ggcagtgcta ccatggtaat	4980
ggccagagtt atcgaggcac atttccacc actgtcacag gaaggacatg tcaatcttgg	5040
tcattccatga caccacaccg gcatcagagg accccagaaa actaccaaa tgatggcctg	5100
acaatgaact actgcaggaa tccagatgcc gatacaggcc ctgtgtgtt taccatggac	5160
cccagcatca ggtgggagta ctgcaacctg acgcgatgct cagacacaga agggactgtg	5220
gtcgtcctc cgactgtcat ccaggttcca agcctagggc ctcttctga acaagactgt	5280
atgtttggga atgggaaagg ataccggggc aagaaggcaa ccaactgttac tgggacgcca	5340
tgccaggaat gggctgccc ggagcccat agacacagca cgttcattcc agggacaaat	5400
aaatgggcag gtctggaaaa aaattactgc cgtaacctg atggtgacat caatggctcc	5460
tggtgttaca caatgaatcc aagaaaactt ttgactact gtgatatccc tctctgtgca	5520
tcctcttcat ttgattgtgg gaagcctcaa gtggagccga agaaatgtcc tggaagcatt	5580
gtaggggggt gtgtggccc cccacattcc tggccctggc aagtcagtct cagaacaagg	5640
tttggaaagc acttctgtgg aggcacctta atatcccag agtgggtgct gactgctgct	5700
cactgcttga agaagtctc aaggccttca tcctacaagg tcattcctggg tgcacaccaa	5760
gaagtgaacc tcgaatctca tgttcaggaa atagaagtgt ctaggctgtt cttggagccc	5820
acacaagcag atattgcctt gctaaagcta agcaggcctg ccgtcatcac tgacaaagta	5880
atgccagctt gtctgccatc cccagactac atgggtaccg ccaggactga atgttacatc	5940
actggctggg gagaaaccca aggtacctt gggactggcc ttctcaagga agcccagctc	6000
cttgttattg agaatgaagt gtgcaatcac tataagtata ttgtgtctga gcatttgccc	6060
agaggcactg acagttgcca gggtgacagt ggagggcctc tggtttgctt cgagaaggac	6120
aaatacattt tacaaggagt cacttcttgg ggtcttggct gtgcacgccc caataagcct	6180
ggtgtctatg ctctgtttc aaggtttgtt acttggttg agggaatgat gagaaataat	6240
taattggacg ggagacagag tgaagcatca acctacttag aagctgaaac gtgggtaagg	6300
atttagcatg ctggaataa tagacagcaa tcaaacgaag aactgttcc cagctaccag	6360
ctatgccaaa ccttggcatt ttgtgtattt ttgtgtataa gcttttaagg tctgactgac	6420
aaattctgta ttaaggtgtc atagctatga catttgtaa aaataaactc tgcatttatt	6480
ttgatttga	6489
<210> 2	
<211> 150001	
<212> ADN	

ES 2 819 213 T3

<213> Homo sapiens

<400> 2

atctttcagc ctctatatta ttttattgtg atttttaatt tccttgaatt ggattttgcc	60
attgtgctaa atcttgatga tcttcatttg tatccgtagt ctgaattata tttctgtcat	120
ttgagtttagc tcagtcttgt taagaaccct tgttggaata ctggtgcagt tgtttggagg	180
acatatgacc ttctggccat ttgatttatt ggagttctta cgttggttct ttctcatgtc	240
tctgtgtggg tgtttcttta actgcagtgt agattgagta cagccaatag acttcttctt	300
tggaggtttt cacagggcca aggccttgta cagggtcttt atttgtagct gacttcttgt	360
ctttggtttc atagtggggc atgttagcaa aatagttttg ctggtgaagt tttgggtgt	420
gatccatttt ttattttaat gattgtgtat ttcctttata cctaaaacaa gcagaaaacc	480
agtaaaggctc tttgagtctc tgaattcata actccagcat tcatattgct tcctcaggt	540
agtgggggttt tcaccagacc cttaagggtg ttagattatt ttttatgtga aattagccag	600
attgtatttc taaacatgat gtaaaacaat aatgacaaaa gttataataa actagccttc	660
ttaccaaatc cacatgtcta atgtgtgtgg gaggtgtta ggcaggggac ctgcagctaa	720
gggagaggca gacaggcccc atggcccaa atctaggata gtatttggtg ttggttgatg	780
ggtgagagaa agagaggga catctgtgca ggatgtggtg tcagcacctg gactacatct	840
tagggattcc ttcttcattt ttcagtatgc cctgacaata attatatcta tcagacttac	900
ccccttgacc actggaacac taagactgtt ttgggatctc tgcctgactt tctcagaggt	960
gctggtgagg acattatgag tctggaacct agaaaagcgt tctgactctg ctgactttct	1020
cagaggtgct ggtgaggaca ttatgagtct ggagccctag aaaagcgttc tgactctgcc	1080
actagccaga cagacctgga ctaggcacgt taactctttg tatgacttga ctccaacccc	1140
tcatttgtaa aaccagcatt ttcaagtggg gttttccaca tcagcctttt gcataagctg	1200
tcatttgaag aaagggtttt gtttgtttgt tttttgttta aaaaaagggt taaaaaccac	1260
tgggtctagat aattgcaaag ttgcttttcc tttttctgtg ctttttctac tttttttaa	1320
atgtcatcct ccttggtttc ttgatcccc tttctgcact cctgagtctg ggaacactga	1380
ggccaactaa aaggaaactt ggcaaaagag gaacaccttt ggtgtgccca ggctgctccc	1440
agtgttttgc acttataaaa atttaaatgc tgcaaacctc taagacttag atattattgt	1500

ES 2 819 213 T3

tcctatttta caagtgagga acctgaggct cagagaaggt gcaggatggc acagggagac	1560
ctgaattgga accctggttc ccacttactg gctgtcggga cttagaaaag tcatgaactc	1620
tcattgattg ttttcttata tgaaatggg gctgcagggt tgtcggggga gaaacaataa	1680
gaatgtgcat caagtgtcga gcacgtgcta cgcactccat catggcagct cctactaata	1740
tacagaatag agttgtatct aacatgactc tttcttgcaa gtgacagaaa atccaactta	1800
agatggatta agcaaaaaag gggaattctt gttgagctga aaagtcttta ggctcacatg	1860
atggccccag ggcccaggcc ctgtccagcc atgcagtagg catcatcctt gggcaciaag	1920
gtgagattct tgtggtggca gatgctgtgg cagctcttgc tttgccagga aagactgagg	1980
aaggccactg tccccattaa gtgaacaata gttggccagg tctgagaggt tgaacttggg	2040
tcacaggcct gtccctgaac ccatcactga ttggctccaa cctgcatcag ctattacatg	2100
ctagagggtg aggcaggacc ccactcatac ccagaagggc aaagggtgga tccctcaaca	2160
ggattatggg atgtagggtg atagactgct gggcagccag aaagcaaaca gatcctctcc	2220
aatacctcaa ctgatgaaag caccaagcta aaatcataag gatctgggtg tgaattctgg	2280
ctctaccatc ttccatgtga cattgggcag ttatttaato tcttttagcc ttggctttct	2340
tacctgtact aacatataag gtgattgtga tgagcatcat catcgtcaac atcatcatca	2400
ccatccacat tgccaccacc actccatta tcatcttcat caacatcatc accaccgcca	2460
ccatcaccat tatcattacc accaccgcta tcaactattat catcacctc aacatcatca	2520
ccatcatcac tatcatcacc accaccatca tcgttactac cactaccacc accatcatca	2580
ccacagccac caccaccatc accatcatta ctactcagca ccaccatcat cattccacca	2640
ccatcaccat cattccacca tcaccattat cattaccacc accactgtca ctattatcat	2700
cacctcaac atcatcacca ccaccatcat cattactacc accaccacca ccatcaccat	2760
catcatcatt ctaccaccat caccattatc atcaccatca ccatcaccac cgctatcatc	2820
atgataatca ttatcattac caccaccatt agcattatca ttaccaccac catcactatc	2880
actatcacca tcaccagac cactaccacc atcaccaaca ccatcattac taccaccacc	2940
caccatcatc atcattccac caccatcaca attattacca ccaccacat caccaccacc	3000
accaccatca ctatcatcat cagtagacat catataacca gtttgtagct ggcccagagc	3060
ctacttgctg tttcttctgc ccacaaacca tccacacatt tctaaccacc atccccact	3120
aggcttctgc ctgcctggt ctcacctgca ggtccactga gaaaatgatt ctcagaacac	3180
taactagacc atgaggtgcc aaaaaacata actcaggcct gttcatcaat tttctacatg	3240
tcaataatga catcaggatc attggcgttc tcagcctctg agagggaggt caaagttttc	3300
ctgctctccc ctatcatgttt ccagggtgtc cctgacttgg atcaaatgca gagtttggag	3360

ES 2 819 213 T3

gtgttgaggc	caaggggatt	ttccagggtca	gtcgtcatcc	acaatcaatg	gactgatcct	3420
gccgctggac	ttaccctgct	gccctctccc	caaggcccca	tcagggaggg	cttcaatcct	3480
cttgtcacct	gtggcctacc	tgccctcaga	gatgacatct	ctatgtcggc	cactggatgg	3540
cagcacctac	tcgcagacca	catcaacttt	cctggcaact	tgcggtaggt	tttcaccatt	3600
atcaggatgt	ttgccttgct	caaatagcag	attctagaga	acggtgctcc	ctcacacaac	3660
tatgtagtcc	aggtgatgca	ccctctgccc	gatgcttggt	agtcagaaac	ttccatcatg	3720
cagctctgcc	cagattgagc	tgagctggcc	tctggagtga	ggtgctggga	caaacatctt	3780
ccatgctgct	catgtcaact	ccagatgcag	tcaggtttct	gaaccaaagt	caatgatcta	3840
agtgcagtca	aaggctctgg	gggaagaaag	agagagtgcc	tcattctcttg	cctgtgccat	3900
gctcgcaaag	caagattttt	tgcaaaattc	taatgaaagc	tgggcttgca	aaattagaaa	3960
actggattat	ttgtgagaac	actgaaacat	ccctgggtgt	gtccatctgg	aaaaacagca	4020
tttcctctgg	caattttgca	accgttctat	ttgaatttgg	caaagaaaat	aaagcagttt	4080
ttcacaaaag	aataaacaca	accaggagaa	tcttcactct	cccaaattgt	caaagaagta	4140
taaattagaa	aatgaatcag	gacaatttca	acctgttaga	ttagctaata	tttaaaaatt	4200
gaacactcat	acaagtgtgg	tgaagtgatt	gttttctagt	gacattttac	actgtcataa	4260
ccttctagaa	aataaattgg	cagtgttatt	gggagacaga	aatatgtcta	tataaatttat	4320
gggaacttag	gctcagaaaa	tattaaggaa	taagaatgaa	ctttatgaac	aaagatgtgg	4380
agggttggaa	gcaagagggg	ggccaacgcg	cacggggagg	aagcatttgg	gcagtgactc	4440
cgcagaccca	ggctcagggt	gaactagaca	acctccttac	acctcagttt	ccttaactgt	4500
agagcaggag	tgatggaact	gcctgtttca	taggactggt	gtgaggatga	agtgagatac	4560
accacattat	aagcttgtgc	ctggaaagga	taatgcttag	taaatgatga	ctattctttt	4620
ttattgcaat	aaaatgtaca	cagcgtgaaga	gttactattt	taaccatttt	tcaggggtac	4680
caccaagtgg	catttagtac	attcacagtg	gtgtgcaacc	atcatcatat	ttccagaata	4740
tttccctcat	ccccaagga	aacctcatgc	tcattaatca	gtagctctcc	tttaaaatat	4800
tagttatgaa	gatcatagca	ctatacaaaa	ctcattatgt	aatgttgagt	gaaaaaatca	4860
gggtgtgaaa	ttttgtgata	tgatgtaatt	agtgaagaa	gcatacaaaa	agtctgaaaa	4920
tataaaaaca	atagcaattg	catttctcag	actctacatt	taaacattat	tctttatggt	4980
tttaaaagca	aagaaaaagg	taaagaaaca	acaaccaacc	gcaaagcacc	atgacaaaagc	5040
tcagattggt	aaatccagggt	ttttggaaca	tagactctta	tatgacgttt	acactctcca	5100
gggttcagag	agtctggcag	cattgggagc	tgcccttggt	tctacagcct	cacggacaga	5160
caggagggtcc	atcaccactg	ctctgttctt	ctggagtttc	cttgtgaaca	tgttgtggac	5220
gtagttacca	tttctttcat	ctttttaaac	acaggtaacct	ttggggctgg	ctttctcaag	5280

ES 2 819 213 T3

gaagcccagc tccctgtgat tgagaatgaa gtgtgcaatc gctatgagtt tctgaatgga	5340
agagtcaaat ccaactgagct ctgtgctggg catttggtcg gaggcattga cagttgcaag	5400
gtaagaaaag atcaagagac caaagttagt cttgtgctct cctgtctcag tctcagtccc	5460
ttagacttga gtcccaaagt agcgaattca agtaggattt aatcaatgga agaccccagt	5520
ctaagtgttg ctcagaaact ccctagatct gtcccaaag tatattcaga tcatccaagg	5580
ggacttcttg gggcttgagt tccagatcag cagcaaggga gccataagtg ccataactac	5640
ctcagaccac tcaccctcct ggggtgtccc ggtggccagg gactaaagtg gtgatttttc	5700
tggtagggaa ggaggtagag ggtacaggac agagactaac tgcacacaat atctgagact	5760
ggagctcaga tattgctgat gatcagagtt ggcgtgtctc cccaattgat ttacaactgg	5820
ggcttgata ctgttttaaa cgggaggagc ctcctaacca tcttgacaca accactgacg	5880
tgactacact agagatagac tctttccact taattctacc actcttgctt tacttcatga	5940
gaacgaaaat gtaagattgc accatgaatt catttgcgga aagattgata ctatgctttt	6000
attttatttt attttatttt attttatttt attttatttt attgagactc tcaccccggt	6060
tgaagtgcac tgacgtgatt ttggctcact gcaacttcca cctcctgggt tcaagtgaat	6120
actccagcct ccctagtagc tgggattaca ggtgccacc accacgcctg gctaattttt	6180
gtatttttag tagagatggg gtttcaccac attggcctgg ctggtctcaa actcctgacc	6240
ttgtgatcca cctgtcttgg cctcccaaag tgctgggatt acagagttga gccaccgcac	6300
tcgaccctat gttttatttt taaaaatatt tatttattta tttaagccac aactactaga	6360
ataggaagga ttgatatttt attaatTTTA tttgggtattt attatttttt tttctttcct	6420
gagacattct tgctctgtca ccagagctgg agtgcagtgg cacattcttg gctcactgca	6480
acctccatct cctgtgttca agcaattcta gtgcctcagc ctacttagta gctgggatga	6540
ctggcatgtg cctccacacc cagctaattt ttgtattttt tgtagagaca gggttttggc	6600
atggtgcccc ggcttgtctc aaactcctgg cctcaggtga tccatctgcc gtggcctccc	6660
aaaatgctgg gattataggc atgagccacc accccctcct ggaaggattg atatcttata	6720
acataattta taattacaga aaacatgtga gttcactagg aataaataaa ttttgaagat	6780
aataaaagat tttcacttat gttgtcattt cggcacagtt tggtatagga tgtggagatg	6840
ttaacattta tacctagctt gctcgtaaac taagacctga aagggttgtg tctatcagct	6900
gcacccctgg gttagcgacac aacctcgga aggcctcagc cccctcctcg tacagcactg	6960
cctgttggaag agcttgaggg aggctatgga tgtgcagcac ttggcagagg gtctggcat	7020
ggaagttacc agcaaataag agctactttt atgattttat tttatccaaa agaaagagaa	7080
tgaaagaaga ggggaggaaa caagactaat caggaaagat gaaggtctag gggtgaggga	7140

ES 2 819 213 T3

aggagtaagg	agacataaag	gcaatgtgga	gcagctgagg	ggggaaatgg	ctttcaccac	7200
ttcccagcat	ctattgacat	tgcactctca	aatattttat	aagactctat	attcaaggta	7260
atgtttgaac	cctgctgagc	cagtggcatg	ggtctctgag	agaatcatta	acttaatttg	7320
actatctggt	ttgtgggtgc	gtttactctc	atgtaagtca	acaatgtcct	gggattggga	7380
cacactttct	gggcactgct	ggccagtcct	aaaatggaac	ataaggaagt	ggttcttcta	7440
cttcttttat	ttctgaaatc	aggtaagaca	tagttttttt	aaattataag	aattattttt	7500
tctcccacaa	tgtagtaaaa	atacatatgc	catggcttta	tgtgcaattc	atttaatttt	7560
tgattcatga	aattcccagt	tcaaaatcct	gtatatgatt	gaaaaattct	taaaaaata	7620
agtttaattt	ccccgtgaag	actgtcacgg	tgtctggaatg	aatgggcaga	aaaaataatg	7680
gttgattttt	ctaactctaa	agagtgtgcc	tacatgatgg	ccagtctggc	tgaaaaataa	7740
atagccattg	tagctaacta	tgcaaaggat	ggctaagctc	ttcgcttggg	tctcagtttc	7800
attaatttat	atcatctctg	ttcaggtgcc	atgctccctc	cactagcaag	ttgaaacaat	7860
gaaataactc	tttgaatatg	tttggttctc	tgacctgttc	atggagtggg	actcagcatt	7920
tctctctttg	ttatggcctg	agtaaggctt	tccatcggta	tacatttgct	tcttatccct	7980
ggagaaatta	tacacatcca	tttgccagat	gatatacgca	tataatgatt	caacaaatac	8040
tcagggtatt	tgttgagtgg	gttaggtccc	cacattttta	tacatacata	cacacataca	8100
caccgtgtgt	gattgtgaat	gtaagtgtgt	gtcctttaca	aatactagct	tatttagctc	8160
atggtatagg	tagggtagca	tagtcatccc	cattttataa	acaaagaaat	ctagacttag	8220
gaaaatcatg	ttatttgtct	cgtgaccaa	ttcccaaatc	aaggaaataa	agaaacctgg	8280
atttaagcca	gatttccaag	aaaaaatcta	gggctcttct	cactttttca	tctttgttcc	8340
aacatttgaa	aaaataaatc	taaacacatt	ccaatgtaac	tgaagagcag	gttaattggt	8400
tgccacttgc	agaatccaat	taagaagaga	gaagtctggt	ataaagaaag	tgatttgctt	8460
ccaaagctag	cttaggggaa	gaaatgcagc	agtcctgccg	tactacttca	ctttaggagc	8520
agaaagtggc	acttttaaaa	ggcaacagag	gaggcgagca	aggattcagg	ggtccatgct	8580
agcttgggca	ccttatccac	caggtagttg	agcagttgcc	tgtctggtgc	tttgtgagca	8640
gggtgtgtgc	ccttgaggca	aatctctgga	gggtgagagt	tttgtagtgg	gcatgctttg	8700
gtttataaat	cacctgtgaa	ctcaggagtt	ccatcttgaa	gcacatacat	agttagatga	8760
acttgccctg	caggggaggt	ctgatgaaag	ggaggtagat	gcttgcaatt	taatctataa	8820
attaccagat	aaaattttac	aagttgactt	taaagtcaaa	cacatttgaa	tttagtgga	8880
gccattcaag	aaaatatcaa	agaaaataca	gagcaggaga	agattaagca	aagagttttt	8940
tggggaaatt	ggtgtctatg	tctgtgtgtg	tagggagtgc	aggggatatg	aatattctat	9000
ttcagcccat	ggaaactagg	atgtagatca	ctgtgaactt	attcagcagg	ctacacccaa	9060

ES 2 819 213 T3

aggctagaac aaacttctct gccacaggat taacatatgt tttaatcgac ctggggggca	9120
cattctctga taagctcttt tggaaagcca ggctttctgt ggacgtgtta tctttccaat	9180
gtgtgctgga atgcccgggg agaggaaaaa gtttctttta cagccatgct cagtgagaag	9240
cggagaaaca tcttctattc acaaattgct aagtctttta cacatgcaa tatgcataca	9300
cattcacaca ccacagtga gaagaaattc tcacaccatt aataaaatac atttacttca	9360
gtagcaatat acatctacat tttgcctata atataaaagt atttttccta ttaaaagatt	9420
tgtttaatgt ttcttcacca acaataaac cctattaaat ccccatgccc atatgagccc	9480
tggaggtgaa tcagagaaac aaaaggattg tggaaaaatc atcaggttaa aaaaagaaaa	9540
attgattctg ttttgggata tttcctagca acatgagctg gggaggggat ctcagcagt	9600
atgctctatg aagcataata aaatgacaca gttacaggta acttagttaa agggggaaat	9660
aaatggaagt ttctctcttt tgaatatcaa ttgtagcctg ctctgctaca tttcaaaaac	9720
actcttcaaa atgtttaact gaactcactg taggaagcac cttattaatt tattgtgtgt	9780
tttgaagtca cactgtgagc tatagaatth acccaagcac aactcttctt ggaaaagaga	9840
gttcaaatga gaaacagtgc ggggtgaaga catggatatg ggcctaaaat atctatttct	9900
caatgatatt ttgatatac tatcaagtgc ttttttagtg attaggttca gaatgcatca	9960
gccaatgcct gttcaataat ccagtthtcc agcatagagc atattaaatt gaggaaggac	10020
aaagtcacag aggtggggag caggtggact gtggccaagg actttgcatg aaacagtga	10080
cgtgcatcct cctccttgcc ctgccctcat ggtctgtgta ctctcaggag gtcaggacag	10140
gcctttctga gaatgagaat ctgttcatct gcctttctac tggatacttg tcatcgcat	10200
acaaacacat gttctctgca gtgtgtcatc tttcagaacc tcccctgacc ctgtattccc	10260
tagaagtctc gctgctttca gagccaggct tctctctgct tgccaccccc actgctcttc	10320
tagtcaactc ttaaccact ccatctgcat gtggcccca ccacaccct caaagtggc	10380
aaggttgtcc tgttgcttaa ttccatggaa gcttggtat cttcatthta ttagcctctt	10440
ttggcctctc accctgtgaa aatcactaca ttttgtgcca gagatggagc tggcatctcc	10500
aggcttgga gagggctgct gaagctcagc caggtgtcct aaggagcctc aggacaggg	10560
atgctcagta gccttgcaat gggaacacag ctgagcccca cttggccacc ctttgccaca	10620
accaggcaga aagcagcttt tgaacagatt tgttgctca gatttgatct caaagaaaaa	10680
tcgtgggcag tattggctcc aggttctgct tttttacaat ttctctgaa atctggatgc	10740
ctatcaacac cttggaaaaa ctgaattctc cccaactaat agtgggtgtg cactgtagta	10800
agcctagtag aaaaatggcc ttctttgtgg aggagcttca tatcctccat tttttttttg	10860
cttaatthtt gcccaagatg agaacataat ttagttcact ttttatthtat tcccaacatc	10920

ES 2 819 213 T3

atccatgcac	caacatTTTT	gtaactaaag	gagggaccat	tcagaagatg	cttatcaact	10980
gtcaaagtga	cagtgttaca	accaatgcac	atattgtaag	aaatcaaaca	atggcctcca	11040
aggttcattt	ctacacaggg	attagcagat	caacatcaat	cttggaaca	cagttgccac	11100
tgatggtgtc	ttatTTTTTT	tatcatgaca	tggcaatcaa	gagcaaacat	gatttattct	11160
tatttaagat	tttatgggtta	gactaggcag	atagctagat	atgagcagga	ggtggaagcc	11220
cctgagagaa	tggaggtctg	gagaatctga	aacccagag	attaccaag	tcctgcatgc	11280
tagacatgag	tggaggaggg	ggaataccta	ggtagaaaag	aatgccctt	aagatgcca	11340
gcagtcgctc	actgtgcagt	taacttttca	gaatgctgct	agatacatgc	tgataggag	11400
ggaagagggc	aaaggagaaa	ttcctaagag	atacacggtt	gcagttagta	tacatctgag	11460
tgctatacaa	ccttcttttg	gtggtggcaa	gaagcaatgc	agccattacg	tagaattcat	11520
atcaaacacc	tgtatcacag	gtgttaaaga	aacaagaaac	attgtacttc	ttgtattctt	11580
aataatgatt	tgcaatattg	tcttttagtat	cactgcaaac	ctctataaat	atgattttta	11640
aaaagtattt	ctttaggttg	gaattacttc	tacgcattga	cttatcttcc	tgggtttcat	11700
tagccgtacc	cgttgtactt	tcttccttac	cactgtttat	ctcaaactct	tgagattaaa	11760
gtatgggctc	aggaggagc	gaggagcttc	aggactctca	cggacctcca	gcacagtgt	11820
gctgccttat	ggaaaagtgg	ccacactggt	ttctgcaactg	gtccctgccc	ctactattcc	11880
tcactgggca	gagcacagcc	accctggccc	tgccctgaaca	ttttagttag	tggtggctct	11940
gtgcttctct	ggggaggaaa	tccaagagac	aaccacagc	ccctctgcca	tttcagctgc	12000
agcagtacca	ccgttaatgc	ccttgggctt	gagaaagaag	ggacctggcc	acttccctga	12060
cacctccagc	acacagcagg	gaaagaattc	cagtttctct	ttcttgtgag	ctttcacctg	12120
ctactcttca	ccaggcaagg	ctcctggctt	gggccacag	tgaggcacc	tcgaactcag	12180
ttgaacattt	ccactggctg	cactctgtgt	ttttgtggg	tgaagctccc	agaggtgact	12240
gaaagtccct	ctgccactaa	cactgcagtc	atactgccct	tgctgtactt	ggactaggga	12300
aggaaaaaag	atcctgagtg	ctttactcac	acccagtggt	gcccagcca	ccctatggaa	12360
aagaggccag	tgtgtcatcc	ctgcaagcac	cctgaggccc	ctgcccctgc	tgcccccaag	12420
ctgtagagcc	agaatataaa	gctggcagaa	aaatgtaaaa	aggctagact	ggcttagcct	12480
cccagcctac	atctttctcc	tgtgtggtat	ccttcctgct	cttgaacatc	ggactccaag	12540
ttcttcagct	gtgggacttg	gactgtcttc	cttgctcctc	agattgcagg	tggcctatta	12600
tgggaccttg	taatcttgtg	agttaatacc	acttaataag	ctcccctttg	tgtgagtata	12660
tctatatcta	tagatagata	taggtatact	cactatatat	acacatatat	acatatatct	12720
tctctctctc	tctctcatat	atatatatat	ataatctcct	attagttctg	tcctctaga	12780
gaaccccgac	taatacagat	tttcatacca	gaagtgggtc	ttgaggaaca	gaatattaag	12840

ES 2 819 213 T3

gatggaattc	tttcattggt	tttgggactt	ctggtgttgg	ctgattaata	tgattagacc	12900
aaaaaatgct	aaggactcta	cttctaatag	tatggagaac	actgatagta	cttggcctga	12960
attgtttaga	gagttatgca	aaataaatgc	atttgacact	actgattcat	cacttatgag	13020
aggcaaggag	tttagtgact	ctatacataa	tacctttgac	tatatgtgga	gaaccaagga	13080
acataatgaa	gttggttgat	tgctcctaag	ttctctggag	aaagagatga	aagaaaatga	13140
tgatctcagg	ggatctgtct	cccaccttca	gaagcagata	ctgagccaca	aatctgctaa	13200
gattgccctg	aatgagagtt	ttaactcctg	tagagaaaga	gttgaaattg	tgaaaaaaca	13260
gagacaagct	gttatcatgc	gagtagctga	tctgcaacaa	gaggtgcatg	cacagccttg	13320
ccaggtgttt	actgttaaag	tgagggcatt	gactggaaaa	aaatgggacc	ctggaacttg	13380
gagtggggat	gtgtgggaga	accctgatga	agctgaggac	actgagtttg	tgaactctga	13440
tgaaactttt	ttgccagaag	aaacagtttc	cccattccca	gtagtggtaa	catcccctcc	13500
ctgaccctg	ctgccattag	cctttccacc	tttgtctgag	gatgtaaacc	ctgcactgct	13560
tgaggcaaca	gtgatggcct	tccctgaggc	agctgccagg	caagataatg	ttgattctcc	13620
tcaagaggca	cccctaatac	ccctgaatgc	ttctagacct	ataactaggc	taaattcctt	13680
gcgggcccca	gaggtgaggt	tcagagtgtg	acccatgagg	aggtgcatta	tactctaaaa	13740
gaactgctta	agctttctaa	tttatattgg	cagaaatctg	gagaacaggc	atgggaatgg	13800
atattaaggg	taagggataa	tggtggaagg	gacatagagt	tggatcaagc	tgaatttatt	13860
ggttttgccc	tactaagtag	ggattctgca	tttaatgttg	cagctcgggg	acttagaaaa	13920
ggttctgata	gggccgggag	cagtggctca	cgcctgtaat	cccagcacct	tgggagggcg	13980
gggcgggcag	atcacgagat	caggagattg	agacaattct	ggctaaaatg	gtgaaacccc	14040
atctctgcta	aaaatacaaa	aattagctgg	gcatgggtgat	gcgtaactgt	aatctcatct	14100
acttgggagg	ctgaggcaag	agaactgctt	gaacctgtga	ggcagagatt	gcagtgagcc	14160
aagatcgccc	cactgcattc	cagcctggta	acagagcaag	actccatttc	caaaaaaaaa	14220
aaaaaaaaag	ttataatagt	ttatttgctt	ggttagctga	aatatggatt	aaaagatggt	14280
ccaatgttag	tgagctggaa	atgccttggg	ttaatgtaga	ggaagtgatc	caaaggctta	14340
gggagattag	gatggtggag	tggattagtc	acttttagacc	tactcatccc	agctgggagg	14400
gtccagaaga	tacacccttg	gccgaagctt	tgtgaaatag	atttgtgaga	gcagcacctg	14460
tatttttgaa	gagcccgtaa	ttgctcttct	ctgtatgtca	gatctaacag	taggaaccac	14520
agtcactcaa	ctacaaaatt	taaatacaat	gggaataatt	ggatcctgag	gtggcagggg	14580
ccaagtgttg	gactgaacc	atcaaaggca	aggtgggcat	aactaccata	atagacagca	14640
gaggcaaagc	agccatcaga	atagtctgac	tcatgtagag	ctctggcatt	ggctaattaa	14700

ES 2 819 213 T3

tcatggtggt	cctagaagt	aaattgatgg	gaaacctact	gtattcctac	ttgatttata	14760
taaaacaaaa	actgccaggt	agaatggact	aaagactaat	ctgaattata	aaaacagaga	14820
atcatggggc	ctcaatcaat	ttccagactc	gaacctgtta	cagttccaga	acccactgaa	14880
tgaaggggag	gctggatccc	cttgaggaag	gacaccacta	ggctactgac	aacttatgct	14940
gttactcttt	ctcccatcct	tccctaagga	gacctctggc	cttttaccag	ggtaactgtg	15000
tgtactggag	aaagggaagt	aatgagacat	ttcagaaaagt	actggacact	ggctctgagc	15060
tgacgttgat	tccagggtac	ccaaaacgtt	attgtggttc	cccagttaaa	gtaggggctt	15120
atggagggtta	ggtaattaat	ggagttttag	ctcattttctg	acttacagt	gttccagtgg	15180
gtccctggac	ttatcctctg	gtcattttcc	cagtgcctaaa	atgcataatt	tgtatagaca	15240
tacttattag	ctggcagaaa	tgccacattg	gctccctgac	tggtaggatg	agggctatta	15300
tgggtgggaaa	ggccaaacag	aagccattag	agctgtctct	acctagaaaa	ataaaaaaat	15360
caaaaacaat	atcccatccc	tggaggggact	gaagtgatta	gtgtcaccat	caaggacttg	15420
aaagacgcag	gggtggtgat	tcccaccaca	tccctgttca	actctcccat	ttgacctgtg	15480
cagaggacag	atggatcttg	gaaaatgatg	gtggattatt	ttaagcttaa	ccaagtgggtg	15540
actccaattg	cagctgctct	accagtgtgtg	gttttgttgc	ttgagcaaat	taacacatct	15600
cctggtgcct	ggtatgcagc	cattggcttg	gcaagtggct	ttttctccat	tcctgtccat	15660
aagaccacc	agaagcaatt	tgccttcagc	tgacaaggcc	agcattatac	ctttaccacc	15720
ctacctcagg	ggtgtatcaa	ctctccagct	ttgtgtcata	atcttatttg	gagagacctt	15780
gctcgtcttt	cacttccacg	agatataaca	ctggtccatt	acattcatga	cattatgatg	15840
attggataca	gtgagcaaga	agtagcaaac	acactgaact	tattgggtgag	acatttgtat	15900
gccagaggat	gggaaataaa	tccagctaaa	atthagggac	tttctacctc	ggtaaaattt	15960
ctagggttcc	agtggcatga	gacctatgga	gatattcctt	ctaaggtgaa	gcataacttg	16020
ctgcgttttg	cccctcttac	aaccaagaaa	gaggcacaat	gcctgggtggg	cctatttgga	16080
ttttggaggc	aacacattcc	togtttgggt	gtgttactct	ggcccattha	tcgagtgacc	16140
tgaagggtg	ccagatttaa	gtgcagtcta	gaacaaaaga	aggctctgaa	acagggtccag	16200
gctgctgtga	aagctgctct	gccatttggg	ccacatgacc	ccgcagatcc	aatgggtgctt	16260
gaggtgtcag	tggcagatag	ggatgctggt	tggagccttt	ggcaggcccc	catagggtgaa	16320
tcacagtgga	gacctctagg	atthttggagc	aaggccctgc	cacttctgca	gataactact	16380
ctccttttga	gagacagcta	ttggtctggt	attgggcttt	ggtggtaact	gaacgtttga	16440
ctgtgggtca	taaagtcacc	atgctacctg	aacctgccta	tcatgaactg	gttgctttct	16500
gacctatcta	gccatgaagt	gggtcagcac	agcggcattt	catcatcaaa	ttgaagtgggt	16560
gtgtatgtga	tcgggcttga	gcaggctcctg	aaggcacaag	taagttacat	aaggaagtgg	16620

ES 2 819 213 T3

ctcaaatgcc	catgttctcc	actcatgcc	ccctgccttc	cctccccag	cctgcaccaa	16680
tggcctcatg	gggagttccc	tatgatcagt	tgacagagga	aggaagact	aaggactggt	16740
tcatagatgg	ttctgcacga	tatgcaggca	ccaccgaaa	gtggacagct	gcagcactat	16800
atccactttc	taaagtcagt	tgtacacttg	tgctaagaaa	atatctttat	tttatttcct	16860
ttatttttcc	tttatcatgt	gaccttagat	ttatggactt	cacatcagca	tttaagcatt	16920
taagtgttgt	tcatatcagc	atttaaatat	tgtaaacctt	atgtaataac	ttttggtttg	16980
gggattggtg	cgtttctggt	tgtatgagga	tagttgtatt	atattaggca	taattatgac	17040
cttattattg	tctttatttg	aagattatgt	atgatttcag	gatgtgtgta	tgggttcaag	17100
ttgacaagga	gttggacttg	tgatggttaa	tactgtcaac	ttgattggat	tgaaagatgc	17160
aaagtattaa	tctcggttat	gtctgtgagg	gtgtggcaaa	aggagattaa	catttgagtc	17220
agtgggctgg	gaaggcagac	ccacccttaa	tctgggtaca	caccatctaa	tcaagttcca	17280
gtgtggccag	attgtaaagc	aggagaaaa	atgtgaaaag	actagactga	attagcttcc	17340
cagcctacat	ctttctctcg	tgccaaatgc	ttcctgctct	tgaacatcgg	actccaagtt	17400
cttcagcggt	gggagttgga	ctggctttct	tgctcctcag	cttgcagagg	gcctgttgtg	17460
gaacctgtgt	atccgctgag	ttaatactac	ttaataagat	cccctttata	tacatataat	17520
atattatatt	atatataata	tatataatat	atattatata	taatataat	aatatattat	17580
atattatata	taatataat	tatatattat	atataatata	tattatata	aatatataat	17640
atatattata	tattatata	aatatataat	atatataata	tatataaaat	atatatata	17700
cctattagtt	ctgtccctct	agagaaccct	gactaataca	atttatgtca	ttaatctcat	17760
ttattgattt	gtatacattg	aaccaacctt	atatcccagg	aataaaacct	acttgattgt	17820
gggtgattag	ctttttgatg	tactcttgga	ttcaattgct	ggtattttat	tgagaatttt	17880
tgcatctgtg	ttcatcaagg	atattggcct	gaagttttct	ttttttgttg	ttccatatca	17940
gaatgatgac	gacctcatag	aatgagttag	tctgtcctct	tttatctttt	ggaattgttt	18000
caggaggcct	gatatcagct	cttctttata	tgactggtat	actttggcta	ggaatctctc	18060
tgggtccagg	gtttttctgg	tgtaggtttt	taattactga	ttcaacttca	gaactcatta	18120
ctcattattg	agttctaaaa	ctcactttca	tgtactcttc	aaaagactgt	cttcttctgt	18180
tgttgagcgg	ggtgttctct	caaggctggt	taggtgaagg	tgggtgctgg	tgttcttctg	18240
tatccttact	gcttgtcttt	ctcttttttt	attgactact	gaggattaat	ggtgatgtgt	18300
ccaactttaa	ctctagatta	gtctatttct	cttttagatt	gtaactctgt	tttatatatt	18360
ttgaagctct	gttgtaggc	atgtgtattt	ggattgtag	gtcttcttga	tgatgacctt	18420
tatcattatg	taatgtttct	tcttatctct	ggaagtattc	gttgttctga	agtctatttg	18480

ES 2 819 213 T3

tgctgatatg aatacagcct tcacagctct attttcaacta gtatttgat atctttttct	18540
cagcttttaa attgagatgt tcagaccatt tgcattaaag tagttgttaa taggattaaa	18600
tttaaactca ccattaagtt ggttatttct ctttgtccca tttaaacttt gttccttttt	18660
tcataatctt ctgccttcat ttatatgtag tttatctcca cgacttactt attaaattaa	18720
tttttaatgg ttttagtatt ttccacaatg tttataatat atactttgat tttttcacat	18780
tccaccttca aatgacagaa ttatactgga tatatagaaa tcttacatca ttgcacttct	18840
ccttcctccc tctcaaaatg ttgtgctatt gctctttgta atagaggctt acttctatta	18900
tgttatagct ctcataatac attgacacta tttttaccct gaataatcag ttgtttttta	18960
aagtgattat gactacaaat attttgaata atttctttat tttaccattt ctggtgctcc	19020
ttatctttta cagtagatcc caatttccat ctggagtcac attctttctg tgaaaaacaa	19080
ccttttagcat ttcttatagc acgggactgc tgttgctggt gtctttcagc ttttcttgt	19140
ctgaagaagt ctttatcttg ccttcagttt ttaaaagtga ttttgctgag tatagatact	19200
gggttgagag tttcattcct tgtatcattt taacaatgat gttccattat attccgtttt	19260
gaatagtttc tgactagaaa tctgatcttt gtttcttgt attcaatagt tcctttttct	19320
ctgactgcct ttaagatatt ctcatcttg ttttcaaca gtttgactat aatttgttta	19380
ttattaactt tttgtattta ttctgcttga gggttcctga gctccttga tttgcagatt	19440
gttgattttt attgtttttg taaaattcat agccattatc tattctactg ttttgttttt	19500
tttttcaact ctctctctct gtattcttct ttttgactg taagtattca aatgttagat	19560
cattcatatt gcttcataaa ccttatatgc ttctctgct tttttttttt tgtcaggaac	19620
tctttttttg tatctgtggt gggttgata agttctagta gactatgttc aagtttatgg	19680
attatcttct tagttgtgtc taattgactc ctgagtcac tcagagaatt ctcatctct	19740
gatattataa atctcttctc agcattttca tgttactctt ttctatagtt tccatctctt	19800
tgctgaaatt ctccccctat ccattggatat tgtccacct taccacaaga ttctttaaca	19860
tattaacata ggtatcatac aaaccctaac tgatagtctc cagatggtgt cttttctgag	19920
tctgtctgtc ttgattgctt tattatttaa cagtgaacta tcttccctct tcagcttttg	19980
gtgtgtcttg taattgttta atcaaacact gggtatcata aatggaggaa cagtagagat	20040
tgcagtaaat attatttatg ctttgaaatg ggcaccatc ttctgttgaa aatatgtttt	20100
gtggtcaatt gagtcaacct agtaactggt tgaactgaat ttggcatttg tcttgttgc	20160
ttttatctta aatgcaccac aggttttaaat tctccagtg atgggttgct gctatctttt	20220
gcttagagtg gggcctgggg tgtggaagaa ttttctcagt gttcctatct attattagat	20280
tttagcagtc actgcatgcc tgcactacag aggggatatc ttcatacaca taatctaacc	20340
ccattgaaac tgctgtttct tcttaatgaa tgcctaatct ttggtggaaa taaacaaatg	20400

ES 2 819 213 T3

ctgtatctcc	tggagccact	tcagtcttag	tcaggttctg	cagggctttg	aagggaatgc	20460
attctcagta	ttcttgtgcc	ttatttggat	ggaacttgaa	cctgtggtgg	gtttggagag	20520
aaagagtagc	agacgtctgc	tatgttgcaa	tgcaggatgc	tgggcacaag	aaaatttcca	20580
gtctctcctc	caaggaaata	agatttgatc	atctacctat	ccctgagaag	tgaagggtct	20640
tgcctgcggt	gctagatgca	aaaccatddd	tctcccccca	ttgccagaa	acttaaggct	20700
ttggcttttc	tgagcagtgg	tctagggaa	tgtgcaagg	tttcatattd	gaccctgaca	20760
gcccatcacc	acctacagct	tgcagtgcc	aatgtatctc	cctctgatct	ctcctgtcct	20820
gtggtcctca	tgaacattaa	gaagagattd	ctaaaaaaga	gcttgccat	gagcatagtt	20880
tctggtgaga	agaattctga	tatgttaact	tcctctaaac	ttttaataa	aatatttcta	20940
agaattaaat	aaagtcttag	aatgatatga	atctattcct	ttggtttttt	gcacgtctgt	21000
ctgcctgcta	atcaagagaa	gagaatggtc	gtaattctca	gagacttttt	cctgtttgtg	21060
tcataaaatga	cttcacattd	ttttctgttc	taagaactat	tcagcttgat	ttcttctgtt	21120
ttaatttttag	cagcacctga	gcaaagccat	gtggtccagg	attgctacca	tgggtgatgga	21180
cagagttatc	gaggcacgta	ctccaccact	gtcacaggaa	ggacctgcca	agcttgggtca	21240
tctatgacac	cacatcaaca	taataggacc	acagaaaact	acccaaatgc	gtatgtcatt	21300
aatcttacag	taagcaaaac	aaggtccaag	taaaatttgt	cttagaaaag	gtgtgcgtca	21360
agctaacttc	ttatgattaa	atttttctca	cacatagaat	gcatggcaaa	atgtctgaga	21420
aacattactt	tgagcaaaga	gtatgataga	agagaaatgt	taagctggct	ctctttcctg	21480
agagtttgat	aaaatcagga	gaatatctgg	cgggtggtgag	gccacaataa	tggaaaatca	21540
gaatgttttag	acagagtcag	cttcaacaac	actcactaaa	ggtcaatgtg	atctttaccc	21600
cttgaaatcc	tataattcta	atctccaatt	cctgaagtga	aggttgtgtt	ggccttttct	21660
gtcttggctc	acaagtaaat	gatatgtgca	tatctatgga	aaggcgaatc	tatctttttc	21720
tatatctatg	tctattccaa	cgggtagaaa	caccctgggt	cctgagcacc	agtgggtctga	21780
aggaatacgg	gttgccagga	agagagaagc	aaaggcagga	aggcagatga	aagtaagaaa	21840
tgagacagat	gctaaacaat	aaaaagtgcg	ggaagataga	cagaagctgg	ggtctgacca	21900
caccatggcc	agtctttcac	acataagtga	ctaccaaaga	caagaaaaaa	tgatttccgc	21960
ttgttggaca	atagatggta	gaggaccaag	ggaattgcga	gagagagaac	aatgagatca	22020
actcaacaga	tgcactgggt	ttcttccttg	agacccttcc	tgcactgaag	ggcaggagat	22080
ggagcccaaa	aaaaactgta	gccatcttgc	tgaacagagg	agggacattg	gagtttggga	22140
ttattcaggt	ggctaggatt	ttctaggcct	gctaacaatg	agaacagatt	tgtggaggaa	22200
aggagttcta	gaaatatgca	tagaaatctc	ctcgagtcac	tggctaaaca	tgaagctgca	22260

ES 2 819 213 T3

tgtacacaga	aaatagatcc	acaagaaagt	agggcaaaga	acatctacgg	aagagcagca	22320
actacaatgg	aacagtgagc	tcaataaaca	tgacagagct	caaatagcac	taagggatat	22380
tggagtttgg	accacacaga	ggagagagac	ttcactgaac	atcttgggca	ttcagtagag	22440
accagggaaa	agccatactt	taggagtaga	attagtatat	tcttagaata	aaggcagctc	22500
cacacaaaca	atagcaaaac	tgaaaaggaa	gtctccaagc	atcagaatga	tgtccaagtc	22560
aatgaactgc	ctctgagagg	aaaactcaac	catctttaga	ggtaaacatc	aaagtcaagt	22620
ggctcagcta	tgcagtatcc	acagtgtgag	gcctaaatat	aaaacttgac	tacacataga	22680
aaccttttag	tgtgaccac	aagcaggagg	aaaatcagcc	aatacaaaaca	gaccagaag	22740
agacagaaat	gattagaatg	gcataaaaat	ttgacatatc	actatataat	aattgagttc	22800
taggatttaa	gaaaacatga	atatagaatg	caacagacac	cttatccaga	gacagtaaga	22860
gtataaagag	ccaaatcgaa	gaactactaa	gagatatgtc	ttaaatgaaa	aaattactag	22920
atggcctccc	catctagtta	gacatttcag	aagaaaatac	caaataaaaa	ataattgcat	22980
agaacctaca	gaaccagata	cacacataca	aaacacacgc	atgcatacac	acacactcaa	23040
acatgtataa	gcttacaaac	acacacacac	atccacaaat	gctgaaaaat	gaaatcaacc	23100
gagccacaca	gacataaagg	aaaacataaa	aagatttcct	acatgtggga	agcaagtcac	23160
agaaaggggg	aaggagattg	gaacagaaat	atatactgaa	agcaaggatg	gctgaaaatt	23220
ttccaaatat	aaagaagatt	aaaaaatcac	ggactcaaga	agctcaatgg	atcagaaaaa	23280
taattttctaa	aatgacaatt	ataggatgcc	actgggtaca	tagcagttca	actgtcagag	23340
ggcaaagaca	taatacacag	aaaaatctcg	taaggaaacg	gaaaaacaaa	aagctgtgtc	23400
ttgctagagg	aacagtgata	caagtgacta	atgtgttccc	atcagaaaca	ctgcaacctg	23460
gacacaaaag	aataacatta	aagtaataaa	cgtaagaaag	aagagctcaa	ctgagaaggc	23520
tacatccagc	aataaaatgc	cttgaagttc	atccatgttg	gaggaatgca	cattgtgcac	23580
tcccctaaac	aaagaaaccg	gaaactgtaa	gactttggaa	tcagcaggct	tatgtaacaa	23640
aagaggtgac	cctaaggaat	taaggagaag	aagaatagaa	caagaaggga	actttctgca	23700
gcctatataa	tgaagaacct	agcaattggc	aaatgtagat	gaaaatgcta	catgttttct	23760
tgatcaaacg	tttatatctt	tttaaatgag	agttgacgag	ttgaagcaaa	atgataccaa	23820
tatatttaac	tttaccatat	gtagaagtaa	aaatttgaac	atgtagcata	aatcatgtag	23880
ggattaattg	gaagtgtacc	actgtaagtt	tottacotca	tgcacgatag	tatgtaatac	23940
taataaaaag	ttaatgtgtg	ggttcaaagg	gatattgcaa	atcctagagc	aatcacaaag	24000
tttttaactc	tgaggtttgt	tgtataataa	caatatttta	tgtattcaaa	agaggggaagc	24060
caaggaagaa	aaaaaagtct	ttaaagagct	ctggctctta	gtacatccag	ttgctcattg	24120
aatgagcttc	ctggaatgga	gggtctggga	ctgagactag	gccacatgtg	tagagccact	24180

ES 2 819 213 T3

agagacacaa	tgttggatcc	ccatggccca	taatacatTTT	cccattttct	caggcagcca	24240
caggTcatga	atgtgaggat	actgagaggt	tggagcaacg	ttcttgggag	gcataaggaa	24300
gagcgaatgc	ttcaagatcc	ccgcagccca	aactcctcag	ctgctttgcc	tcctaattca	24360
ttgttttttg	ctcctccata	gctgtccgac	ctcttcagat	ctcttagtct	tcctgccatc	24420
ttcctttatg	ccatgggacc	cactgttctt	tcaactcatc	ccccagttct	ggagtggctg	24480
tggacagcag	aggatagact	gagagcagga	gagaaggtcc	tgcccaggaa	cccattctag	24540
agatactgca	ttctgcctgg	gagcaagttt	tccagggcag	ctttgagaag	tcttgagaa	24600
acaaacctac	ttgaccgaca	tgatatggga	atgacagaca	gtaatactat	ttgcacaatg	24660
cttttccatg	ggaaaggtag	agccttttca	ctaggttttg	agtacatgga	gtgtgagagt	24720
tgacctggaa	aggttatcct	ccttgatgcc	atgttttctc	tgaagaacta	catgttcggt	24780
gcaactccca	cattagaata	tgaagtccca	ccgagagaga	tacggagact	agacagatac	24840
agatgcattt	gcattgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	cgtcaaaacc	cataccagtt	24900
attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaa	actctgatcg	tttttcggcc	24960
acgtgtgtgt	gttatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	tacttttagat	tttttattta	25020
aaaaaaatag	taataatcta	ttaagtatga	gagatgtgca	gagaggatta	gtgatcgaga	25080
gccatttttg	ctggtggcaa	tcatatggta	cttttaatgg	gaatattaga	aaggcaccgg	25140
taatgacctt	gttgacgac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	cccctgcatg	ttgtcccacc	25200
tcttgtgacg	tgtatcgttt	tggaatttcc	agtggcttga	tcatgaacta	ctgcaggaat	25260
ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	25320
tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	25380
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caaggtaagg	agtctgtggc	cagacatcta	25440
cacgcttcga	tgctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	ctgatgcagc	cgccttcaat	25500
ggtaaacgga	tgctcgagtg	ttgcctgagt	tctaccatgt	aggaggaagc	ctccgtgcac	25560
tctctggggg	agccagcgga	gtgatttctg	gtgcaacgtg	gttgggcttt	gtcttttagga	25620
tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	cttgttgtaa	aacgggctac	25680
ctcagtgtcc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	agggtgtgtca	ctctttccaa	25740
gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	ttcagagcaa	tcttcagcat	25800
tgcagattct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcaccct	cgagaaacct	aagagggtg	25860
cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	gagctcccag	tgctctaagg	25920
ctcttcagcc	ctaggctttg	aagggagtga	tttctcagta	ttcttaaacc	tctttctgat	25980
gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	agactcctac	tttactacaa	26040

ES 2 819 213 T3

ttcaggatgc	agggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	agggaagaag	cttttggcgt	26100
gcacacatcc	ctgagaagca	aagtgtcttt	gtcttcagtc	agatacatag	gaccgttttc	26160
tgccccatgg	cccggaagcc	aaaggccttg	gctttcatga	tcaacggtct	agggaacat	26220
gcaaaatttc	catgtctgtc	ccaaactctg	ccccgcagag	ccaattacca	cctgcagccc	26280
gcattgccaa	atgcggtgcc	gtttgcatga	agattcagta	gagtttccta	gaaagggtgt	26340
acctcgtgag	ctcactttcc	aatgaggaat	ctgatctgtt	gtgtttctct	aagggtgtcag	26400
gtgaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	aggaatctgt	tgttttggtg	26460
tttgtttgtt	ggtcggtttt	ctcacatcca	tctgcctatg	gataaggaaa	agagaacggt	26520
cgtaatctct	atagactcct	ttctggttgt	gtcacaaatg	gcttcacatg	tttctctatg	26580
ctcagagata	ctcagcttga	tttcccgtgt	tttcatttca	gcaccgactg	agcaaaggcc	26640
tggggtgcag	gagtgtctacc	atggtaatgg	acagagttat	cgaggcacat	actccaccac	26700
tgtcacagga	agaacctgcc	aagcttggtc	atctatgaca	ccacactcgc	atagtcggac	26760
cccagaatac	tacccaatg	cgtatgtctt	tgttctttac	cataagagaa	gaaagggcca	26820
agtgaagttt	ctgttacaag	agatgtgtct	caagctgagt	tctccgaact	caacttgtga	26880
cagatgcaga	tggcgtagca	aaatgtctca	ggatgattgc	cttgagacta	agggtctgag	26940
agaagggaaa	tgtaaagctc	cctctccttc	ctcctagttc	tattgagcag	aagggaaatc	27000
tggaggtgag	gagatcacat	tatgaagaaa	gtcagaatga	caaaggacca	gacacttaga	27060
ttacccttcc	acaacaccaa	ctaaacgtca	atggagactt	tccagttgga	attccgttat	27120
tctggcttcc	acttcctgaa	gggaagggtg	cgtttgcctt	ttctctctgg	gttcaagagg	27180
aaagaatag	tgcttatatta	tggacagggtg	aattgatctg	tttctatata	tacgtatatt	27240
ccgattgtca	gaaaaaact	cgttcctaag	taccagtggc	ctgaagggat	acaggttccc	27300
agcaagagaa	gatccaagga	aggaaggcag	atgagagtca	gcacagagag	ggatgctgaa	27360
aagtaaaagg	gatgggtgga	tggagagaag	ccggggtctg	accaccaaat	ggccaatatt	27420
ttggccacaa	gcgactacca	gagacatgga	aaaatggttt	ctacatgtgg	gacaacagat	27480
ggtagaggac	ctagagaatt	gagagagggg	caatgatggg	ctccactccg	cagatgcctt	27540
ggctttcttc	ctggataccc	ttcctgcact	gaatagcaag	gagatggagc	ccaagcagac	27600
tgtagccatc	ttgctgaatg	gaggagaggg	attggagttt	gggatgactg	tggtagctga	27660
aatttttcta	ggtctgctag	aaataagaac	tggtttgtgt	ggaggaaaag	agctctacaa	27720
atacgcata	gagtcctctc	cagtcgttgg	cctgacatga	cgctgcctgt	gcacaggaaa	27780
tggttccacg	agaaagtgtg	gcaaagaaca	tttactgaga	aacagcaagt	acaagagcac	27840
aggaagctca	ataaagaaga	gagagatcac	atagcactct	gggatactgg	agttcttccc	27900
agctagacca	gagagtcctc	acggagcaca	ttgccaattc	agtggagacc	ccagaacagc	27960

ES 2 819 213 T3

cgtaatttaa aggtacactt agtatattac tagaataaag tcagctgcag acaaccctt	28020
gcacagctgg aaagcaagtg tccaagcatc aaatcggttt ccaatcaatg aagtgcctgt	28080
gagaggaaat ctcaactctc tttagaagta aacaacaaag tcgattgcct cagctatgcg	28140
gtatccgcag agtgagtcct aaatttaaaa tctgactaca tgtagaaaag cgtttcgtgt	28200
gacccatgac caggaaataa atcgggtaat acaaacaggc tcaggaatga gagaaatgat	28260
tagaattgcg tgaaaatttg acatatcagt atgataactg atttcaaata tttaaaaaaa	28320
caacatgcaa gaaagcagat atcatatcaa gagaaattaa cagtacagaa tagccaaatt	28380
aaattaaaga ggtagtataa aaaaagtatg tcttaattga aaaaaattac tgtatggccg	28440
gctgatcaat ttagacgttt cagaggaaaa cattacccaa cacacaattc tagagaacct	28500
acagaatgag ctacacacac acacacacac acacacacac aactgaaaa cacaccata	28560
ctcacacaca cgcagaaact cacaagttct aacacacaca gacacgcgca cccctgaaga	28620
aacagtgaaa tataaaatta agcgagcctc acagacatgt aggaaaatat gaaaagattt	28680
cctgcatgtg ggaagcaagt cacagtaaag agcaaggag tttataatag aaacaaatac	28740
cagaatcaag gatggctgat aacttttcaa ttacgaagaa cattaaaaaa aatcacagaa	28800
tcgtgaaact caagggatca tatagggaat ttcggaaaaa aaaccaacc tgtatgatgt	28860
actttgtac atcacagttc gaaggtaaca aggcaaagat gtaataagaa gaaacctgtc	28920
acgagaaact ggaggaaaaa gagctgtgtc ttcctacaag tacactgata caaattgcc	28980
atgtgttcac ctacagaaaca ctggaagcca gataccaggg aatattgtta aaatgataat	29040
caggaaacaaa aagagatcaa ccgggaatgc tgaatccagc aataaaatgc cttgaaggtc	29100
atccatgtcg gataaatgca tattgtgcac tgcccaaaag aaagaaaccg gaaactgtaa	29160
gaattggaat tcagcaggct tatgtaacaa gagagggtgac ccgaagggaat taggtagaag	29220
aagaattgaa caagaaagga actttctgca gccacgtaa tgaagaatcc agcaattggc	29280
aaatgtagat agatgtaaat gcaaaatatt ttcttgatca aatttctata tctttgtaaa	29340
tgagagttga ctacttgaat caaaatgata gcaagatatt taacttcagc atatgtagag	29400
gtaagaattt gaaatggtag cataaatcac gaagggatta attcgaagtg taccgttgta	29460
agtttcttta cctcatgcac gatgggtgtg catattaata aaagggtact gtgcgggttc	29520
gaagggatat tgcaaatcct agagcaatca caaaggtttg aactctgagg tttttggtat	29580
aataagaata gtccatgcat tcaaaagagg gaagccaagg aagaactaga agtctttcaa	29640
gagctcaggc tcttatacat ccagttgctc attgaaccag cttcctggaa tggagggtct	29700
ggggttgaga ctaggccaca agtctagagt ctctagagag acagtgttg aaccccatgg	29760
cccataatac atttccatt ttctcaggca gccagaggtc atgaatgtga ggatactggg	29820

ES 2 819 213 T3

aggttggagc aacgttcttg ggaggcataa ggaagagcga atgcttcaag atccccgcag	29880
cccaaactac tcgcctgctt tgccccctaa tgcatttttc tctgctgctc cgtagctgtc	29940
cgacctcttc agatctctta gtccaccctg ccgtcttctt ttatgccatg ggtccactg	30000
ttctttcaac tcatccccct ttccctcagt cccggagtag ctgcgccag cagagggtag	30060
actgagagca ggagagaagg acctgcctag gaacccttc tagagatact gcatcctgcc	30120
tgggagcaag tttccaggg cagctttgag aagtcttga gaaacaaacc tactaaacct	30180
gacagacagt aatactatct gcacaatgct tttctgtggg aaaggtagag ccttttcaact	30240
acgtattgag tacatagagt gtgaggggtg acctggaacg gctatcctcc tggatgacgt	30300
gtgttttctg aagaactaca tgttcgttgc aactcccaca ttagaatatg aagtcctacc	30360
gagagagata cgggagactag acagatacag atgcatttgc atgtgaatac acaatcccac	30420
aatacagacg tcaaaaccca taccagttat tccagagaga tggattgggc agaaggcaga	30480
aggagaatac tctgatcgtt tttcggccac gtgtgtgtgt tatctcagtg tttctaagaa	30540
gcgttttgcta ctttagatct tttattttaa aaaatagtaa taatctatta agtatgagag	30600
atgtgcagag aggattagt atcgagagcc atttttgctg gtggcaatca tatggtactt	30660
ttaatgggaa tattagaaag gcaccggtaa tgacctgtt gcagcacaaa ggagagagtg	30720
tggggtgccc ctgcatgtt tcccacctct tgtgacgtgt atcgttttgg aatttccagt	30780
ggcttgatca tgaactactg caggaatcca gatgctgtgg cagctcctta ttgttatacg	30840
agggatcccg gtgtcaggtg ggagtactgc aacctgacgc aatgctcaga cgcagaaggg	30900
actgccgtcg cgcctccgac tgttaccctg gttccaagcc tagaggctcc ttccgaacaa	30960
ggtaaggagt ctgtggccag acatctacac gcttcgatgc tgggatgaaa agccatggaa	31020
attcccaactg atgcagccgc cttcaatggt aaacggatgc tcgagtgtt cctgagttct	31080
accatgtagg aggaagcctc cgtgcactct ctgggggagc cagcggagtg atttctggtg	31140
caacgtggtt gggctttgtc tttaggatgg gcacaaaacc tccaggggga tcgacttcaa	31200
aattcacctt gttgtaaaac gggctacctc agtgtcccag ccaaaatctt tattgtaaca	31260
tgctgtcagg tgtgtcactc tttccaagcc agtaagcttt tccggggatt tcttcaagta	31320
gccagcattc agagcaatct tcagcattgc agattctgag aaatgtggct ctggagcctg	31380
tcaccctcga gaaacctaa agggctgcat tgattccatg tggccctggg tctatggagc	31440
agtacatgag ctcccagtgc tctaaggctc ttcagcccta ggctttgaag ggagtgatct	31500
ctcagtattc ttaaacctct ttctgatgac acttgtaact gtgaggggtc tagagagaaa	31560
gagtagtaga ctccactctt actacaattc aggatgcagg gcatgagagg attccctctc	31620
tcctccaagg gaagaagctt ttggcgtgca cacatccctg agaagcaaag tgtctttgtc	31680
ttcagtcaga tacataggac cgttttctgc cccatggccc ggaagccaaa ggccttggct	31740

ES 2 819 213 T3

ttcatgatca	acggtctagg	gaaacatgca	aaatttccat	gtctgtccca	aactctgccc	31800
ccgacagcca	attaccacct	gcagcccgca	ttgccaaatg	cggtgccgtt	tgcataaaga	31860
ttcagtagag	tttcttagaa	aggtgctacc	tcgtgagctc	actttccaat	gaggaatctg	31920
atctgttgtg	tttctctaag	gtgtcaggtg	aaatatttcc	aagaacttac	tacagtctta	31980
gaatgggagg	aatctgttgc	tttgggtgtt	gtttgttggg	cggttttctc	acatccatct	32040
gcctatggat	aaggaaaaga	gaacggtcgt	aattctcata	gactcctttc	tggttgtgtc	32100
acaaatggct	tcacatgttt	ctctatgctc	agagatactc	agcttgattt	cccgtgtttt	32160
catttcagca	ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	tgctaccatg	gtaatggaca	32220
gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaa	cttgggtcatc	32280
tatgacacca	cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	ccaaatgcgt	atgtctttgt	32340
tctttaccat	aagagaagaa	agggccaagt	gaagtttctg	ttacaagaga	tgtgtctcaa	32400
gctgagttct	ccgaactcaa	cttgtgacag	atgcagatgg	cgtagcaaaa	tgtctcagga	32460
tgattgcctt	ggagctaagg	gtctgagaga	agggaaatgt	taagctccct	ctccttcctc	32520
ctagttctat	tgagcagaag	ggaaatctgg	aggtgaggag	atcacattat	gaagaaagtc	32580
agaatgacaa	aggaccagac	acttagatta	cccttcaca	acaccaacta	aacgtcaatg	32640
gagactttcc	agttggaatt	ccgttattct	ggcttccact	tcctgaagg	aagggtgcgt	32700
ttgccttttc	tctctgggtt	caagaggaaa	gaataggtgc	ttatttatgg	acaggtgaat	32760
tgatctgttt	ctatatctac	gtatattccg	attgtcagaa	aaacactcgt	tcctaagtac	32820
cagtggcctg	aagggataca	ggttcccagc	aagagaagat	ccaaggaagg	aaggcagatg	32880
agagtcagca	cagagaggga	tgctgaaaag	taaaagggat	gggtggatgg	agagaagccc	32940
gggtctgacc	acccaatggc	caatatattt	gccacaagcg	actaccagag	acatggaaaa	33000
atggtttcta	catgtgggac	aacagatggg	agaggacctc	gagaattgag	agaggggcaa	33060
tgatgggctc	cactccgcag	atgccttggc	tttcttcctg	gatacccttc	ctgcactgaa	33120
tagcaaggag	atggagccca	agcagactgt	agccatcttg	ctgaatggag	gagagggatt	33180
ggagtttggg	atgactgtgg	tagctgaaat	ttttctaggt	ctgctagaaa	taagaactgg	33240
tttgtggagg	aaaagagctc	tacaaatacg	catagaagtc	tcctccagtc	gttggcctga	33300
catgacgctg	cctgtgcaca	ggaaatgggt	ccacgagaaa	gtgtggcaaa	gaacatttac	33360
tgagaaacag	caagtacaag	agcacaggaa	gctcaataaa	gaagagagag	atcacatagc	33420
actctgggat	actggagtgc	ttcccagcta	gaccagagag	tcctcacgga	gcacattgcc	33480
aattcagtg	agaccccgag	acagccgtaa	tttaaaggta	cacttagtat	attactagaa	33540
taaagtcagc	tgacagacaac	cccttgacac	gctggaaaagc	aagtgtccaa	gcacaaaatc	33600

ES 2 819 213 T3

ggtttccaat caatgaagtg cctgtgagag gaaatctcaa ctctctttag aagtaacaa	33660
caaagtcgat tgcctcagct atgcggtatc cgcagagtga gtcctaaatt taaaatctga	33720
ctacatgtag aaaagcgttt cgtgtgaccc atgaccagga aataaatcgg gtaatacaaa	33780
caggctcagg aatgagagaa atgattagaa ttgcgtgaaa atttgacata tcagtatgat	33840
aactgatttc aaatatTTaa aaaaacaaca tgcaagaaag cagatatcat atcaagagaa	33900
attaacagta cagaatagcc aaattaaatt aaagagctag tataaaaaaa gtatgtctta	33960
attgaaaaaa attactgtat ggccggtga tcaatttaga cgtttcagag gaaaacatta	34020
cccaacacac aattctagag aacctacaga atgagctaca cacacacaca cacacacaca	34080
cacaaactga aaacacaccc atactcacac acacgcagaa actcacaagt tctaacacac	34140
acagacacgc gcacccctga agaaacagtg aaatataaaa ttaagcgagc ctcacagaca	34200
tgtaggaaaa tatgaaaaga tttcctgcat gtgggaagca agtcacagta aagagcaagg	34260
gagtttggaa tagaaacaaa taccggaatc aaggatggct gataactttt caattacgaa	34320
gaacattaaa aaaaatcaca gaatcgtgaa actcaaggga tcacataggg aatttcggaa	34380
aaaaaaccca acctgtatga tgtacttttg tacatcacag ttcgaaggta acaaggcaaa	34440
gatataataa gaagaaacct gtcacagaa actggaggaa aaagagctgt gtcttcctac	34500
aagtacactg atacaaattg ccaatgtgtt cacctcagaa acaactggaag ccagatacca	34560
gggaatattg ttaaaatgat aatcaggaac aaaaagagat caaccgggaa tgctgaatcc	34620
agcaataaaa tgccttgaag atcatccatg tcggataaat gcatattgtg cactgcccc	34680
aagaaagaaa ccggaactg taagaattgg aaatcagcag gcttatgtaa caagagaggt	34740
gaccggaagg aattaggtag aagaagaatt gaacaagaaa ggaactttct gcagcccacg	34800
taatgaagaa tccagcaatt ggcaaatgta gatagatgta aatgcaaaat attttcttga	34860
tcaaatttct atatctttgt aaatgagagt tgactacttg aaacaaaatg atagcaagat	34920
atttaacttc agcatatgta gaggtaagaa tttgaaatgg tagcataaat cacgaaggga	34980
ttaattcgaa gtgtaccgtt gtaagtttct ttacctcatg cacgatggtg tgtcatatta	35040
ataaaagggg actgtgcggg ttcgaaggga tattgcaaat cctagagcaa tcacaaaggt	35100
ttgaactctg aggttttttg tataataaga atagtccatg cattcaaaag agggaagcca	35160
aggagaagact agaagtcttt caagagctca ggctcttata catccagttg ctcattgaac	35220
cagcttctg gaatggaggg tctggggttg agactaggcc acaagtctag agtctctaga	35280
gagacagtgt tggaacccca tggcccataa tacatttccc attttctcag gcagccagag	35340
gtcatgaatg tgaggatact gggaggttg agcaacgttc ttgggaggca taaggaagag	35400
cgaatgcttc aagatccccg cagcccaaac tactcgctg ctttgcccc taatgcattt	35460
ttctctgctg ctccgtagct gtccgacctc ttcagatctc ttagtccacc ctgccgtctt	35520

ES 2 819 213 T3

cctttatgcc atgggtccca ctgttctttc aactcatccc cctttccctc agtcccggag	35580
tagctgcggc cagcagaggg tagactgaga gcaggagaga aggacctgcc taggaacccc	35640
ttctagagat actgcatcct gcctgggagc aagttttcca gggcagcttt gagaagtctt	35700
ggagaaacaa acctactaaa cctgacagac agtaatacta tttgcacaat gcttttctgt	35760
gggaaaggta gagccttttc actacgtatt gagtacatag agtgtgaggg ttgacctgga	35820
acggctatcc tcctggatga cgtgtgtttt ctgaagaact acatgttcgt tgcaactccc	35880
acattagaat atgaagtcct accgagagag atacggagac tagacagata cagatgcatt	35940
tgcattgtga tacacaatcc cacaatacag acgtcaaaac ccataccagt tattccagag	36000
agatggattg ggtaggaggg agaaggagaa tactctgata gtttttcggc cacgtgtgtg	36060
tgttatctca gtgtttctaa gaagcgtttg ctactttaga ttttttattt aaaaaaata	36120
gtaataatct attaatgatg agagatgtgc agagaggatt agtgatcgag agccattttt	36180
gctggtggca atcatatggt acttttaatg ggaatattag aaaggcaccg gtaatgacct	36240
tgttcgagca caaaggagag agtgtggggg gccctgcat gttgtccac ctcttgtagc	36300
gtgtatcgtt ttggaatttc cagtggcttg atcatgaact actgcaggaa tccagatgct	36360
gtggcagctc cttattgtta tacgagggat cccgggtgca ggtgggagta ctgcaacctg	36420
acgcaatgct cagacgcaga agggactgcc gtgcgcctc cgactgttac cccggtcca	36480
agcctagagg ctccctccga acaaggtaag gagtctgtgg ccagacatct acacgcttcg	36540
atgctgggat gaaaagccat ggaaattccc actgatgcag ccgccttcaa tggtaaacgg	36600
atgctcgagt gttgccggag ttctgccatg ttgggggaag cctccgtgta ctctctgggg	36660
gagccagcgg agtgatttct ggtgcaactt ggggtgggctt tgtctttaga atgggcacaa	36720
accttccagg gtgatgggct tcacaactca cctccttcta aaatgggcta tctcagtgtc	36780
ttagccaaaa tttttattgt aacgtgctgt caggtgtgtg attctttctg tcgcagtaag	36840
cttttctggg gatcttctca agtagccagc agtcagtgtc atcttcagca ttgcagattt	36900
caaaaaatgt ggctctggag cctgtcatcc tcgagaaacc taacagggct gcattaattc	36960
catatggtcc tgggtctatg gagcagtata tgagctcca atgctctaag gctcttcagt	37020
cctagccttt gaaggagtg atttctcagt gttcttaaac ctctttctga tggcacttgt	37080
acctgtgagg ggtctagaga gaaaggtag tagacttctc ctttactgca attcaggatg	37140
cagggtatga gaagattccc tccctcctcc aagggaagaa ggttttggcg tgcacacatc	37200
cttgagaagc aaagtgtctt tgccttcagt cagatatata ggatcgtttt ctgccccatg	37260
gcctggaagc cagaggcctt ggctttcatg atcaacgata tagggaaaca tgcaaaattt	37320
ccatgtcttt cccctcctct gccctcgaca gcccaattacc acctgcatcc tgcattgcc	37380

ES 2 819 213 T3

aatgcagtgc	cctttgtatg	aacattcagt	agagtttcat	agaaagggtgc	tacttcgtga	37440
gcgcactttg	cagtgagaag	gagtctgttc	tgttctgttt	ttctaaggat	ttcagggtgaa	37500
atatttccta	gaacttacta	cagttctaga	ttggtaggaa	tctgtaggtt	tgtgtatgt	37560
tttttggttg	gttttctccc	atccatctgc	ctacaggtaa	gggaaagata	acgttcgtaa	37620
ttctcataga	ctcctttctg	gttgtgtcat	aaatggcttc	acataattcg	ttattctcag	37680
agatactcag	tttatttctt	gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaga	ggcctggggt	37740
gcaggagtgc	taccacggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	37800
tggaagaacc	tgccaagctt	ggtcatctat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	37860
atactaccca	aatgcgtatg	tctttgttct	ttaccataag	agaagaaagg	gccaaagtga	37920
gtttctgtta	caagagatgt	gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	37980
cagatggcgt	agcaaaatgt	ctcaggatga	ttgccttga	gctaagggtc	tgagagaagg	38040
gaaatgttaa	gctccctctc	cttcctccta	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	38100
tgaggagatc	acattatgaa	gaaagtcaga	atgacaaagg	accagacact	tagattaccc	38160
ttccacaaca	ccaactaaac	gtcaatggag	actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	38220
ttccacttcc	tgaagggaag	gttgcgtttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	38280
taggtgctta	tttatggaca	ggtgaattga	tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	38340
gtcagaaaaa	cactcgttcc	taagtaccag	tggcctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	38400
agaagatcca	aggaagggaag	gcagatgaga	gccagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	38460
aagggatggg	tggtgggaga	gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	38520
acaagcgact	accagagaca	tggaaaaatg	gtttctacat	gtgggacaac	agatggtaga	38580
ggacctagag	aattgagaga	ggggcaatga	tgggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	38640
cttcctggat	acccttctctg	cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	38700
catcttgctg	aatggaggag	agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	38760
tctaggtctg	ctagaaataa	gaactgggtt	gtggaggaaa	agagctctac	aaatacgcat	38820
agaagtctcc	tccagtcgtt	ggcctgacat	gacgctgcct	gtgcacagga	aatgggtcca	38880
cgagaaagtg	tggaagaa	catttactga	gaaacagcaa	gtacaagagc	acaggaagct	38940
caataaagaa	gagagagatc	acatagcact	ctgggatact	ggagttcttc	ccagctagac	39000
cagagagtcc	tcacggagca	cattgccaat	tcagtggaga	ccccagaaca	gccgtaattt	39060
aaaggtacac	ttagtatatt	actagaataa	agtcagctgc	agacaacccc	ttgcacagct	39120
ggaaagcaag	tgtccaagca	tcaaactcgt	ttccaatcaa	tgaagtgcct	gtgggaggaa	39180
atctcaactc	tctttagaag	taaacaacaa	agtcgattgc	ctcagctatg	cggtatccgc	39240
agagtgagtc	ctaaatttaa	aatctgacta	catgtagaaa	agcgtttcgt	gtgacccatg	39300

ES 2 819 213 T3

accaggaaat	aaatcgggta	atacaaacag	gctcaggaat	gagagaaatg	attagaattg	39360
cgtgaaaatt	tgacatatca	gtatgataac	tgatttcaaa	tatttaaaaa	aacaacatgc	39420
aagaaagcag	atatcatatc	aagagaaatt	aacagtacag	aatagccaaa	ttaaattaaa	39480
gagctagtat	aaaaaaagta	tgtcttaatt	gaaaaaaatt	actgtatggc	cggctgatca	39540
aattagacgt	ttcagaggaa	aacattaccc	aacacacaat	tctagagaac	ctacagaatg	39600
agctacacac	acacacacac	acacacacac	acacactgaa	aacacaccca	tactcacaca	39660
cacgcagaaa	ctcacaagtt	ctaacacaca	cagacacgcg	caccctgaa	gaaacagtga	39720
aatataaaat	taagcgagcc	tcacagacat	gtaggaaaat	atgaaaagat	ttcctgcatg	39780
tgggaagcaa	gtcacagtaa	agagcaaggg	agtttggaat	agaaacaaat	accggaatca	39840
aggatggctg	ataacttttc	aattacgaag	aacattaata	aaaatcacag	aatcgtgaaa	39900
ctcaagggat	catataggga	atttcggaaa	aaaaacccaa	cctgtatgat	gtacttttgt	39960
acatcacagt	tcgaaggtaa	caaggcaaag	atataataag	aagaaacctg	tcacgagaaa	40020
ctggaggaaa	aagagctgtg	tcttcctaca	agtacactga	tacaaattgc	caatgtgttc	40080
acctcagaaa	cactggaagc	cagataccag	ggaatattgt	taaaatgata	atcaggaaca	40140
aaaagagatc	aaccgggaat	gctgaatcca	gcaataaaat	gccttgaaga	tcatccatgt	40200
cggataaatg	catattgtgc	actgccccaa	agaaagaaac	cggaaactgt	cagaattgga	40260
aatcagcagg	cttatgtaac	aagagaggtg	acccgaagga	attaggtaga	agaagaattg	40320
aacaagaaag	gaactttctg	cagcccacgt	aatgaagaat	ccagcaattg	gcaaatgtag	40380
atagatgtaa	atgcaaaaata	ttttcttgat	caaattttcta	tatctttgta	aatgagagtt	40440
gactacttga	aacaaaatga	tagcaagata	tttaacttca	gcatatgtag	aggtaagaat	40500
ttgaaatggt	agcataaatc	acgaagggat	taattcgaag	tgtaccgttg	taagtttctt	40560
tacctcatgc	acgatggtgt	gtcatattaa	taaaagggtg	ctgtgcgggt	tcgaagggat	40620
attgcaaata	ctagagcaat	cacaaagggt	tgaactctga	ggtttttggt	ataataagaa	40680
tagtccatgc	attcaaaaaga	gggaagccaa	ggaagaacta	gaagtctttc	aagagctcag	40740
gctcttatac	atccagttgc	tcattgaacc	agcttcctgg	aatggagggt	ctggggttga	40800
gactaggcca	caagtctaga	gtctctagag	agacagtgtt	ggaaccccat	ggcccataat	40860
acatttccca	ttttctcagg	cagccagagg	tcatgaatgt	gaggatactg	ggagggttga	40920
gcaacgttct	tgggaggcat	aaggaagagc	gaatgcttca	agatccccgc	agcccaaact	40980
actcgctgc	tttgccccct	aatgcatttt	tctctgctgc	tccgtagctg	tccgacctct	41040
tcagatctct	tagtcacccc	tgccgtcttc	ctttatgcc	tgggtcccat	tgttctttca	41100
actcatcccc	ctttccctca	gtcccgaggt	agctgcggcc	agcagagggt	agactgagag	41160

ES 2 819 213 T3

caggagagaa	ggacctgcct	aggaacccct	tctagagata	ctgcatcctg	cctgggagca	41220
agttttccag	ggcagctttg	agaagtcttg	gagaaacaaa	cctactaaac	ctgacagaca	41280
gtaatactat	ttgcacaatg	cttttctgtg	ggaaaggtag	agccttttca	ctacgtattg	41340
agtacataga	gtgtgagggt	tgacctggaa	cggctatcct	cctggatgac	gtgcgttttc	41400
tgaagaacta	catgttcgtt	gcaactccca	cattagaata	tgaagtccta	ccgagagaga	41460
tacggagact	agacagatac	agatgcattt	gcatgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	41520
cgtcaaaacc	cataccagtt	attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	41580
actctgatcg	tttttcggcc	acgtgtgtgt	gttatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	41640
tacttttagat	tttttattta	aaaaaaatag	taataatcta	ttaagtatga	gagatgtgca	41700
gagaggatta	gtgatcgaga	gccatttttg	ctggtggcaa	tcatatggta	cttttaatgg	41760
gaatattaga	aaggcaccgg	taatgacctt	gttgacagac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	41820
cccctgcatg	ttgtcccacc	tcttgtgacg	tgtatcgttt	tggaatttcc	agtggcttga	41880
tcatgaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	41940
ccggtgtcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	42000
tccgcctcc	gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caaggtaagg	42060
agtctgtggc	cagacatcta	cacgcttcga	tgctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	42120
ctgatgcagc	cgccttcaat	ggtaaacgga	tgctcgagtg	ttgcctgagt	tctaccatgt	42180
aggaggaagc	ctccgtgcac	tctctggggg	agccagcgga	gtgatttctg	gtgcaacgtg	42240
gttgggcttt	gtcttttagga	tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	42300
cttgttgtaa	aacgggctac	ctcagtgtcc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	42360
agggtgtgtca	ctctttccaa	gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	42420
ttcagagcaa	tcttcagcat	tgagatttct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcacccct	42480
cgagaaacct	aagagggtcg	cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	42540
gagctcccag	tgctctaagg	ctcttcagcc	ctaggctttg	aaggagtgta	tttctcagta	42600
ttcttaaacc	tctttctgat	gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	42660
agactcctac	tttactacaa	ttcaggatgc	agggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	42720
aggggaagaag	cttttggcgt	gcacacatcc	ctgagaagca	aagtgtcttt	gtcttcagtc	42780
agatacatag	gaccgttttc	tgccccatgg	cccggaagcc	aaaggccttg	gctttcatga	42840
tcaacggtct	agggaaacat	gcaaaatttc	catgtctgtc	ccaaactctg	cccccgacag	42900
ccaattacca	cctgcagccc	gcattgccaa	atgcggtgcc	gtttgcatga	agattcagta	42960
gagtttccta	gaaagggtgct	acctcgtgag	ctcactttcc	aatgagggaat	ctgatctggt	43020
gtgtttctct	aagggtgcag	gtgaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	43080

ES 2 819 213 T3

aggaatctgt tgctttggtg tttgtttggtt ggtcgggtttt ctcacatcca tctgcctatg	43140
gataaggaaa agagaacggt cgtaattctc atagactcct ttctggttgt gtcacaaatg	43200
gcttcacatg tttctctatg ctcagagata ctcagcttga tttcccggtt tttcatttca	43260
gcaccgactg agcaaaggcc tggggtgcag gagtgctacc atggaatgg acagagttat	43320
cgaggcacat actccaccac tgtcacagga agaacctgcc aagcttggtc atctatgaca	43380
ccacactcgc atagtccgac ccgagaatac taccctaaatg cgtatgtctt tgttctttac	43440
cataagagaa gaaagggcca agtgaagttt ctgttacaag agatgtgtct caagctgagt	43500
tctccgaact caacttgtga cagatgcaga tggcgtagca aaatgtctca ggatgattgc	43560
cttgagacta aggggtctgag agaagggaaa tgtaagctc cctctccttc ctcctagttc	43620
tattgagcag aagggaatc tggaggtgag gagatcacat tatgaagaaa gtcagaatga	43680
caaaggacca gacacttaga ttacccttcc acaacaccaa ctaaacgtca atggagactt	43740
tccagttgga attccgttat tctggcttcc acttctctgaa ggggaagggtg cgtttgcctt	43800
ttctctctgg gttcaagagg aaagaatagg tgcttattta tggacaggtg aattgatctg	43860
tttctatatc tacgtatatt ccgattgtca gaaaaacact cgttcctaag taccagtggc	43920
ctgaagggat acaggttccc agcaagagaa gatccaagga aggaaggcag atgagagtca	43980
gcacagagag ggatgctgaa aagtaaaagg gatgggtgga tggagagaag cccgggtctg	44040
accacccaat ggccaatatt ttggccacaa gcgactacca gagacatgga aaaatggttt	44100
ctacatgtgg gacaacagat ggtagaggac ctagagaatt gagagagggg caatgatggg	44160
ctccactccg cagatgcctt ggctttcttc ctggataccc ttctctgact gaatagcaag	44220
gagatggagc ccaagcagac tgtagccatc ttgctgaatg gaggagaggg attggagttt	44280
gggatgactg tggtagctga aatttttcta ggtctgctag aaataagaac tggtttgtgg	44340
aggaaaagag ctctacaaat acgcatagaa gtctctctca gtcgttggcc tgacatgacg	44400
ctgcctgtgc acaggaaatg gttccacgag aaagtgtggc aaagaacatt tactgagaaa	44460
cagcaagtac aagagcacag gaagctcaat aaagaagaga gagatcacat agcactctgg	44520
gatactggag ttcttcccag ctagaccaga gagtcctcac ggagcacatt gccaatcag	44580
tggagacccc agaacagccg taatttaaag gtacacttag tatattacta gaataaagtc	44640
agctgcagac aacctcttgc acagctggaa agcaagtgtc caagcatcaa atcggtttcc	44700
aatcaatgaa gtgcctgtga gaggaatct caactctctt tagaagtaaa caacaaagtc	44760
gattgcctca gctatgcggt atccgcagag tgagtcctaa atttaaaatc tgactacatg	44820
tagaaaagcg tttcgtgtga cccatgacca ggaaataaat cgggtaatac aaacaggctc	44880
aggaatgaga gaaatgatta gaattgcgtg aaaatttgaa atatcagtat gataactgat	44940

ES 2 819 213 T3

ttcaaatatt	taaaaaaca	acatgcaaga	aagcagatat	catatcaaga	gaaattaaca	45000
gtacagaata	gccaaattaa	attaaagagc	tagtataaaa	aaagtatgtc	ttaattgaaa	45060
aaaattactg	tatggccggc	tgatcaatth	agacgtttca	gaggaaaaca	ttacccaaca	45120
cacaattcta	gagaacctac	agaatgagct	acacacacac	acacacacac	acacacaaac	45180
tgaaaacaca	cccataactca	cacacacgca	gaaactcaca	agtttctaaca	cacacagaca	45240
cgcgcacccc	tgaagaaaca	gtgaaatata	aaattaagcg	agcctcacag	acatgtagga	45300
aaatatgaaa	agattttcctg	catgtgggaa	gcaagtccaca	gtaaagagca	agggagtttg	45360
gaatagaaac	aaataaccaga	atcaaggatg	gctgataact	tttcaattac	gaagaacatt	45420
aaaaaaaaatc	acagaatcgt	gaaactcaag	ggatcacata	gggaatttcg	gaaaaaaaaac	45480
ccaacctgta	tgatgtactt	ttgtacatca	cagttcgaag	gtaacaaggc	aaagatataa	45540
taagaagaaa	cctgtcacga	gaaactggag	gaaaaagagc	tgtgtcttcc	tacaagtaca	45600
ctgatacaaa	ttgccaatgt	gttcacctca	gaaacactgg	aagccagata	ccagggaata	45660
ttgttaaaat	gataatcagg	aacaaaaaga	gatcaaccgg	gaatgctgaa	tccagcaata	45720
aatgccttg	aagatcatcc	atgtcggata	aatgcatatt	gtgcactgcc	ccaaagaaag	45780
aaaccggaaa	ctgtaagaat	tggaaatcag	caggcttatg	taacaagaga	ggtgaccoga	45840
aggaattagg	tagaagaaga	attgaacaag	aaaggaaactt	tctgcagccc	acgtaatgaa	45900
gaatccagca	attggcaaatt	gtagatagat	gtaaatgcaa	aatattttct	tgatcaaatt	45960
tctatatctt	tgtaaatgag	agttgactac	ttgaaacaaa	atgatagcaa	gatatttaac	46020
ttcagcatat	gtagaggtaa	gaatttgaaa	tggtagcata	aatcacgaag	ggattaattc	46080
gaagtgtacc	gttgtaagtt	tctttacctc	atgcacgatg	gtgtgtcata	ttaataaaaag	46140
ggtactgtgc	gggttcgaag	ggatattgca	aatcctagag	caatcacaaa	ggtttgaaact	46200
ctgaggtttt	tggtataata	agaatagtcc	atgcattcaa	aagaggggaag	ccaaggaaga	46260
actagaagtc	tttcaagagc	tcaggctctt	atacatccag	ttgctcattg	aaccagcttc	46320
ctggaatgga	gggtctgggg	ttgagactag	gccacaagtc	tagagtctct	agagagacag	46380
tgttggaacc	ccatggccca	taatacatth	cccattttct	caggcagcca	gaggtcatga	46440
atgtgaggat	actgggaggt	tggagcaacg	ttcttgaggag	gcataaggaa	gagcgaatgc	46500
ttcaagatcc	ccgcagccca	aactactcgc	ctgctttgcc	ccctaagca	tttttctctg	46560
ctgctccgta	gctgtccgac	ctcttcagat	ctottagtcc	accctgccgt	cttcctttat	46620
gccatgggtc	ccactgttct	ttcaactcat	ccccctttcc	ctcagtcctg	gagtagctgc	46680
ggccagcaga	gggtagactg	agagcaggag	agaaggacct	gcctaggaac	cccttctaga	46740
gatactgcat	cctgcctggg	agcaagtttt	ccagggcagc	tttgagaagt	cttggaagaa	46800
caaacctact	aaacctgaca	gacagtaata	ctatttgcac	aatgcttttc	tgtgggaaag	46860

ES 2 819 213 T3

gtagagcctt ttcactacgt attgagtaca tagagtgtga gggttgacct ggaacggcta	46920
tcctcctgga tgacgtgtgt tttctgaaga actacatgtt cgttgcaact cccacattag	46980
aatatgaagt cctaccgaga gagatacgga gactagacag atacagatgc atttgcatgt	47040
gaatacaciaa tcccacaata cagacgtcaa aaccataacc agttattcca gagagatgga	47100
ttgggcagaa ggcagaagga gaatactctg atcgtttttc ggccacgtgt gtgtgttatc	47160
tcagtgtttc taagaagcgt ttgctacttt agatttttta tttaaaaaa atagtaataa	47220
tctattaagt atgagagatg tgcagagagg attagtgatc gagagccatt tttgctggtg	47280
gcaatcatat ggtactttta atgggaatat tagaaaggca ccgtaatatga ccttggtgca	47340
gcacaaagga gagagtgtgg ggtgcccctg catgttgtcc cacctcttgt gacgtgtatc	47400
gttttggaat ttccagtggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag	47460
ctccttattg ttatacgagg gatcccggtg tcagggtgga gtactgcaac ctgacgcaat	47520
gctcagacgc agaagggact gccgtcgcgc ctccgactgt taccocggtt ccaagcctag	47580
aggctccttc cgaacaaggt aaggagtctg tggccagaca tctacacgct tcgatgctgg	47640
gatgaaaagc catggaaatt cccactgatg cagccgcctt caatggtaaa cggatgctcg	47700
agtgttgccct gagttctacc atgtaggagg aagcctccgt gcactctctg ggggagccag	47760
cggagtgatt tctggtgcaa cgtggttggg ctttgtcttt aggatgggca caaacctcc	47820
agggggatcg acttcaaaat tcaccttgtt gtaaaacggg ctacctcagt gtcccagcca	47880
aaatttttat tgtaacatgc tgtcaggtgt gtcactcttt ccaagccagt aagcttttcc	47940
ggggatttct tcaagtagcc agcattcaga gcaatcttca gcattgcaga ttctgagaaa	48000
tgtggctctg gagcctgtca ccctcgagaa acctaagagg gctgcattga ttccatgtgg	48060
ccctgggtct atggagcagt acatgagctc ccagtgtctc aaggctcttc agccctaggc	48120
tttgaaggga gtgatttctc agtattctta aacctcttct tgatgacact tgtacctgtg	48180
aggggtctag agagaaagag tagtagactc ctactttact acaattcagg atgcagggca	48240
tgagaggatt ccctctctcc tccaaggga gaagcttttg gcgtgcacac atccctgaga	48300
agcaaagtgt ctttgtcttc agtcagatac ataggaccgt tttctgcccc atggcccga	48360
agccaaaggc cttggcttct atgatcaacg gtctaggga acatgcaaaa tttccatgtc	48420
tgtcccaaac tcttcccccg acagccaatt accacctgca gcccgcttg ccaaatgcgg	48480
tgccgtttgc atgaagattc agtagagttt cctagaaagg tgctacctcg tgagctcact	48540
ttccaatgag gaatctgatc tgttgtgttt ctctaaggty tcaggtgaaa tatttccaag	48600
aacttactac agttctagaa tgggaggaat ctgttgcttt ggtgtttgtt tgttggtcgg	48660
ttttctcaca tccatctgcc tatggataag gaaaagagaa cggtcgtaat tctcatagac	48720

ES 2 819 213 T3

tcctttctgg	ttgtgtcaca	aatggcttca	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	48780
ttgatttccc	gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctggggg	gcaggagtgc	48840
taccatggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	48900
tgccaagctt	ggtcacatct	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactacca	48960
aatgcgtatg	tctttgttct	ttaccataag	agaagaaagg	gccaagtga	gtttctgtta	49020
caagagatgt	gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	49080
agcaaatgt	ctcaggatga	ttgccttga	gctaagggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	49140
gctccctctc	cttctccta	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgagaagatc	49200
acattatgaa	gaaagtcaga	atgacaaagg	accagacact	tagattacc	ttccacaaca	49260
ccaactaaac	gtcaatggag	actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	49320
tgaagggaag	gttgcgtttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	49380
tttatggaca	ggatgaattga	tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	49440
cactcggttc	taagtaccag	tggcctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	agaagatcca	49500
aggaaggaag	gcagatgaga	gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	49560
tggatggaga	gaagcccg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	49620
accagagaca	tggaaaaatg	gtttctacat	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	49680
aattgagaga	ggggcaatga	tgggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	cttctggat	49740
acccttctg	cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	49800
aatggaggag	agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	49860
ctagaataa	gaactgggtt	gtgtggagga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	49920
cctccagtcg	ttggcctgac	atgacgctgc	ctgtgcacag	gaaatggttc	cacgagaaag	49980
tgtggcaaag	aacatttact	gagaaacagc	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	50040
aagagagaga	tcacatagca	ctctgggata	ctggagtctt	tcccagctag	accagagagt	50100
cctcacggag	cacattgcca	attcagtgga	gacccagaa	cagccgtaat	ttaaaggtag	50160
acttagtata	ttactagaat	aaagtcagct	gcagacaacc	ccttgcacag	ctggaaagca	50220
agtgtccaag	catcaaatcg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	50280
tctctttaga	agtaaaacaac	aaagtcgatt	gcctcagcta	tgcggtatcc	gcagagttag	50340
tcctaaattt	aaaatctgac	tacatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgaccca	tgaccaggaa	50400
ataaatcg	taatacaaac	aggctcagga	atgagagaaa	tgattagaat	tgctgaaaa	50460
tttgacatat	cagtatgata	actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	50520
agatatcata	tcaagagaaa	ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagaggtagt	50580
ataaaaaaag	tatgtcttaa	ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caatttagac	50640

ES 2 819 213 T3

gtttcagagg aaaacattac ccaacacaca attctagaga acctacagaa tgagctacac	50700
acacacacac acacacacac acaaactgaa aacacaccca tactcacaca cacgcagaaa	50760
ctcacaagtt ctaacacaca cagacacgcg caccctgaa gaaacagtga aatataaaat	50820
taagcgagcc tcacagacat gtaggaaaat atgaaaagat ttcctgcatg tgggaagcaa	50880
gtcacagtaa agagcaaggg agtttggaat agaaacaaat accggaatca aggatggctg	50940
ataacttttc aattacgaag aacattaaaa aaaatcacag aatcgtgaaa ctcaagggat	51000
cacatagggg atttcggaaa aaaaacccaa cctgtatgat gtacttttgt acatcacagt	51060
tcgaaggtaa caaggcaaag atataataag aagaaacctg tcacgagaaa ctggaggaaa	51120
aagagctgtg tcttcctaca agtacactga taaaaattgc caatgtgttc acctcagaaa	51180
cactggaagc cagataccag ggaatattgt taaaatgata atcaggaaca aaaagagatc	51240
aaccgggaat gctgaatcca gcaataaaat gccttgaagg tcatccatgt cggataaatg	51300
catattgtgc actgccccaa agaaagaaac cggaactgtg aagaattgga aatcagcagg	51360
cttatgtaac aagagagggtg acccgaaagga attaggtaga agaagaattg aacaagaaag	51420
gaactttctg cagcccacgt aatgaagaat ccagcaattg gcaaatgtag atagatgtaa	51480
atgcaaaata ttttcttgat caaatctcta tatctttgta aatgagagtt gactacttga	51540
aacaaaatga tagcaagata tttaacttca gcatatgtag aggtaagaat ttgaaatggt	51600
agcataaatc acgaagggat taattcgaag tgtaccgttg taagtctctt tacctcatgc	51660
acgatgggtg gtcatattaa taaaagggtg ctgtgcgggt tcgaagggat attgcaaatc	51720
ctagagcaat cacaaagggtg tgaactctga gggttttggt ataataagaa tagtccatgc	51780
attcaaaaga gggaagccaa ggaagaacta gaagtctttc aagagctcag gctcttatac	51840
atccagttgc tcattgaacc agcttcctgg aatggagggt ctgggggttga gactaggcca	51900
caagtctaga gtctctagag agacagtgtt ggaaccccat ggcccataat acatttccca	51960
ttttctcagg cagccagagg tcatgaatgt gaggatactg ggaggttgga gcaacgttct	52020
tgggaggcat aaggaagagc gaatgcttca agatccccgc agcccaaact actcgcctgc	52080
tttgccccct aatgcatttt tctctgctgc tccgtagctg tccgacctct tcagatctct	52140
tagtccaccc tgccgtcttc ctttatgcca tgggtccac tgttctttca actcatcccc	52200
ctttccctca gtcccgagt agctgcggcc agcagagggt agactgagag caggagagaa	52260
ggacctgcct aggaaccctt tctagagata ctgcatcctg cctgggagca agttttccag	52320
ggcagctttg agaagtcttg gagaaacaaa cctactaaac ctgacagaca gtaatactat	52380
ttgcacaatg cttttctgtg ggaaaggtag agccttttca ctacgtattg agtacataga	52440
gtgtgagggt tgacctggaa cggctatcct cctggatgac gtgcgttttc tgaagaacta	52500

ES 2 819 213 T3

catgttcggt	gcaactccca	cattagaata	tgaagtccta	ccgagagaga	tacggagact	52560
agacagatac	agatgcattt	gcatgtgaat	acacaatccc	acaatacaga	cgtcaaaacc	52620
cataccagtt	attccagaga	gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	actctgatcg	52680
tttttcggcc	acgtgtgtgt	gttatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	tacttttagat	52740
tttttattta	aaaaaaatag	taataatcta	ttaagtatga	gagatgtgca	gagaggatta	52800
gtgatcgaga	gccatttttg	ctgggtggca	tcatatggta	cttttaatgg	gaatattaga	52860
aaggcaccgg	taatgacctt	gttgacagac	aaaggagaga	gtgtgggggtg	cccctgcatg	52920
ttgtcccacc	tcttgtgacg	tgtatcgttt	tggaaatttc	agtggcttga	tcatgaacta	52980
ctgcaggaat	ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccggtgtcag	53040
gtgggagtac	tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	53100
gactgttacc	ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caaggtaagg	agtctgtggc	53160
cagacatcta	cacgcttcga	tgctgggatg	aaaagccatg	gaaattccca	ctgatgcagc	53220
cgccttcaat	ggtaaacgga	tgctcgagtg	ttgcctgagt	tctaccatgt	aggaggaagc	53280
ctccgtgcac	tctctggggg	agccagcgga	gtgatttctg	gtgcaacgtg	gttgggcttt	53340
gtcttttaga	tgggcacaaa	ccctccaggg	ggatcgactt	caaaattcac	cttgttgtaa	53400
aacgggctac	ctcagtgtcc	cagccaaaat	ttttattgta	acatgctgtc	aggtgtgtca	53460
ctctttccaa	gccagtaagc	ttttccgggg	atttcttcaa	gtagccagca	ttcagagcaa	53520
tcttcagcat	tgcagattct	gagaaatgtg	gctctggagc	ctgtcaccct	cgagaaacct	53580
aagagggctg	cattgattcc	atgtggccct	gggtctatgg	agcagtacat	gagctcccag	53640
tgtcttaagg	ctcttcagcc	ctaggctttg	aagggagtga	tttctcagta	ttcttaaacc	53700
tctttctgat	gacacttgta	cctgtgaggg	gtctagagag	aaagagtagt	agactcctac	53760
tttactacaa	ttcaggatgc	agggcatgag	aggattccct	ctctcctcca	agggaagaag	53820
cttttggcgt	gcacacatcc	ctgagaagca	aagtgtcttt	gtcttcagtc	agatacatag	53880
gaccgttttc	tgccccatgg	cccggaaagg	aaaggccttg	gctttcatga	tcaacggctc	53940
agggaacat	gcaaaatttc	catgtctgtc	ccaaactctg	cccccgacag	ccaattacca	54000
cctgcagccc	gcattgccaa	atgcggtgcc	gtttgcatga	agattcagta	gagtttccta	54060
gaaaggtgct	acctcgtgag	ctcactttcc	aatgaggaat	ctgatctggt	gtgtttctct	54120
aaggtgtcag	gtgaaatatt	tccaagaact	tactacagtt	ctagaatggg	aggaatctgt	54180
tgccttggtg	tttgtttggt	ggtcggtttt	ctcacatcca	tctgcctatg	gataaggaaa	54240
agagaacggg	cgtaattctc	atagactcct	ttctggttgt	gtcacaaatg	gcttcacatg	54300
tttctctatg	ctcagagata	ctcagcttga	tttcccggtg	tttcatttca	gcaccgactg	54360
agcaaaggcc	tgggggtgcag	gagtgctacc	atggtaatgg	acagagttaa	cgaggcacat	54420

ES 2 819 213 T3

actccaccac	tgtcacagga	agaacctgcc	aagcttggtc	atctatgaca	ccacactcgc	54480
atagtcggac	cccagaatac	tacccaaatg	cgtatgtctt	tgttctttac	cataagagaa	54540
gaaagggcca	agtgaagttt	ctgttacaag	agatgtgtct	caagctgagt	tctccgaact	54600
caacttgtga	cagatgcaga	tggcgtagca	aaatgtctca	ggatgattgc	cttgagagcta	54660
agggctctgag	agaagggaaa	tgtaagctc	cctctccttc	ctcctagttc	tattgagcag	54720
aagggaatc	tggaggtgag	gagatcacat	tatgaagaaa	gtcagaatga	caaaggacca	54780
gacacttaga	ttacccttcc	acaacaccaa	ctaaacgtca	atggagactt	tccagttgga	54840
attccgttat	tctggcttcc	acttcctgaa	gggaaggttg	cgtttgcctt	ttctctctgg	54900
gttcaagagg	aaagaatagg	tgcttattta	tggacaggtg	aattgatctg	tttctatatc	54960
tacgtatatt	ccgattgtca	gaaaaacact	cgttcctaag	taccagtggc	ctgaagggat	55020
acaggttccc	agcaagagaa	gatccaagga	aggaaggcag	atgagagtca	gcacagagag	55080
ggatgctgaa	aagtaaaagg	gatgggtgga	tggagagaag	cccgggtctg	accaccaat	55140
ggccaatatt	ttggccacaa	gcgactacca	gagacatgga	aaaatggttt	ctacatgtgg	55200
gacaacagat	ggtagaggac	ctagagaatt	gagagagggg	caatgatggg	ctccactccg	55260
cagatgcctt	ggctttcttc	ctggataccc	ttcctgcact	gaatagcaag	gagatggagc	55320
ccaagcagac	tgtagccatc	ttgctgaatg	gaggagaggg	attggagtth	gggatgactg	55380
tggtagctga	aatttttcta	ggtctgctag	aaataagaac	tggtttgtgt	ggaggaaaag	55440
agctctacaa	atacgcatag	aagtctcttc	cagtcgttgg	cctgacatga	cgctgcctgt	55500
gcacaggaaa	tggttccacg	agaaagtgtg	gcaaagaaca	tttactgaga	aacagcaagt	55560
acaagagcac	aggaagctca	ataaagaaga	gagagatcac	atagcactct	gggatactgg	55620
agttcttccc	agctagacca	gagagtcttc	acggagcaca	ttgccaatcc	agtggagacc	55680
ccagaacagc	cgtaatttaa	aggtacactt	agaatattac	tagaataaag	tcagctgcag	55740
acaacccctt	gcacagctgg	aaagcaagtg	tccaagcatc	aaatcggttt	ccaatcaatg	55800
aagtgcctgt	gagaggaaat	ctcaactctc	tttagaagta	aacaacaaag	tcgattgcct	55860
cagctatgcg	gtatccgcag	agtgagtcct	aaatttaaaa	tctgactaca	tgtagaaaag	55920
cgtttcgtgt	gacccatgac	caggaaataa	atcgggtaat	acaaacaggc	tcaggaatga	55980
gagaaatgat	tagaattgcy	tgaaaatttg	acatatcagt	atgataactg	atttcaaata	56040
tttaaaaaaa	caacatgcaa	gaaagcagat	atcatatcaa	gagaaattaa	cagtacagaa	56100
tagccaaatt	aaattaaaga	gctagtataa	aaaaagtatg	tcttaattga	aaaaaattac	56160
tgtatggccg	gctgatcaaa	ttagacgttt	cagaggaaaa	cattacccaa	cacacaattt	56220
tagagaacct	acagaatgag	ctacacacac	acacacacac	acacacacac	acacaaactg	56280

ES 2 819 213 T3

aaaacacacc	catactcaca	cacacgcaga	aactcacaag	ttctaacaca	cacagacacg	56340
cgcacccctg	aagaaacagt	gaaatataaa	attaagcgag	cctcacagac	atgtaggaaa	56400
atatgaaaag	atttcctgca	tgtgggaagc	aagtcacagt	aaagagcaag	ggagttttata	56460
atagaaacaa	ataccagaat	caaggatggc	tgataacttt	tcaattacga	agaacattaa	56520
aaaaaatcac	agaatcgtga	aactcaaggg	atcatatagg	gaatttcgga	aaaaaaaccc	56580
aacctgtatg	atgtactttt	gtacatcaca	gttcgaaggt	aacaaggcaa	agatgtaata	56640
agaagaaaac	tgtcacgaga	aactggagga	aaaagagctg	tgtcttccta	caagtacact	56700
gatacaaatt	gccaatgtgt	tcacctcaga	aacactggaa	gccagatacc	agggaatatt	56760
gttaaaatga	taatcaggaa	caaaaagaga	tcaaccggga	atgctgaatc	cagcaataaa	56820
atgccttgaa	ggtcattccat	gtcggataaa	tgcataattgt	gcactgcccc	aaagaaagaa	56880
accggaaact	gtaagaattg	gaaatcagca	ggcttatgta	acaagagagg	tgacccgaag	56940
gaattaggta	gaagaagaat	tgaacaagaa	aggaactttc	tgcagcccac	gtaatgaaga	57000
atccagcaat	tggaatgtgt	agatagatgt	aaatgcaaaa	tattttcttg	atcaaatttc	57060
tatatctttg	taaatgagag	ttgactactt	gaaacaaaat	gatagcaaga	tatttaactt	57120
cagcatatgt	agaggttaaga	atttgaaatg	gtagcataaa	tcacgaaggg	attaattcga	57180
agtgtaccgt	tgtaagtttc	tttacctcat	gcacgatggg	gtgtcatatt	aataaaaggg	57240
tactgtgcgg	gttcgaaggg	atattgcaaa	tcctagagca	atcacaaaag	tttgaactct	57300
gagggtttttg	gtataataag	aatagtccat	gcattcaaaa	gagggaagcc	aaggaagaac	57360
tagaagtctt	tcaagagctc	aggctcttat	acatccagtt	gctcattgaa	ccagcttcct	57420
ggaatggagg	gtctgggggt	gagactaggc	cacaagtcta	gagtctctag	agagacagtg	57480
ttggaacccc	atggcccata	atacatttcc	cattttctca	ggcagccaga	ggtcatgaat	57540
gtgaggatac	tggaaggttg	gagcaacggt	cttgggaggg	ataaggaaga	gcgaatgctt	57600
caagatcccc	gcagcccaaa	ctactcgctt	gctttgcccc	ctaattgcatt	tttctctgct	57660
gctccgtagc	tgtccgacct	cttcagatct	cttagtccac	cctgccgtct	tcctttatgc	57720
catgggtccc	actgttcttt	caactcatcc	ccctttccct	cagtcccgga	gtagctgcgg	57780
ccagcagagg	gtagactgag	agcaggagag	aaggacctgc	ctaggaaccc	cttctagaga	57840
tactgcatcc	tgcttgggag	caagttttcc	agggcagctt	tgagaagtct	tgagagaaaca	57900
aacctactaa	acctgacaga	cagtaatact	atttgcaaaa	tgtttttctg	tgggaaaggt	57960
agagcctttt	cactacgtat	tgagtacata	gagtgtgagg	gttgacctgg	aacggctatc	58020
ctcctggatg	acgtgcgttt	tctgaagaac	tacatgttct	ttgcaactcc	cacattagaa	58080
tatgaagtcc	taccgagaga	gatacggaga	ctagacagat	acagatgcat	ttgcatgtga	58140
atacacaatc	ccacaataca	gacgtcaaaa	cccataccag	ttattccaga	gagatggatt	58200

ES 2 819 213 T3

gggcagaagg	cagaaggaga	atactctgat	cgtttttcgg	ccacgtgtgt	gtgttatctc	58260
agtgtttcta	agaagcgttt	gctacttttag	atttttttatt	taaaaaaaat	agtaataatc	58320
tattaagtat	gagagatgtg	cagagacgat	tagtgatcga	gagccatttt	tgctggtggc	58380
aatcatatgg	tactttttaat	gggaatatta	gaaaggcacc	ggtaatgacc	ttgttgcagc	58440
acaaaggaga	gagtgtgggg	tgcccctgca	tgttgtccca	cctcttgtga	cgtgtatcgt	58500
tttggaattt	ccagtggcct	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	58560
ccttattgtt	atacgaggga	tcccgggtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	58620
tcagacgcag	aagggactgc	cgtcgcgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	58680
gctccttccg	aacaaggtaa	ggagtctgtg	gccagacatc	tacacgcttc	gatgctggga	58740
tgaaaagcca	tggaatttcc	cactgatgca	gccgccttca	atggtaaacg	gatgctcgag	58800
tgttgcctga	gttctacat	gtaggaggaa	gcctccgtgc	actctctggg	ggagccagcg	58860
gagtgatctc	tggtgcaacg	tggttgggct	ttgtcttttag	gatgggcaca	aaccctccag	58920
ggggatcgac	ttcaaaattc	accttgttgt	aaaacgggct	acctcagtg	cccagccaaa	58980
atttttattg	taacatgctg	tcaggtgtgt	cactctttcc	aagccagtaa	gcttttccgg	59040
ggatttcttc	aagtagccag	cattcagagc	aatcttcagc	attgcagatt	ctgagaaaatg	59100
tggctctgga	gcctgtcatc	ctcgagaaac	ctaacagggc	tgcatthaatt	ccatatggtc	59160
ctgggtctat	ggagcagtat	atgagctccc	aatgctctaa	ggctcttcag	tcttaggctt	59220
tgaaggaggt	gatttctcag	tgttcttaaa	cctctttctg	atggcacttg	tacctgtgag	59280
gggtctagag	agaaagggtta	gtagacttct	cctttactgc	aattcaggat	gcagggcatg	59340
agaagattcc	ctccctcctc	caagggaaga	aggttttggc	gtgcacacat	ccttgagaag	59400
caaagtgtct	ttgccttcag	tcagatatat	aggatcggtt	tctgccccat	ggcctggaag	59460
ccagaggcct	tggttttcat	gatcaacgat	ctagggaaac	atgcaaaatt	tccatgtctt	59520
tcccctcctc	tgccctcgac	agccaattac	cacctgcac	ctgcattgcc	aaatgcagtg	59580
ccctttgtat	gaacattcag	tagagtttca	tagaaagggtg	ctacttcgtg	agcgcacttt	59640
gcagtgagaa	ggagtctgtt	ctgttctgtt	tttctaagga	tttcagggtga	aatatttcct	59700
agaacttact	acagttctag	attggttagga	atctgtaggt	ttgctgtatg	ttttttggtt	59760
ggttttctcc	catccatctg	cctacaggta	agggaaagat	aacgttcata	attctcatag	59820
actcctttct	ggttgtgtca	taaatggcct	cacatatttc	gttattctca	gagatactca	59880
gtttatttct	tgtgttttca	tttcagcacc	gactgagcag	aggcctgggg	tgaggagtg	59940
ctaccacggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	ctggaagaac	60000
ctgccaagct	tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggaccccag	aatactaccc	60060

ES 2 819 213 T3

aaatgcgtat	gtctttgttc	tttaccataa	gagaataaaag	ggccaactga	agtttctgtg	60120
acaagagaca	tgcttcaagc	tgagttctcc	gaactcaact	tgtgtcagat	tcagatggtg	60180
tagcaaaatg	tctcaggatg	atttccttgg	agctaagggt	ctgagagaag	agaaatgtta	60240
agctgcctca	ccttcctcct	agttttgtgg	agcagaaggg	aaatgaggag	gcgaggagat	60300
caccttatga	agaaagtcag	aatgacgaac	caccaaacac	ttagattacc	cttgcccaac	60360
accctaag	cgtcaatgaa	gactttccag	ttggaattcc	gttattctga	cttccaattc	60420
ctgaaggga	gattgtgttt	gccttttctg	tctgggctca	tgaggaaagt	ttatgtgctt	60480
acttatggac	aggtgaattg	atctgtttct	atttctacct	gtattccaat	aggagaaaa	60540
tctcttggtc	ctaagtacca	gtggcctgaa	aggatagagg	ttcccagcaa	gagaagatcc	60600
aaggaaggaa	ggcagatgag	agtcagcaca	gagagggatg	ctgaaaagta	aaagggatgg	60660
gtagatggat	agaagccctg	gtctgaccac	cccattggcca	atcatttggc	cataatcaac	60720
aaccaaagac	atggaaaaat	ggtttctaca	tgtgggacaa	cagatggtag	aggacctaga	60780
gaattgagag	aggggcaatg	atgagctcaa	ctccatagat	gccttggtt	tcttcctgga	60840
taccttcct	gcactgaata	gcaaggagat	ggagctcaag	cagcctgtag	ccatctagct	60900
gagcagagga	gagggattgg	agtttgggat	gactctggta	ttttctaggt	ccgctacaaa	60960
taagaactgg	tttgtggagg	aaaggagctc	tacaaatacg	catagaagtc	tcctccagta	61020
gttgccctca	catgacactg	catgtgcaca	gaaaatgggt	ctacagaaag	tgtggcaaag	61080
aacatttact	gagaaacagc	aactacaaga	gaacagcaag	ctcaattaag	aagatagaga	61140
tcacatagca	ctctgtgtta	ttggagtctt	taccagctag	atgagagagt	gctcacggaa	61200
cacattgcc	attcagtgga	gacccagaa	cagccataat	ttcaaagtac	aattagtata	61260
ttactagaat	aaaggcagct	gcagacaacc	ccttgcacag	ctgaaaagca	agtgtccaag	61320
catcaaattg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctcttcaga	61380
agtaacaac	aaagtcaatt	gcctcagcta	tgcggtatcc	ccagagttag	tcctaaatta	61440
aaaatttgac	tacgtgtaga	aaagaatttc	gtgtgatcca	tgaccagaaa	ataaatcagg	61500
caatacaaac	aggctcagaa	atgacatcga	taattagaat	tgcatgaaaa	tttgacatat	61560
cagtatgata	actgatttca	gatattttaa	aaaagtgcaa	caaagcaggt	atcatatcaa	61620
gacaaattaa	tagtatagaa	tagccaaatc	aaattaaaga	actattatac	aaaaagtatg	61680
tcttaaatga	agaaattact	gtatgtccgc	ctgaaaaatt	tagatgtttc	agaagaaaa	61740
attaaccaa	aacaattctg	cagaacctac	agaatgagcc	acacacacac	acattcaaaa	61800
cacacccata	cacacacaca	tgcaaaaact	cacaagttct	aacacacaca	caaacacaca	61860
cacacatgca	catccctaaa	gaaataggga	aatataaaat	taaccgaccc	tcagagacat	61920
gcaggaaaat	ataagaagat	ttcctgcatg	tgggaagcaa	gtcacagtaa	agagcaaggg	61980

ES 2 819 213 T3

agtttggagt agatacaaat accggaatca cggatggctg ataacttttc aattatgaag	62040
aacgttagaa aaatcacaga ttcatgaaac taaagggatc aaataggaaa ttctcgagaaa	62100
aaaaactaca tgatgcactt ctctacatca cagttcaaag gtaacaaggc aaggatataa	62160
gaagaagaaa catctcacga gaaactggag aaaaaagagc tgtgtcttcc tagagtacag	62220
tgatacaaat tgctaatacg ttcacctcag aaacactgga agccagatac cagggaatat	62280
tattaaaatg ataatgagga acaagaagag atcaaccgag aatgctgaat ccagcaataa	62340
aatgccttga agatcatcca tgttggataa atgcatattg tgcactgcc aaaacaaaga	62400
aactggaaag tgtaagactt tggaatcagc aggcttatgt agcaacagag gtgacccgaa	62460
agaattaggt ataagaagaa tagaagaatt gcatgaaaat ttgacatatg actaagataa	62520
ctatttcaaa tatttaaaaa aagatgaata tgtaataaaa cagataaaat atcaaaagaa	62580
agtaacagta ttgactagcc aaatcaaatt aaagacttag tgtaaaaagc tatgtcttaa	62640
aagaaaaaat tactggatgg ctgcctgac aatttagaca tttctgaata ggaaactaac	62700
caaaaatcaa ttctacagaa ccaactacac acatatatac acatacaaca caccatata	62760
caccacgca aaaactcaca agttcacaca cacacacaca cacacacaac cctcaagaaa	62820
tagtgaaata gaaaaccaac cgaacctcac agacatgttg caaaatagga aaagatttcc	62880
tgcatatggg aagcaagtca cagaaaagag aacgggagat tggaacaga aacaaatacc	62940
ggaatcaagg atggccgaaa acttttcatt gatcaagaat attaacaaaa tcgcaaaaac	63000
acgaaattca atgcatcaaa taggcgtttc gaaaaaaga aaaaatctgg tatgatgcac	63060
ttttgtactt cacattttca cggtaagaag acaaagatat aataacaaga aacttcttat	63120
gagaaactgg ggaaaaacaa gctgtttctt gctagaagaa cagtgatata aattgctaata	63180
gcattctcgt caaaaacact ggaagccaga taccgggaat gttattaatg tggtaaacag	63240
gaacaagaag agatcaacca agaatagctaa atccagcaat aaaatgcctt gaagatcatc	63300
catgctgcat aaatgtatgt tgtgactgc cccaaacaaa gaaaccgga actgtaagaa	63360
tttggaatca gcaggctgat gtaacaagag aggtgaccca aaggaattag gtagaagaag	63420
aatagtacaa gaagggaact ttctgcagcc catgtaatga agaaccagc aattggcaaa	63480
tgtagatgta aatgcaaaat attttcttga ccaaatttct atatatatattt aaatgagcgt	63540
tgactactgg aaacaaaatg atagcaatat atttaatttt agcatatgta gaggtaagaa	63600
tttgaacaag tagcgtaaat catgtaggga ataattagaa gtgtaccatt gtaagtttct	63660
tacctcatgc acaatggtat gtaatattaa taaaatgtta ctgtgtgggt tcaaggagat	63720
attgcaaatc ctagagcaat cacaaagttt tgaactctga ggtatattgt ataataagaa	63780
tattccatgt attcaaaaga gagaagccaa ggaagaaaga aatttgtcac gagtttgggc	63840

ES 2 819 213 T3

tcttagtaca	tcctgtagct	cattgaacca	gcttcctgga	atggagggtc	tgggattgac	63900
actaggccac	atgtatagag	tctctagaga	gacagtgttt	catcccatg	gcccgtaata	63960
catttcccat	tttctcaggc	agccacaggt	catgaatgtg	aggatagaga	gaggttggag	64020
caacgttctt	gggaggcata	aggaagagca	aatgcttcaa	gatccccgca	gcccaaactc	64080
ctacctgctt	tgccccctaa	tgcagtgttc	ctccgtagct	gtccgacctc	ttcagatctc	64140
ttagtctacc	ctgccatctt	cctttatgcc	atgggtccca	ctgttctttc	aactcatccc	64200
cctttccctc	agtgcagagt	agctgcggcc	agcagagggt	agactgagag	caggagagaa	64260
ggtcctgccc	aggaacccat	tctagagatg	ctgcattctg	cctgggagca	agttttccag	64320
ggcagctttg	agaagtcttg	cagaaacaaa	cctatttgac	ccacatgata	tgggaatgac	64380
agaaagtaat	acaatttgca	cagtgccttt	ccatgggaaa	agtagagcct	tttcgagagg	64440
ttttgagtac	atagagagtg	aagggtgacc	tggaaagggt	atcctcctgg	atcccatgtt	64500
ttttctgaag	aactacctgt	tagttgcaac	ttgcacatta	gaatatgaag	tcctaccgag	64560
agagatacgg	agaactagat	aaatacagat	acttttgtat	gtgaataaac	gattccacaa	64620
tacacacatc	aaaatccata	ccagttattc	cagagagatg	gattgggcag	aaggcagaag	64680
gagaatactc	tgatcgtttt	ttgcccacgt	gtatgtatta	tctcagtgtt	tctaagaagc	64740
gtttgctact	ttagattttt	ttttataata	ataatctttt	aagtatgaga	aatgtgcaga	64800
caggattagt	gattgagagc	catttgtgct	tgtggcaatc	atatggtact	tttatgggaa	64860
tattagaaag	gcactggtaa	tgacctgtgt	gcagcacaaa	ggagagggtg	tggggtgccc	64920
ctgcataattg	tcccacctct	tgtgacgtgt	atcgtttttg	aatttccagt	ggcttgatca	64980
tgaactactg	caggaatcca	gatcctgtgg	cagcccctta	ttgttatacg	agggatccca	65040
gtgtcagggtg	ggagtactgc	aacctgacac	aatgctcaga	cgcagaaggg	actgccgtcg	65100
cgcctccaac	tattaccccg	attccaagcc	tagaggctcc	ttctgaacaa	ggtaaggagc	65160
ctgtggccag	aaacctacac	gtttcgatgc	tgggatgaaa	agccatggaa	attcccactg	65220
atgcagcagc	ctccaatggg	aaacggatgc	tcgagtgttg	actgagttct	gtcatgtagg	65280
aggaagcctc	cgtgcactct	ctgggggagc	cagcggattg	atttctggta	caacgttggg	65340
tgggctgtgt	ctttagaatt	ggcaciaaac	ctccagggtg	atcgacttca	caactcacct	65400
cgttgaaaaa	tgggctatct	cagtgtctta	gccaaaattt	ttattgtaac	atgctgtcag	65460
atgtgtgact	ctttccaagc	cagtaagcct	ttcctgggac	ttcttcaatt	agccagcatt	65520
cagtgcattc	ttcagcattg	cagattcaga	gaaatgtggc	tctggagcct	gtcacccttg	65580
agaaacaggg	ctaacagggt	tgcattaatt	ccaaatcacc	ctggttctat	ggagcagtac	65640
atgaactccc	aatgatctat	gtttcaggac	ttcctcagtc	ataggtgggc	tctgcagccc	65700
taggttttta	agtgagtgc	tgccccgtgt	tctggtggca	gttgtacctg	tgagcggctc	65760

ES 2 819 213 T3

ggatagaaag agtcggagac ttctgtatta ttgcaactca ggatgtgggt catgagagga	65820
tttcatctct cctgcagggg agtaagctgt tcgcctccac ccatccctga taactgaagt	65880
gtctttgtct gcagtcctag acgaaggact gttgtctctc ccatggccca gaagctgaag	65940
accttgccctt ttgttatgaa acgttcattg ttttcatgtc tgtccgtttc tctgcccta	66000
acaccaatc accatgtatg gcctgtaccc ccaaatgcat cgtgctttgc tgtttgctgc	66060
cccatagtcc tcatgaacat tcagtagaaa ttcccataaa tgtgcttgca cgtgagcaca	66120
gtttccattg agaagccctc tcatttgtcc ttttttcta agcttttatg tgaaatattt	66180
ctaagaactt actacagttc taaagtgtta ggaatttgtt tctttggtgt ttttgttgt	66240
tgggtggttg ttgcttttct caagtccatc tgccatacaa taaagaaaca agaattgtac	66300
ttgtcatatt ctctgaggt cataattctc agagactttt ttctggttg tgccataagt	66360
ggcttcacat gtttgtctct tcttggaac actcagtttg atttcttttc ttttcatttc	66420
agcaccaact gagcaaaggc ctggggtgca ggagtgtac cacggaaatg gacagagtta	66480
tcaaggcaca tacttcatta ctgtcacagg aagaacctgc caagcttggc catctatgac	66540
accacactcg catagtcgga cccagcata ctacccaaat gcgtatgtct attttcttta	66600
ccataagtga aggaagggtc agtggaaatt tctgttagta gagtcatgct tcaagctgag	66660
tgttcaggac tcaagttgtc tcagatgaac agtgcatagc aaaatgtctc aggaacattg	66720
tctttgagca aagagtctaa gagaagacaa atgttaatct ggctctcctt cctcctagtt	66780
taatggagca gaaaggtatc tggaggcaag gatatcacat taagaaacaa gtcaagatga	66840
caaatgatga aactcttaga gtacccttcc acaacaccca ctaaggttca atgcagcctt	66900
ttctccttgg aattctatta aactaaactc caattcctga agtgaagggt ctggtgggt	66960
tttctgtttt ggcttacaag gaaagtatat atgtatatct atggagaggc aaatctatct	67020
ctttctatat ctacgtctat tccaatatgt agaaacacag tcggttctga ccaccagtgg	67080
tctgaaggga tactggttgt tagagaataa aaatggcagg aaggcagatg agagtcagca	67140
aagagagaga tcctgtaaag taaaagggtg gatagatgga cagaagccca ggtctgacca	67200
gcccattggc aggccttagg ccataagtga caccaaagac atggaaaaat ggtttctaca	67260
tgttgacaa cagacagtag tggacaaaa gaatagtac agggggaaca atgagatcaa	67320
ctccatagat accttggtt tcttcctgga ggcccttctt gactgaaga gcaagtgat	67380
ggagcccaga tggactgtag ccatcttcct gaatgcagga gagagattgg aatttgggac	67440
tactgtggtg gctaggattt tataggcctg ctgagaatga gaatggattt gtggatgaaa	67500
ggagctccag gggcacgcat agtagtctcc tcgaatcttt ggctaaacat gacgttgcat	67560
gtgccagaa aaaggttcca caagaaagta gagaaaagaa tatatcctga ggaatagcaa	67620

ES 2 819 213 T3

ctgcgattga	acagtgaagct	caataaagag	gacagagccc	tcatagcatt	ctgggatact	67680
ggagttctga	ccagctggag	gagagacctc	actgaacctc	ttgggaatac	agtagagact	67740
ccagaaaagt	catacttttag	gagtagaatt	agtaaatctc	tagaaaaaaa	ggcagctcta	67800
gacaaaacct	ggcaaaactg	aaaagcaagt	ctccaagcat	taaaatcatt	tccaagtcaa	67860
ttaactgcct	gggagaggaa	aacctctctt	agaggtaaac	aacaaagtca	agtggctcag	67920
ctatgtggtg	ttcacagtgt	gagttctaaa	tttaaaactt	gactacacat	agagaagctt	67980
ttagtatgaa	ccatgaccag	gtgaaaaatc	agtcaataca	aatagacctc	gaaatgacag	68040
aatgatttag	aatggcaaaa	aatttgacat	atcaatatgt	caactgagtt	ttagggttta	68100
agaaaacatg	aatacggaat	gaagcagata	ccatatcaag	agacagtaac	agtatagaag	68160
agccaaatta	aattaagaa	ctagtataag	aaggtagtgc	ttaaatgaaa	aaattactgg	68220
atgtattccc	aatggagtga	gatgtttcag	aagtaaaaaa	taactgaaaa	acaattttat	68280
accacctaca	gaaccagcta	cacatacaca	aatgacacac	acatacacac	acatactcac	68340
acatgcacag	gcttagaaac	atgcacgcac	acacacacac	acacacacac	acacctccac	68400
aaatactaaa	aaatgaaatc	cactgatcct	cacagacagg	cgggaaaata	taaaaagatt	68460
tctctgcagt	gggtaggaag	tcacagaagg	agaggaagga	gagattgcta	caggaacaaa	68520
tactggaagc	aaggtagct	aaaaactttt	caaataagaa	gaatattaaa	aaccacagat	68580
tcaagaagct	gaatgaatca	gacagggaat	ttccaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaactgtatg	68640
attcactttt	gtacatcacc	gttcaacagt	cagaaggcaa	agatataata	acaagaaaca	68700
tctcatgaga	aactggagga	aaaagagctg	tgtcttgcta	gaagaacagt	gatacaaatt	68760
gctaatagcat	tctcatcaga	aacactggaa	cccagttaac	aggggatata	attaaaatga	68820
taaaactagaa	aaaaaagaga	tcaaatgaga	atgctacatc	cagcaataaa	atgccttgaa	68880
gatcatccat	gttgataaaa	tgcatattgt	gcactgcccc	aaataaataa	acaaaaaact	68940
aataatttgg	aatcagcagg	cttgtgtaac	aagagatggt	gccccaaaga	aattagctag	69000
aagaagaata	gttcaagagg	agaactttct	gcagcccacg	taatgaagaa	cccagcaaat	69060
ggcaaatgta	gatgtaaatg	caaaatattt	tcttgatcaa	atttctatat	ctttttaaat	69120
gagagttgac	tacttgaagc	aaaatgatag	caatatattt	aacttttagca	tatgtagagg	69180
taaaaatttg	aacatataga	ctaaatcatg	tggggaataa	ttggaagtgt	accattgtaa	69240
gtttcttacc	ttatccacga	tggtagtaaa	tattaatgaa	aggttgaatt	tgtgggtcca	69300
aagggatatt	gtaaatccta	aagcaatcat	aaaattttga	attctgaggg	atattatata	69360
ataagaattt	tccatgtatc	caaaagaggg	aagccaagga	agaaaaagaa	gtctttcaag	69420
tactcaagct	ctgagcacat	ccagttgctc	attgaaccag	cttcctggaa	tggagggctc	69480
gggcttgaga	ctaggtcaca	tgtgtagagt	ctctagagag	acagtgttgg	atccccatgg	69540

ES 2 819 213 T3

cccataatac atttcccgtt ttcccaggca gccacaggtc acgaatggga ggattctgag	69600
aggttggagc aatgttctta ggaggcataa ggaggagtga atgctctgag atttcccag	69660
cctgagggcc tccatagctg cccgacctct tcagacctca tagtctgccc agctgtctcc	69720
ctttatgcca tgagtgccac tgttctttca actcatcccc cattccctca gtcccggaat	69780
tgctgtggcc agcagaggat ggactgagag caggagagga agtcctgacc aggaacccat	69840
cctagagata ctgcatcctg cctgaaagct aggtttccag ggcagctttg agaagtcttg	69900
cagaaagaaa cccacttgac ccacctgata cggatcgcac agacaggaat actttttgtg	69960
caatggtttt acatgctgaa catagagcct tttggctaca ttttgagtac attgaatgag	70020
actgctggcc tgggaaggat atcatgctgg atgccatttt tttctctgga gaactatgtg	70080
ttagttccaa ctgcacatt actatatgaa gtcctacaca gagagatacg gagagctaga	70140
cagatagaga tactttttgta tgtgcataac caattccaca atacacacgt caaaatccat	70200
accagttatt ccagagagat ggattgggca gaaggcagaa ggaggatatt ctgatccctt	70260
tttggccaca tgtatgtata atctcagtgt ttctaggaag tgtgtgctgc attagatttt	70320
ttttctttaa aaaaagtgat aatatattaa gtatgagaaa tgtgcagaga ggattagaga	70380
ttgagagcca tttgtcattg tggcaattgt atggtatctc ttttgggaat atttcaaagg	70440
caccagtaat gaccttggtg tagcaaaata tacagtgttc ctgcatatgt acccattttt	70500
tgtgatgtgt attcttttgg aatttccagt ggcttgatca agaactactg ccgaaatcca	70560
gatcctgtgg cagccccttg gtgttataca acagatccca gtgtcagggtg ggagtactgc	70620
aacctgacac gatgctcaga tgcagaatgg actgccttcg tccctccgaa tgttattctg	70680
gctccaagcc tagaggcttt ttttgaacaa ggtaagaagt tgtgccagac atttacctgc	70740
ttggatgctg ggatgaaaag ccatggatac cccactgac gcacaaccct tcagtgtctac	70800
actggttctc gtgtgttggc tctgggtctg ccatgtggga ggaagcctta gcgcactctc	70860
tgggggagcc agagggtgta tttttgggtc aacctgtgcg agctgtgtct ttaggatggg	70920
cggaaacccat tctgggtgct cgacttcacc actcccctca ttgtaaaagg ggctatctca	70980
ttgtcctaga caaaattctt attgtaatat gctgtcagat gtgtgtgtct ttccaagcca	71040
gtaaactttt ccagggattt cttcaagtag acagcattca gtgcaatctt cagcattgca	71100
gattccgaga aatgtggctc tagatcctgt tacccttgag aaacctaaact gggttgcatt	71160
aattccatat ctccctgggt ctgtggagta gtacatgagc tcccgaagct ctatctctca	71220
ggtctttttc agtccgaggc aggttgtgca gttcttagct ttgaaggagg tgattttttc	71280
gtgtgctttt gcctctttct gatggaactt gtacctgcgg ggggtctgga gaaaaagagt	71340
agtagacttt tgctttattg caatgcatta tgctgggcac gagaggattc cctatcttat	71400

ES 2 819 213 T3

tgtaggtgat aagcttttgg cctccactca tccctgagaa gtgaagtgtt gttgcctaca	71460
gttttagctg caggactgtt gtctgcccc taccaggag tttaatgctt tcttttttga	71520
gcaatcatct agggacacat gcaaggtttt tatatgtcct tgcctcctcc ccaaaaaacc	71580
attttaatgc ttggagactt gcttttcagc ttggccaaat gcatcaccct ttcttctatg	71640
ctgttccatg tcgtcatgaa cactctgtag agattcctag aaatgagctt ccatgttagt	71700
ggagtttccg atgagaagca atctgatatt tcttttccac taagttttac atgaaatatt	71760
tctaagaact tactacagtt ctagaatggg aggcactctct tactttcgtg tttgtttgtg	71820
tgtttttctca tgtccatttg cctattaata aagaatagag aatggttgta aatctcagtg	71880
actctttttt ggtttatgtc ataaatggct tctgtatatt ttctgttcta ggaaataata	71940
agcttgatgt cttctgtttt aatttcagca ctgactgagg aaacccccgg ggtacaggac	72000
tgctactacc attatggaca gagttaccga ggcacatact ccaccactgt cacaggaaga	72060
acttgccaag cttggtcatc tatgacacca caccagcata gtcggacccc agaaaactac	72120
ccaaatgcgt acgtctttgt tctttaccat aagcgaagga agggccaatg gaagtttctg	72180
ttagaagagt catgcttcaa ggtgactgct caggactcaa cttggctcag atgcagagga	72240
acattttcctg tgagcaaaag ttcttagaga agactttgtt tttttgagac agagtcttgc	72300
tttgttgccc aggctggagt gcagtggcat gatctcggct cactgcaagc tccgcctccc	72360
gggttcacac cattctcctg cttcagcctc tctagcagct gggactacag gcaccacca	72420
ccacaccogg ctaatttttt gtatttttag tagagacagg gtttactgt tctagccagg	72480
atggtcttgg tctcctgacc tcgtgatccg cctgcctcag cctcccaaag tgctgggatt	72540
acaggcgtga gccaccgtgc ctggctgaga agacattttt taagctggct ctccctcctc	72600
ctagttttat ggaagcagaa ggatatatgg agttgagaag atcttattaa taaaacagcc	72660
gggatgacaa atgaccaaaag agttagagta tccttctaca acatcggctg agggttaata	72720
caaccttttc accttggaat tctatcattc taagctctag tccctgaagt gaatgttgtg	72780
ttggcctttt gcatcttggg tcacagggaa ttgatacttg cacatctatg gagaggcaaa	72840
tctttttcta tctacttctt tttcaatggg tacaaacaca cttggctcctg agcaccagtg	72900
gtctgaagag atacggtctg ccagaggag aagaacaaag gcaggaaagc agatgagagt	72960
cagcaaaggg gcatgctga aaagtaaaag gggcgggtag atggacagaa gccatgatct	73020
ggccattcta tggccagtct ttcgccata agtgactacc aaagacacgg caaaacggtt	73080
tccacatggt gaacaacaga tgctagagga ccaagagtat tgcaagaggg agaaaatgag	73140
atcaaccat caatgccttg gctttcttca aggagaccct tcctgcactg aagagcaagg	73200
agatggagcc caagctgact gtagccatgt tgctgaacag aggagagtga ttggactttg	73260
ggattactca ggtagttagg attttctagc catgctaaga gtaagaatgg acttgtggag	73320

ES 2 819 213 T3

gataggagct ccaggcatag aagtctcctc aagtgttagt ctaaacataa agcagcactt	73380
gcatagaaga ttttccacaa gaaaatatgg caaaaaaaca ccatatattg aggaacaaca	73440
actacaaggg aacagtgagc ttaataaagg tgacagagct cacatagtgc tctggaatat	73500
tggagttttg accagctaga gagaagagac ctcatgtaaa atcttgggca ttcagtagag	73560
acctcagaaa agtcagactt tatgagtaga ctttgtatat tcctagaata aaggcagctc	73620
cagaaaaaac ctagcaaagc tgaaaagcaa atctccaagc attaaatgg tgccttagtc	73680
aattaactgc cttctagaag aaaactcaac actctttaca ggtgaacaac aaagttaagt	73740
tgctgagcta tgcaatatcc acagtgtgag tcctaaattt ataactttac tacacataaa	73800
aaagcattta gtgtgaacca taaccaggaa aataatcagt caataaaaat agaaccagga	73860
atgatagaaa tgattttaat ggcattgagaa tttgacatat tagtatcata actgcattgc	73920
tggatttaag aaaacataaa catggaacgt aacagatatc atatcaaggg aaagtaaaag	73980
gataaaaagag tcaaatcaaa ttaaaggact attaaaaggt atatcttaaa tgaaaaattc	74040
actggatggt ctcccaatca ggttagttgt ttccagggaa aaaattaact gaaaaataat	74100
tcaatagaat ctacagaaat agctgcacat atatacacac aatggcacac gtgcacacac	74160
ccacacccac acaggtgtga atcctagagc cacacgagca ttgaaacata gagaagtaaa	74220
aattgttcat tgaggaatat gtagcaatgc tcaatgtgtt ttaccctaata aagagctttt	74280
gtgatgtatg attgaaaaac tgacacaact gaagagagaa atagataagc ccacactctg	74340
agttagagat ttctttgatt ctctcactat gggtataaat ctttcccaaa cacaacaggc	74400
tagaacaat atgcagaaaa ttagacatag tatctttgtt ctcaataaaa acgtcgacct	74460
atttaacatt ataccgaact accgagtaca cattaaagtg tgcatggagc attcactgag	74520
gtgtactcta cacatgacct tccagcaagt ctccatagat ttaaaagaat taaagtcata	74580
cagagtgtgt cactttattc tcccagaata aagttagata tgaataatga gaagtttgcc	74640
agcttctcaa atatttgga gtcatacggg gcatttcaaa atactctttg ggacaaagaa	74700
aacatcacta aggaatttag aaaagttttg aactgagtaa gaatataaca caatttatcc	74760
aaacttagga gatgcagtga atgtcttttag gcttttacat aatttttagat gctcttaggg	74820
aaaaacagaa gcatgtaata atcaagattt caaactgcaa ttctcaaagt gtagtctaga	74880
gaaacctgag gacctttgag taccttcaga gacagtccat gaggttaaag gactttgcta	74940
cgtgaaaagt aagatgctat tggccctttt tactttcatt ttccaacaag agaagagggg	75000
agttttccag cagttacata atatgtaatg gcatcatgtc tctgatggct aagaaaatgg	75060
gcaattgttg actttgtgtg ttaaaaaaat tctcagtgtt gggtttcttat actataaata	75120
ttcatcttgt gttttgaaaa agaaaagctc tttggaatcc cctatgaaca aagactttga	75180

ES 2 819 213 T3

cagttgttga	tctaagacca	cagcttaaat	atctacacaa	gaaaaaaaa	aaaagcaa	75240
aagagccaag	gaaagcagat	ggaaggaagt	agtccaaacc	agtacattc	agtgaacaag	75300
aaaagagacc	aacaagggag	taaactcttg	aaacagaaag	ttgattcttt	gaaaagatcc	75360
atatgattga	acacagtctg	gctaaacaaa	tgacagacca	atgaggggtgc	acaaccatca	75420
ccatctggag	taacagagga	gaggtgccat	tactatagca	tcttccagtt	ctgaaagctg	75480
aaaagaagat	tttgagaaca	attgtatgtg	aataaattca	ggaatgttaa	tcatgtgggc	75540
caattcctga	ggaagacaac	aaatcagcaa	accagatgct	gaatagttag	tgtagtctctg	75600
tagagagaca	tacagagagg	ctgacagaga	aatatttgta	tgtgcataaa	acaatctaca	75660
agacacactt	caaatcaat	ctcagttaat	ctggaggaac	atatttcaca	gaaggtggaa	75720
ggagggattt	ctgatcctct	tgtacattgt	acaacattgt	acaatgtaca	gagtataatt	75780
gtacaagtac	aattgaagtt	gtacaagtac	aagtgcact	tgcaaatgt	acagagtaaa	75840
cattgatgtt	tactctcaat	tttcttatgg	agcacagatg	actttggatg	tgttacaata	75900
tgaatgataa	tttgtctttg	agatgttcgc	agttgttttag	aagttgagga	ccatttgtgc	75960
atattatggg	accttttagtg	aaaatatctt	aaagtctctt	tttaccttt	gttacagcaa	76020
aatgtagagg	gcgctaagtg	cccttgaatc	ttctccatc	tctgggtgacc	tgtgttgttt	76080
tgaaatttgc	agtggcctga	ccaggaacta	ctgcaggaat	ccagatgctg	agattcgccc	76140
ttggtgttac	accatggatc	ccagtgtcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cacaatgcct	76200
ggtgacagaa	tcaagtgtcc	ttgcaactct	cacgggtggc	ccagatccaa	gcacagaggc	76260
ttcttctgaa	gaaggtagga	agtctatggc	cagacaacca	cacctagga	cgttgggatg	76320
aaaagagttg	caaatcttta	gtgatataga	agccttccat	gtcacacaa	ttccaagtag	76380
aatgtggact	caggttcagc	cactgggaag	gaacactcag	cgccttctct	gggagaacca	76440
gagctgtgat	gtttgggtacc	ctgtgaaagg	gtggtatcta	taggaagggt	gcagaccctc	76500
tagggcactg	gacttaccac	tcccctgggt	attcaaagga	tcatttttagt	gtcttagcca	76560
gaagaatatt	ctaacatctt	gccaaatttg	tgaagattta	ccaagctcat	gataagcctt	76620
tcattgtatt	tcttcaagta	gtcagtgttc	attgcatctt	tggctttgcg	gtttcggagg	76680
aatgcggttt	ttgagtctgt	catccttgag	aaaccttaata	tgacttttct	tagttccata	76740
tacttctggg	tccaggtagc	agtacatagc	caacaaatgc	tccatcgttc	tgccctatct	76800
ccatcttaag	ccagtcctgc	acaactaggc	tttgatggga	gggatctctc	agtgttcttg	76860
cccctccttc	tcatggaaca	tatatctgtg	ttgggtctctg	agaagaagag	tagtggatat	76920
ctactttgtt	gcaatgcaga	atcctggggc	aaagatacca	gccatccctc	caagggaata	76980
aaattttggc	cagtagccct	ctctgagaga	caatttgtct	ttgcctacga	gtcctagatg	77040
caggaccgct	tcctgcccc	tcttcaagaa	gctgaaggct	ttggctttgg	aggatcagca	77100

ES 2 819 213 T3

gtctagggaa atgtgtgacg gtttcatgtc tgtccccact gacagtcaat caccacctac	77160
aacctgcaca gcctgatgca tagcagtcta gtttcctgcc ttattctcag gaacacccag	77220
aagatgtcta tattaaagag catgcacatg agtgcaatth tgactgatag gcactctgat	77280
ctttcctttg gtgcctgtgt tttaaaggaa atctttctaa gaactogtta aagttctaga	77340
atgctatgaa tctttgggtt ttattattgg tatgtccatc tgcctgctag tacagaacag	77400
agcatggtag tctttctcag agacaatgat cctgtttcag tcacagattt cttctgatgc	77460
ttctgtgttc tagaaattac tcagcttgat ttctcctctt tgaatttcag caccaacgga	77520
gcaaagcccc ggggtccagg attgctacca tgggtgatgga cagagttatc gaggctcatt	77580
ctctaccact gtcacaggaa ggacatgtca gtcttggtcc tctatgacac cacactggca	77640
tcagaggaca acagaatatt atccaaatgg gtacaacctt gagttttctt caaagacaga	77700
cagcagcccc cttacatttc tcttgaagg gccatgcttc caactaactt cttatgacaa	77760
atztatctca gatctggaat gttgggtaga atgtctcagg cttctttctt caggcacagt	77820
gtctgaaagg agagaaatgt caggccagct ctcttttctc atagttgaca gaagcaggag	77880
gatatttgaa ggtggtgagt tctcatgaat agaaagctca ggacacatgg ccacgtgctt	77940
agaaaatagca ccattccaca atgcccacta aagaccaatg caatagttca accagggatt	78000
tctgtcattc taatctcaa gtcctgaagt gaaggttgta ttagccatgt tcatcttggg	78060
caacaataaa aggatatcta tgttgacatc cagatcttcc aatcactttc tctcttaacc	78120
tgtacctggg ttctgagaac aaggtatctg aagagctatg tgttgccagc acatgagggg	78180
caaaagtagg aaggcagctg agagtcagga agtataaaga ttctgaagag ttacacatgc	78240
aggaagatgg acagaaaccc agttcagacc acgtcagcgt ttctgccatg aaggactatc	78300
aaatacatag gaaaagtgtt ttcatagggt ggacaacaga catgacaggc ctgagaaaaat	78360
tcagaaaggg aatcaaagga gatcaacctt atcatgtccc tggcatcctt ccttgagacc	78420
cttgaagggc aagcagatgg agcccagctg accacagcag tcttgcttaa ctgaggagag	78480
agactggagt ttgtgatgcc tcaggcatct gacgtattct aggctggcta agaattgagag	78540
gggatttgtg gaggaagga gctccaagaa tacacaccga agtcttctca aggctttggc	78600
taaatacaaa gctgctgatg cacaaggaga gttttcacaa agaaagaaca ataaagaaaa	78660
gctactgggg aaagaacaac tgcaaggga cagtgaagtc aatggagatg ctgagagctca	78720
catagcactg ggggatattt gagttctgac cactcagagg agagacacct cactgaacat	78780
cttgggcatt cagtagaggt caaagaaagc cataatttgg gagtaggac ttccgattcc	78840
tagaaataag gtgactccag aaacactcca gcaacccttc ttccaagcca gtctaaaagg	78900
atccaaatga tttccaagta aattaactgc cttccagaaa aaagtaaact caaccctcct	78960

ES 2 819 213 T3

tagaggtaag gaacgaatac aagttttctca gttatatgac atccccagag tgcaacttgc	79020
atttaaaaat ttactagaca caaaagaagt ttctactgtg atccataact gggagaaaaa	79080
tcactcaaca caaataggcc cagaaataat agaaattatg gcattggcaa gaacatttaa	79140
aatgcacctc tgagaactgt gtttcaggaa aatgtcagca aaagctgacc atgagagaaa	79200
tgaatgcata atatcagaaa agaaaagaat tgaagagcca aatggaaatt taaaaactga	79260
gaaaagttaa atctgtaatg aggaattcac tggatggcct tataaccagt ttagatatta	79320
tggtaggaaa aggtgaacga gaaaatgatt caattaaagc tagacaaacc acaagacaga	79380
cagacagaca caaatacaca tacacacaat gactgaacca attaatcaac agagcctcaa	79440
ggacatctag gaaaacatcc acacatttaa tatatgtgtt aggcaagtca cagaaagaga	79500
ggaaaaagat aatgtgacag aagttatact tgaagccatg acggctgaca aatttcctaa	79560
catacagaaa atgagaaatt catagtcagc aagctcaatg actcaggtat agatttttaa	79620
agagcaaaac tctgatttac tggggtacat catagttaaa ttgtctgatt tcaaagctaa	79680
gaagaaaaaa aggggggtcc tatgaacaaa cattttgaca gttgatctaa gaccacagct	79740
taaatatcta ggcaaggaaa agcaaataag acacaaggaa aggggatgga tggaaatagt	79800
ccaaaccaat gacattcagc gaacaagaaa atagaccaac aaaggagtaa atccatgaaa	79860
cagaaagttg gttctttgaa aagattcatg tgattgacca cagtctggct gaacagatga	79920
cagaccaagg agggagtaca accatcacca tttgaagtaa caggggagag gagccattgc	79980
tataccatac tccaggctctg aaagctgaca agaagatatac aagaaaaact gtatgtgaat	80040
aaattcatga atgtagatca tgtggatcaa ttccttaggt aaacaacaaa tcagcaaaacc	80100
agatactgaa tagattgggt actcctatag aaagacatac agatagccag acagagaaac	80160
atttgtacgt gcataaaaca atctacaaga ctacttcaa aatctctcag ttaatccaaa	80220
gtaacatatt tggcagaagg tggaaggagg gtattctgat cctttcttgt acacattgat	80280
gttttctctc ggttttctta tggagtatag acgagtttgg atgtgttaca ataagaatga	80340
taatctgtct ttgaaatgtt cacagttgtt tagaagttga ggacgatttg tgattgttac	80400
aggaccttta gtgagaatat ttcaaagtca ctttttacca ctttggtaca acaaaatgta	80460
gaggatgtct ggtgcccttg tatcttctcc catctctggt gaactgtatt gttttgtaat	80520
ttgcagtggc ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagatta gtccttggtg	80580
ttataccatg gatcccaatg tcagatggga gtactgcaac ctgacacaat gtccagtgc	80640
agaatcaagt gtccttgcca cgtccacggc tgtttctgaa caaggtaaga agtctctggc	80700
cagacaacca cacccttggc cgttgggata aaaagagttg caaaatctta gtgatacaga	80760
agccttccat gctgcacggg aatctgaatg tggactcagg gtcagccaat gggaagggaag	80820
cctcagcgcc ttctctgggg gaaccagggc tgagattttt ggcaccccggt gacaggggtgg	80880

ES 2 819 213 T3

tgtcttttagg aagcgtgcag accttctagg gcactggatt taccactccc ctggttattc	80940
aatagattat ttcagtgtcc tagtgaaaat ggatattcta acatcctgcc aaatttgtga	81000
tgatttacca agctcatcat gagcctttcc tggattttct tcaagtagac agtactcatt	81060
gcaaacttca gctttacagt ttcagaggaa tgtgggtttt gagtctgtca tccttgagaa	81120
acctgatatg actttactta gttccatata ctctgggtc taggtaacag tacatagcca	81180
gcaaatgctc tatctccctg tctaccttaa tcttaggcag gtgctgcaca cctaggcttt	81240
gatggaaggg atttcttagt gttcttgccc ctcttctca tggaacacgt atctgtgttg	81300
ctgtttgtga agaagagtag tggatgtcta ctttgttgca atgcaggatc ctgggcccaa	81360
gatttccgcg cgctccctcca agggaataaa attttggcca gtacccctct ctgagagaca	81420
atgtgtcttt gcctggaagt cctagatgga ggaccacttc ctgccccatc ttccagaaac	81480
ttaaggcttt ggctttggag gatcagtgct ctggagaaat gtgtgacggg ttcattgtctg	81540
ccccactga caaccaccac ctacagcctg caccgcctga tgcatggcac tctggtctcc	81600
tgccttgctc tcaggaacac ccaaaagaga tctttgccaa agaacaggca catgagtga	81660
attttgactg ataggcactc tgatctgtcc tttggtgccc aggttttaaa gaaaatcttt	81720
ctaaaaactc attgaagttc cagaatgcta tgaatctttg agctttgtta ttggcatgtc	81780
catctgccta ctaatgtaga acagagcatg gtctcattt tcagagatga tgtcctgttt	81840
ctatcatgga tttttttct catgcttctg tgttctggaa attactcagt ttgttttctc	81900
ctctttgaat ttcagcacca acggagcaaa gccccacagt ccaggactgc taccatggtg	81960
atggacagag ttatcgaggc tcattctcca ccactgttac aggaaggaca tgtcagtcct	82020
ggtcctctat gacaccacac tggcatcaga gaaccacaga atactacca aatgggtatg	82080
tctttgagtt ttctcccaag agaaacagcc accacttaa atttctcctg gaagagccat	82140
gcttccagct aacttcttat gaccgaattt ctctcagacc cagaatgttg gacagaatgt	82200
ctcaggcttc ttgctttggg cacagggtct gagaggagag aaatgtcagg ccagctctct	82260
tttctcatag ttgatagaag taggaggata cttggagggt gtgagggtctc atgaatagaa	82320
agctcagaag aacatatgac catgtgctta gaaatagcac cattccacaa tgccactaa	82380
agaccagtga aatagttcaa ccagggaatt ctgtcattct aatctccaag ccctggagtg	82440
aaggttgtgt ttgccatgtt tgtcttgggt aacaagtga ggatatctat attgacttcg	82500
agatcttccg atcactttct cctctaacct gtataaacac attgggttct gagaacaagg	82560
tgtctgaaaa gctatgtgtt gccagcccat gaggggcaaa aggaggaagg cagctgagag	82620
tcaggaagta tagagatgct gaagagttac acattcagga agatggacag aaacccatgt	82680
ctggctatgc cagcctttct gccatgaagg actatcaaat acatgagaaa acagttttca	82740

ES 2 819 213 T3

caggttggac aacagatatg gtaggcttga gagaactgag aaagggaaac aaaggagatc	82800
aacttcatca ttaacctgtc ttccttcctg gacacagtgt tggattgaag gacaagcaga	82860
tggagcccag ctgaccacag cagtcttgct taactgagga gagagactgg agtctgcat	82920
gcctcaggca gctgatgtgt tctaggctgg ctaagaatga gaagggatct gtggaagaaa	82980
ggagctccag gaatacacac agaagtctcc tcaaggcttt ggctaaatac aaagctgcgt	83040
atgcacaggg agagtcttca taaagaaaga acaacaaaga aaagctactt gggaaagaac	83100
aactgcaggg gaacagtaag ctcaatggag atgccagagc tcacatagca ctgggggata	83160
tttgaattct gacctctcag aggagaaaca cctcactaca ttttgggcat tcagtagaga	83220
ccaaagaaag ctgtattttg ggattgggat catcttattc ctagaatcaa ggtgactcca	83280
gaaaaactcc aacaacctt cttccaagcc agtctaaaag gatccaaatg atctccaagt	83340
aaattaactg cattccacaa gaaaaaaaaa actcaacccc ccttagaggc aagggacaaa	83400
tacaagttgc tcagttatat ggcatctcta ttgcgttact tctattttaa aatttaatag	83460
agacacaaga agctttcact gtgatacata actgggagaa aaaatcactc aacacaaaca	83520
ggcccagaaa ttatagaatt gatgacattg gtgagaacat ttaaaatgca cctctgagaa	83580
ctgtgtttca ggaaaatgtc agcaaaagct gaccatgaga gaaacaaaag cagaatagca	83640
agagaaaaga aaagaaccgg agagccaaat gaaaattaaa gaactgagaa aaggtacatc	83700
tctaatagaag aactcactgg atggccttat catcacttta gacattacgg taggaaaggt	83760
gacctagaaa ataattcaat aggagctaca caaatcacag gacagacaga cagaccaaca	83820
gacagaaaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacaaaga	83880
ctgaacctat taatcaacag agcctcaagg gcatctagga aaaatccaca catttaatat	83940
atgtgttagg caagtcacag aaggagaaga aaaagatatc atgacagaca ttatacttga	84000
agcgatgatg gctcgcaaca cgccaaatat acagaaaaca agaaactcat agtcaagaag	84060
ctaaatgact caggtataga attttaaga gcaaaactct atgatttact gggatatatc	84120
atagttaagt tgcctcaatt caaagctaaa aagaaaaaaa gggggttcct atgaacaaca	84180
gctttgacag ctgttgatct aagaccacag cttaaataatc taggcaagga aaagcaaata	84240
aggcacaagg aaagaggatg gaaggaaata gtccaaacca atgacattca gtggaaaaga	84300
aaatagacca acaaaggagt aaatccatga aacagaaagt taggttcttt gaaaagtcta	84360
tatgattggc caaagtctgg ctaaacagat gacagaccaa ggaggagca tatccatcac	84420
catcatgagt aacaggagag agatgccatt gctatagcat cctccaggtg tgaagctga	84480
gaagtagata ttgagatcaa ctgtatgtaa ataaattcat gaatgtagat catgtggatg	84540
gattgcttag gtaataaca aatcagcaaa tcaaacactg aatagatcat gcagttttat	84600
agagacttac agacagcctg acagataaac atttgtatgt acgtgaaaca atctccaaga	84660

ES 2 819 213 T3

cacacttcaa aatccctctc ggtaaatcca aaggaatgta tttggcagaa ggtagaagga	84720
gggtattctg atcctttctg gtacacattg atgttttctc tcagttttct tataaagcat	84780
agattacttt gaatgtgta caataagaat cataagctgt ctttgaaatg ttgacagttg	84840
tttagaagtt gaggaccatt tgtgagtgtt atgggacttt agtgagaata tttcaaattt	84900
gcttgtttac actttgttac aagaaaacat agaggggtgcc aggtgggtgct gtatcttctc	84960
caatctctgg tgacctgtat tgttttggaa tttgcagtgg cctgaccagg aactactgca	85020
ggaatccaga tgctgagatt cgcccttggg gttataccat ggatcccagt gtcagatggg	85080
agtactgcaa cctgacgcaa tgtccagtga tggaatcaac tctcctcaca actcccacgg	85140
tggtcccagt tccaagcaca gagcttctt ctgaagaagg taagaagcct gcagtcagac	85200
aaccataccc tcggacattg ggataaaaag atttgcaaaa tctttgtgat gcagaaaact	85260
tccatgctgc acaggaagtc gaaggtgaag tcatggacag ccaatgggaa ggaagcttca	85320
gtgccttctc tggggggacc agagctggga tggtgagtgc cttgtgaggg atgggtgtctt	85380
taaaaggggc acagaccctc taggacactg gatttatcac ttccctgtta tcaaacgaat	85440
catattagtg tcctagccaa gatggatatt ctaacatcct gccaaacttg tgaagatata	85500
ccaagctcct aagcctgtcc agccctttct tcaagtaggc agtgtttatt gcagtcttca	85560
gctttacat tttgaaggaa tgccattttt gaggctgttg ttcttgagaa acctaactg	85620
tcttcattag atccgtattg tcctgagact ttgaagcagt acatagccac caaattgttt	85680
atctccccag cctaccttca tcttgggcat gccttcaca cctaggattt gagggaaggg	85740
atttctcagt gttctcatcc ctgcttctca tggaacattt atctccgttg ttttttgaga	85800
agaagagtag tggtgtcag ctttcttgta atgagggatc ctgggcccaa gattccctgt	85860
ctccctcct aggtataaaa attttggcct gtactcctc tcctgagag gcaatgtgtc	85920
tttacctaca agtcctagat gcaagatcct tttctgcccc acaccccaga atctgaaggc	85980
ttttgcttg gaggagcagt ggtctagtgt gcaagggttt catgtatacc cccactaac	86040
agccaatcac cacctatagc ctgaacagct tgatgcatgg caccctggtc tctgccttg	86100
ttctcatgaa caccagaag aggtgtaagc aaaagaccat tcacatgagt gtaattttga	86160
agtataggca ctctgatctg tttttgttt gtttctttgt ttgtttgttt tccagggttg	86220
aattaaaata tttatgacta cttattaaat ttctagaatc ctataagtct atttgtattt	86280
ttattctaca tttcaatttg catgctaata tagaagagtg taaattgtta atcctcagat	86340
tattccactt tgtgtgtcat aatttttttc acatttccct tttctaggca atactgagct	86400
tgattttctc ttttaatttc agcaccaact gaaaacagca ctgggggtcca ggactgctac	86460
cgaggtgatg gacagagtta tcgaggcaca ctctccacca ctatcacagg aagaacatgt	86520

ES 2 819 213 T3

cagtcttggg	cgtctatgac	accacattgg	catcggagga	tcccattata	ctatccaaat	86580
gcgtatgtct	atcatgttag	ccataaaagg	aacaatagtc	aactaaaatt	tctcttagct	86640
ggcccatgct	acaagctcac	ttcctaggtc	caaatttctc	atagactcag	agtttgtagc	86700
aaaatgtctc	aggaaactta	cttttgagca	aaaggtctga	atgaagagaa	gttttaggat	86760
tgctatcttt	cataacaatt	tgatggaagc	agcaggatat	atggaggtgg	tgaagtctca	86820
ttaatgtaaa	gctaaggaga	tcaaagacc	aaatgctgag	acaaagtatc	attccacaat	86880
gcccaactaa	ggcccatgca	gtctttcaac	catgcaattc	tatcattcta	tcctccatto	86940
cctgaagtga	aatttggtgt	tgccattttt	gacacgaatc	agaagtaaca	aattcaggct	87000
gggtgcagtg	gctcaggcct	gtgatcccaa	cactttggga	ggacaagacg	ggcagatcac	87060
cagaggtcag	gagttcaaga	ccagcctggc	taacatggca	aaaccccatc	tctacgaaaa	87120
attaaaaaat	tagccggtca	tggtggtggg	tacctgtaat	tccaactact	tgggaggctg	87180
aggcaggaga	aacacttgag	cctgggattc	agagtttgct	gtgagccgag	aacatgccac	87240
tgcactccag	cctgggtgac	agagcaagac	tcaatctcaa	aaaaaaaaaa	aaagaagaag	87300
aagaagaaaa	gaagaagagg	aagaagaaga	agaggaagaa	gaagaagaag	aagaagagga	87360
agaggaagag	gaggaggagg	aggaggagga	agaagaagaa	gaagaagaag	aagaagaaga	87420
agaagaagaa	gaagaagaag	aagaagaaga	agaagaaaat	agaaatgagt	gcatatatat	87480
atatatgagt	actagcctgt	atgaacacac	tgggttctaa	gcaccagttt	tctgaaggga	87540
tatgggttgt	caggcagagt	aaaagcagga	atgcagatga	gagtcaggaa	gtaaacagat	87600
gtggtgatta	aaatgggcag	gtacatggac	aaaaaaatgc	atgtctgaca	aaaactggcc	87660
tcttgccata	agtgagtatg	aataatatgg	aaaaactggt	tgcacatggt	gaacagcaga	87720
cagtacaacc	tgagatagtt	tagaaaggga	aacaaataag	atcaacccca	taattaccct	87780
tcctagactt	aagggcaaag	agttttaacc	aaagcattcc	acagcagttc	tgctaaactg	87840
gggagagaga	ctggagtgtt	gtttactaat	aaaaccgaga	ttttctaggt	taggtaataa	87900
tgagaaagta	tttgtggaga	aaaggagctc	caggaataca	cacagaagtc	tcttcaagtc	87960
tctggctgaa	cagaaagctg	tgtatgcaca	gaaagagttt	ccagagagaa	aggagaacaa	88020
agaacagcta	ctggggaaag	aacaactgct	ggggaacagt	gagctcaatg	aagatgccag	88080
agctcacata	gcaactgggag	gtatttgagc	tctgaccagc	ctgaggagag	acacttcatt	88140
gaacatcttg	ggcatttcagc	aaagacccca	aaaaaccata	cttcaggagt	agaattaatg	88200
cattcctaga	ataaagtcta	ctccagaaac	accctagaaa	agcttagaaa	ccaagtctaa	88260
aaagatccaa	atgatctcca	agtaaatata	ttgcctgtca	gaagaaaaaa	acctcttcag	88320
aggtaaacaa	caaaattaaa	ttgctcaatt	atatagtatg	cacaatgtgt	ggcatacatt	88380
taaaaatttg	ctaaacatac	aaaaagcatt	tagtgtgacc	cataaccagg	agaaaaatca	88440

ES 2 819 213 T3

gtcaatacaa atagacccaa aaatgataaa aataacagaa ttggcaagga gattttaa	88500
gtatgtatca taattgtgtt caaggattta aagaaagcgt ggacaagaaa taaataaatg	88560
gataatatca acagaaagaa aaattgtaaa aggaccaa at ggagagtcaa gaactgaaaa	88620
aaaagacatc tctttaatga gaaaatcact acatggcctt ataatcatat tagatagtac	88680
agatgataaa gctaactaga aaatattagg gtggtgcaaa ccatagcacg cttatacaaa	88740
gcctgagaag ataaacagag cctcaaggac atctatgaaa atatcaaaat atttaatat	88800
tgtttaaagc aagtcacaga ggaagggaaa gagatattgg aacagaaaaa atacttgaag	88860
cagtgatggc tgatgacttt ctaaatatgg aaaaaatgat aaactcacat agtcaagaag	88920
ctcaatggat cagatatagg attttaaaaa gtaaagctgt atgatttatt tggacacatc	88980
ataattaaat tgtccataat caaagataga aagtaaaatc ttatttgaag cccaagggaa	89040
aaaacatacc ttacataga gtaacagtga cacaatgac tgatgccttc tcatcagaaa	89100
caacacaaat cagaaacaat agaataacac ctttagagtg gtaagaagaa aaaaagatca	89160
aatcagaaac aacaaaataa cacgtttaga gtggtaagga ggaaaacaag atcaaatcag	89220
aaacaatgga ataacacctt tagagtgtaa gaaagaaaaa aagatcaaat caggaacaac	89280
agaataacgc cttcagagtg gtaagaagga aaacaagata aaatcagaaa caatgaaata	89340
acacctttag agtagtaaga agaagaaaag atcaggtcag aaaaaatgga ataatatgct	89400
aagaagaaaa aaaaagatca agtcagaaac aatggaataa cacctttaga gtgaaaagaa	89460
ggaaaaaac ccagcaagct taaacgctat gcacagcaaa caattccact gaaaatgaat	89520
gttacgtaag tacatatctt gtctccttaa aaacaaagaa caaataaaag aatgtttcat	89580
cagcaggatt atgtaataaa agatgtgaaa gaatgctatg taagtagaag aaaaataata	89640
ccatattgga attggcatca aaaccacaaa atactatcaa aacaaaaaaa ctttattgat	89700
aaatttaaca caatatgcaa aagaactata ccatgtatac tacataacat tggtgagaag	89760
aaaattagaa gatctaaata aagacacatc atgcttatag attaaaaaat ccaatgtcac	89820
ttttcacaaa actgatcttt agtttcaacc cacaccaag cagaattcct gcagtctttt	89880
cttgaaaacc taacagaatg tatatgctag aatcaccaag acaatcttta aaaagaataa	89940
aaaacttggg ataaatcac aagtttgtgg gatagatgca tatggtaata tggaaattct	90000
cataaagaca cagtaatcaa gacatgtggg attggctggg acgcttggct gtaatcctaa	90060
cactttggga ggccaagatg agaggattgc ctgagatgag gagttgcaga caagcctggg	90120
caacatagca agaccctcat ctctacaaat atttaaaaaa attagccagg tttggtgcca	90180
tgtgcctgta gtcccagcta ttcaggaagc tgaggtggga ggatcactgg agcccatgag	90240
gtggaggctg aaatgagcca tgattgtgct actgaacttt agcctgggag acagattaaa	90300

ES 2 819 213 T3

accttcctc tctctctcaa acaacaaaac aaaaaatata tagtattggg caaaacatat	90360
gcaaacaaaa acagaaaagg gtcagcataa atttacatat atggtcaatt tattttcaat	90420
acaggtagca aagcaattta atgaggaat ttttttccaa aattggctctg aaacaactgg	90480
atagccatag aaaaaaacta taacaaatgt gacgcttgaa tcctactgta tgactcaaat	90540
taaattaatt tgagatagct cttagacctc aatgtaacag ctaattctga ggctgaaata	90600
taagactgct atgaaaaagt atagtatctt ataaccttgg agaaggaaaa attttttgag	90660
ggaagaacca gaaaacacta actgtaaaag aaaacaaatg ataatgtgga cattcattga	90720
ataaaaaactt atgctcacca aatatgactg ttaagaaaat aaataagtaa gtaacacact	90780
ggaagaaaaa cactctcatc catatatctg acaaatggcc tgtatccaga gtatagaaac	90840
atttctccca ctactaatc agaggacaaa caacctaatc aaaatgggca acaggcttga	90900
atagtcattt cttaggagaa gatgcacaca gagccaacaa tcacctgaaa aagtgcacaa	90960
catcttagcc atcaaaaatc aagagttata acctcataa gatgacactg aacatccagt	91020
gtacatggat atcattaaga agacacaata ataagtgtg tcaccgattt ggagctagaa	91080
tgtgccactc tctcatatgc tgggtggaagt tcaaatcat acaacaaatt aaaaaatcag	91140
tctgatgctt tcttataaag ttcgataaat atgcatctat cctacaaacc tgtaattcta	91200
ttcttgaata ttaccctccc aaaatgaaaa cataagtcca caaaaatcta tataaatatt	91260
catagcagct ttatgtttta taaactcaaa ataaaaacta tttcaatgtt ttcacaaaa	91320
gaaaaatgaa actattttaa tggtttcatc aaaagaaaat gaaaaaagaa tttccagtat	91380
atttatacaa aggaatacta ttcacaaaca aggaacaagt tactgatagt ctacagaagca	91440
tgaacaaacc tcaaaaatat attaaggaaa gaagccagac gtcaaagtgt atagtctgta	91500
tgagtccatt catgtgagtt tatagaaaac acaatttatg gtgaaagaaa ccaatagcat	91560
ttgacactgg ccgtgggaag agggtagcag agattgattg agcagccaca caagggagtt	91620
tctggggtgg tgaaaatgtt ctgcattgtg agggcagtggt gggctacaca agtatatgta	91680
tttatcaaat ctcatccagc tacatttaag atctgtgcat ctcaactctat gtgaaaatat	91740
actcaactga aaaacagagc aggtatctgt ttcagggtgct acatcacttg atacgtccag	91800
ttgtgttaaa aaccactgcc taacatcctc aaatggggga tctgggcttg agactaggtc	91860
acatgtgtag agtctctaca gagaccgtgt tggattccca tgcctcataa tacgttccaa	91920
gttttctcag acagccacag gtcacgaatg tgaggattct gagaggttgg agcaacgttc	91980
ttgggaggca taatggggaa ggcattctcc aagattcctc cagcctgggg tcttcacctg	92040
ctgtgcctct tactgcattg ttttctgact catccatagc cacttgacct cttcagatcc	92100
catagtctac ctagccgtct ccctttatgc cttgggtccc gctgttcttt caactcatca	92160
cccatcctt cagtcaccaga gtggctgcag ccagcagagg atggactgag agcaggagag	92220

ES 2 819 213 T3

gaggtcgtgc ccatgaaccc atcctagaga agcagcatcc tgcctgggag ctagttttcc	92280
agggaaagcctt ttataagtcc tgtagacca aaccacttg ctctaccaga tacagtattt	92340
atagtaatac tattttcatg attattttat attgcaaatg tagagcattt atgctacact	92400
atgagtaaat agagtaaggg ggctggcatg ggaattatat aatcttggat gccacttctt	92460
ccttggggaa atgtatttga gttccaactt acatattact atatagtctt atagagagag	92520
agacaaagag ctagacagac agagatatct ttgtatgtgc attaaaaat ctaagataca	92580
tatttcaaaa tctgtgtcat ttattctgga ggaaagtatt tggcagaagg tgaaaggaag	92640
atattctgat ctttcttgt acagacatgt attatctcag ttttcataga gagcatatac	92700
tacttttgat gttttaaaac aaaaattata atctgtgatg tgtccacagt tgtttaaaag	92760
ttgaagctga agaccatttg tgcttgggc aatattattg tggataatg ggaatatttc	92820
aaaggcactt gttaacactt tgttacagca aaatgtagag ggcgctaagt gcccttgaat	92880
attctcccat ctctgggtgac ctgtgttgtt ttgaaatttg cagtggcctg accaggaact	92940
actgcaggaa tccagatgct gagattcgcc cttgggtgta caccatggat cccagtgtca	93000
gggtgggagta ctgcaacctg acacgatgtc cagtacaga atcgagtgtc ctcacaactc	93060
ccacagtggc cccggttcca agcacagagg ctcttctga acaaggtaag aaatttgtgg	93120
ttagacatct atatactggg atgaaaaacc atggaaaatc ttactgatgc agaagccttc	93180
agtgtacac tggagggttg gttgagggtc tgcaatgtgg aggaaagcct cagcgccctc	93240
tctgggggat ccagaactgt gatTTTTTggc acgctgtgag gaggcagtgt ctttaggaag	93300
ggcacggtgt ctttaggaag ggcacagacc cgccagggca ctggacttac cactccccctg	93360
gttattaaat gggtcatttc agtgtcctag ccaaaatgga tattctaaca gcctgccaaa	93420
tatgtgaaga tttccaagcc aataagcctt tccagtgatt taaagtagac ttttttcatt	93480
gcaatctaca gtttgcagtt tcttaagaac atggcctttg agtatgatat cctagagaaa	93540
cctaaggaga ctgcattatt tttctattgt cctggggctg catagcagga ggtaaccaac	93600
gaatgctgtc tctccctggc ctatctcagt ctttcacagg ctctgttcac ctcagctttg	93660
aagttagaaa tttctaggtg ttcttgccctc ttcttctcat gaaacctgca ttggcagtga	93720
gtctacagaa gaagaggaag agaattctgc tttgttaciaa ttcaggactc tgggcactag	93780
aagattccct atctctcctc caagggaata agttgtttgt ctctaaccct ccttgagaaa	93840
caatgagtct ttgcctgcac tcctaaatgt aggatgattt cctgcccaaa ttttcaaaag	93900
attaagcctt ttgccttggg atgagcaatg gtctagggaa atgcgcaagg gtcttgtgtc	93960
ggcccctgac tgaccaccag tcacctcta cagcctgcac caaggaatgc attgcattct	94020
ggctctctgc cctgtggttc tcatgaaaac cagcagagat tcatatgatg gagctgcaca	94080

ES 2 819 213 T3

tgaatgtaat ttccaatgtc cagcattctc ctctgttctt tatctttaga tttaaaaata	94140
atgtttctat gaacttatta aaattctaga atactatgaa tctactgggt cttttcacat	94200
ccttttgcta ctagtagaaa aaagaatagt aataattttc agaggctact gtccagtatg	94260
tgacataaat tgtctcccat gtttctctgc tcatgcaatt actgagtatg atttatttta	94320
ttttaatttc agcaccacct gagaaaagcc ctgtggtcca ggattgctac catggtgatg	94380
gacggagtta tcgaggcata tcctccacca ctgtcacagg aaggacctgt caatcttgg	94440
catctatgat accacactgg catcagagga cccagaaaa ctacccaaat gcgtatgtat	94500
ttgattaaaa ccataagagg agcaacagcc aactcaaata ttggttagaa gacccatgct	94560
ttaagctcac ttcctaggga caaatttctc ttagactcac attttgcaa aatgtctcag	94620
gaccttgct tttgagcaaa gagtctaaga gaagagaaat tttaggcctg ctatttttcc	94680
taatagtttt atggaaggag tagaatatac ggaagtggcg aagtcataat aatgtaaagc	94740
tcagaagata aatgaccaa gcttaaacac agcaccattc cacaatgcc actaaaaatc	94800
aatgtcatct ttcactcgtg caattctgtc attctaaatt tcaattcccg aaggtttgtt	94860
tgccattttt gtcatgggta ataagtaaaa aaaaaaaaa taagatgtgt atatatatat	94920
atatatatat atatatacac acacacacac acacacaaac atctgaatat ttatatatat	94980
gtctgaatat ttatatactt gtgtataaaa cttatattta aatttttgca taaatttata	95040
tatttttaat atttcattaa aaattatatt gtttactat gtatgtctga gtatttttat	95100
atattttaat ataacatttt aaatatttat atataaatat tcaggatatgt aactgaatat	95160
tcattttacac acacaaatat atgtgtgcat gtgtgtatat atatatacac ccatatatat	95220
atatatatat atatatacat atatatatat atatatatat gtatatatat atatatatat	95280
atatatacac acacacacac acacacatac atacaggtat aaacacactg ggctgaagc	95340
accagtggtc tgaaaggaca tgtgttgcca ggacttgaag agcaaaagca ggaaggcgga	95400
tgagagtcag gaggtacaca aacgctgaaa agtaaaatgg acaagtacat ggacaaaaag	95460
caggтатаag cataacagcc ttttggaagt aaatgactat aaaatatatg aaaatactgt	95520
tttcacaagt tgcacaacag atagtagtgt attgagataa tttagaacag aaaacaaatg	95580
tgatcaaccc cataagtgtg ctgtatttca tcatggattg aaggaaaaag agatggagcc	95640
caagaagacc acagcagtct tgatgaactg agagacacca gagtttgga ttacaaaggc	95700
agctgggatt ttctacactt ggtaataatg agaaagaatt tgtggagata aagagctaca	95760
gtcatgtacc tagaagtcac ctcatgttaa tataaatctg catatgcaca gggagtgatt	95820
ccacaatgaa agtaggacaa agaacagcta ctggggaaag aataactaca agggaacaat	95880
gagttcaatg gagatggcag agctcacaaa gcaactgggg atatttgagt tcttaccagc	95940
tagaaaagag acctcattgc aaatcttggg cattcagtag agacccaga aaagccactc	96000

ES 2 819 213 T3

tttgaaaca gagttgatgt attttaagag caaaatctac tccacaaaaa tcctagcaaa	96060
attgaaaagc aagtcagaaa gaccaaaatc ctctcaacat aaattagttg cccatcagaa	96120
gaaagcttaa cctcttcata ggtaaaacaat aaaatcaaat tgctcagtta tctggcatcc	96180
acaatatgtg acataaattt aaaaattttac tagacataca agaagcattt agtgtgatcc	96240
ataaccagga gaaaaatcat tcaatacaaa tagaccaga aatgacagaa atgatagaat	96300
tagcaaaaac atttaaaata tacatatgat cttttgatct tgtgatcaga tatcacaaga	96360
gaagaaagag atacttgaac agaaaaaatg cctgaagcaa tgatggctga aaactttcca	96420
aatatgaaga aaaaaagct cacagattca agaaaactaa tcaatcagaa atatgatttt	96480
gaaaagtaaa aatgtatgat ttactttggc aaatcttctt ggttaaattg tctaaaatca	96540
aagaaagcta ggaaaatttt ataagccaga ggaaaaaga ttgtttatat aaaggaacag	96600
ttacacaaat gactgatgcc ttctcatcag aaacaatgaa agtcagaaac aataaagtaa	96660
catctttaaa gtaatagaag aaaaacccaa gaggtgaggg atcgtggcag acaggaggca	96720
ggactagatt gcagctctgg acagagcagc atgcagaggc tcatattgtg aatttttagcc	96780
ccatattgac tgcaagaaca gaccagcaat cctgagagga cccacagacc gtgtgaagga	96840
agcagactgc tcctgcagga taaggagagc accccaaata ctgtgagttc cccaactgca	96900
gaagtggaaa agggaggcct tactccctca aacacacccc acaactggag aagctgaaag	96960
tctgtttgca ggagaagttc ccaactttac ctgggcctca gtaaatttag agagctgagc	97020
caagcaaat ataggggtag aggaagcagc agagaagacc tcagagcttg ctggatcccc	97080
aagcagctca ttctgcctg gcaccacaga gatccatcag aagtgtggcc aaaggaacag	97140
agggtaaaaac tccacatgga ggactgctct acctgaactt tctaacaatt tgaacagggg	97200
gagaagcctc ctggccagaa cttgggggag ggcattgaatc tggtttgag acttcacagg	97260
tgggggaagg actaaagccc ttttctttca cagctgggag gtggaaagcc tcaggcaagt	97320
tttcaagcct gactttcccc ccacctgga acagacttg agctgttgcg gggttggggg	97380
catggtggga gtaagaccag cccttcagtt tgcattgggtg ctgggtgagg cctgtgactg	97440
acagcttccc tccacttccc cgacaactca gatgactcag cagaggcagc cataatcctc	97500
ctaggtacac aactccagt acctgggaac ttcaccccca caccatacag aagcttcagt	97560
aagacgtgcc caaggaaagt ctgagctcag acacgcctag tcccaccccc aactgatggt	97620
ccttccctac ccacctggt agcagaagac aaagagcata taatctttgg agttctaggg	97680
cccaccacc tctagtccct ctccacacta gtatagctga tgcaggaggc caaccagcac	97740
aaaaatagag cattaaacca ccaaagctag gaaccctat ggagtccatt gcaccctcct	97800
ccacctccac cagaacaggc actggtatcc acagctgaga gaccataga tggttcacat	97860

ES 2 819 213 T3

cacaggactc	tgtacagaca	gtccccagta	ccagcccaga	gctgggtaga	cttgctaggt	97920
ggcaagaccc	agaagacagg	caataatcac	tgcagttcag	ctcacaggaa	gccacatcca	97980
taggaaaaga	gggagagtac	tacatcaagg	gaacacccca	tgggataaaa	acatctgaac	98040
aacagccttc	agccctacct	tccctctgac	acagtctacc	caaatgagaa	ggaaccagaa	98100
aaccaaccct	ggtaatatga	caaaacaagg	ctcatcacac	tcccagttca	ccagcaatgg	98160
atccaaacca	agaagaaatc	cctgatttac	ctgaaagaga	attcaggagg	ttagttatta	98220
agctaatacag	ggagggacca	gagaaaggca	aagcccaatg	caaggaaatc	caaaaaaaaa	98280
aaggtataag	aagtaaaagg	tgaaatattc	aacaaaatag	atagcttaat	aaaaaaacaa	98340
taaaaaatc	agtagacttt	ggacacacct	ttggaaatgt	gacatgctct	ggaaagtctc	98400
agcaatagaa	ctgaacaagt	agaaaaata	aattcagagc	tcaaagacaa	ggacttcaaa	98460
ttaacccaat	ccaacaaaga	caaagaataa	aggataagaa	aatatgaaca	aagccttcaa	98520
gatgtctggg	attatgttaa	atgaccaa	ataagaataa	tcgtggctcc	tgaggaaaaa	98580
gacaatacta	aaagcttggg	aaacatat	gggggaataa	ctggggaaaa	cttacctggc	98640
cttgctggac	acctagacat	gcaaatacaa	gaaacacaaa	gaacatgtaa	atacaagcag	98700
cacaaagaac	acctgggaaa	ttcatcacia	aaagatctta	gcctaggcac	attctcatca	98760
ggttatgcaa	agttaagacg	aaggcaagaa	tcttaagagc	tgtgagacag	aagcaccagg	98820
taatgtataa	aggaaaccct	atcagattaa	cagccagttt	ttcagcagga	actgtacaag	98880
ctataaagga	ttggagccct	atcatagcct	cctcaaacia	aacaattatc	agtcaagaat	98940
tttgtatcca	gcgaaagtaa	gcatcatata	tgaaggaaag	atacagtcgt	ttttggacaa	99000
acaaaatgcta	agagaattca	ccattaccaa	gtcaccacta	gaagaactgc	taaaaggagc	99060
tctaaatctt	gaaacaaatc	ctagaaacac	atgaaaacag	aatctcttta	aagcataaat	99120
cacacaggac	ctataaaaca	aaagtacaag	ttaaaaaaca	aaaacaaaaa	acaaaaccaa	99180
agtacggagg	caataaagaa	tatgatgaat	gcagtggcac	ctcacatttc	aatgctaaaa	99240
ttgaatctaa	atggcctaaa	tgctccactt	aaaggataca	aaaagagttg	gtggctggca	99300
agatggctga	ataggaacag	ctccagctctg	ccgctccccg	tgagatcaac	acatagggtg	99360
ggtcatcttc	gcatttccaa	ccaaggtacc	cggctcatct	cattgggact	ggttagacag	99420
tgggtgcagc	ccacagaggg	tgacctgaag	cagggtgggg	tgtcacctca	cctgggaagt	99480
ggaaggggtc	agggaaactcc	ctcccctagc	caaaggaagc	cgtgagggac	tgtgccgtga	99540
agaccagtgc	attctggcac	aaatactatg	cttttccac	ggtctttgca	acctgaagac	99600
caggagattc	ccttgggtgc	ctacaccacc	agggccctgg	atttcaagcc	caaaactggg	99660
ctggcatttg	ggcagacact	aagctagctg	caggagtttt	ttttcatacc	ccagtgggcc	99720
ctggaatgcc	agcaagacag	aaccattcac	ccccgtgaag	aaagggctga	agccaggagg	99780

ES 2 819 213 T3

ctaagtggtc	tttctcagtg	gatccccccc	ccatggagcc	cagcaagcta	agctccactg	99840
gcttgaaatt	cttgctgcc	gcacagcagt	ctgaagttga	cctgggacgc	tcaagcttgg	99900
tgggaggagg	ggtatccaca	aatactgggg	cttgagtagg	aggttttccc	ctcacagtgt	99960
aagcaaaacc	gctaggaagt	ttgaactggg	caggggtgcac	tgcagcttgg	caaagccatt	100020
gtagcaagag	tgctctctta	gattcctcct	ctctgggcag	ggcatctctg	aaagaaaggc	100080
agcagcccca	gtcagaagct	tatagataaa	actcccatct	ccctgggaca	gagcaactgg	100140
aggaaggggt	ggctgtgagt	gcagctccag	cagacttagt	ttcctgcctg	ccagctctga	100200
aaagagcacc	agatccccc	acacagcact	agagctctga	taagggacag	actgcctcct	100260
caagtgggtc	ctggtttcag	aagataataa	gaaactcctc	tgagctaaag	gagcatgttc	100320
taacacaatg	caaggaagct	aagaaccttg	aaaaaggtca	gaggaattgc	taactacagt	100380
aagcagttta	gagaagaaca	taaatgacct	tagggagctg	aaaaacacag	cacgagaact	100440
tcattgacaca	tacacaagta	tcaatagcaa	aatcgatcaa	gtggaagaaa	ggatatcaga	100500
gattgaaaat	caacttaatg	aagtaaagcg	tgaaaacaag	attaaggaat	aaagaatgaa	100560
aaggaatgaa	caaactcctc	aagtatggga	ctatgtgaaa	agattgaacc	tacgtttgat	100620
tggtgtacct	gaaagtgatg	ggagaatgga	accaagtggg	aaaacactct	tcaggatatt	100680
atccaggaga	acttccccaa	cctagcaaga	caggccaaca	ttcaaattaa	ggaaatacag	100740
agaataccac	attcaaattc	aggaataaca	gagaacacca	caaagatact	cctcaagaag	100800
agcaacctga	agacacataa	tcgtcagatt	caccaaggtt	gaaatgaagg	aaaaaaatgt	100860
tgagggcagc	cagagagaaa	gtttgggtta	cccacaaagg	gaaccccatc	agactaacag	100920
tggatcttcc	tgcagaaact	ctacaagcca	gaagagagtg	ggaggccaat	attcaacatt	100980
cttttttact	attattatac	tttaagttct	agggtagatg	tgcacaaggt	gcaggtttgt	101040
tacatatgta	tacatgtgcc	atgttggtgt	gctgcacca	ttaactcttc	atttacatta	101100
ggtatatctc	ctaatactat	ccctccccac	tcccccatc	ccatgacagg	ccccggtgtg	101160
tgatgttccc	cactctgtgt	ccatgtactc	tcattgttca	attcccacct	atgagtgaga	101220
acattcgggtg	tttggaatttc	tgctcctgtg	atagtttgct	gagaatgatg	gtttccagct	101280
tcattccacat	ccctacaaaag	gacatgaagt	catccttctt	tatggctgca	tagtattcca	101340
tgggtgtatat	gtgccacatt	ttcttaatcc	agtctaccat	tgatggacgt	ttgtgttggt	101400
tccaagtctt	tgctattgtg	aatagtgccg	caataaacat	atgtgtgcat	gtgtctttat	101460
agcagcatga	tttataatcc	tttagatata	tatccagtaa	ttgtatggct	gtgtcaaatg	101520
gtattttctag	ttctaaatcc	ttgaggaatc	accgactgtg	cttcacacat	ggttgaacta	101580
gtttacagtc	ccaccaccag	tgtaaaaatg	ttcctatttc	tccacatcct	ctctagcatc	101640

ES 2 819 213 T3

tggtgtttcc	tgacttttta	atgatcacca	ttctaactgg	tatgagatgg	tatctcattg	101700
tggttttgat	ttgcatttct	ctgatggcca	gtgatggtga	gcactttttc	atgtgtctct	101760
tgactgcata	aaagttttct	tttgagaatt	gtctgttaat	atcctttgcc	aactttttga	101820
tggtgtgtgt	tgattttttt	tcttgtaaat	ttgtttatgt	tctttgtaga	ttctggatat	101880
tagccctttg	tcagatgggt	agattgtaaa	aattttctcc	cattctgtag	cttgcctggt	101940
cattctgagg	gtagtttctt	ttgctgtgca	gaagctcttt	agtttaatta	gatcccattg	102000
gtcaattttg	gcttttggtg	ctattgcttt	tggtgattta	gtcatgaagt	ccttgcccat	102060
gcctatgtcc	tgaatggtat	tgcttagggt	ttcttctagg	gtttatatgg	ttttaggctc	102120
aacatttaag	tctttaatcc	atcttgaatt	aatttttata	taagggtgaa	ggaagggatc	102180
cagtttcagc	tttctacata	tggctaggca	gttttcccag	caccatgtat	taaataggga	102240
aacctttccc	tatttcttgt	ttttgtcagg	tttgtcatag	atcagatggg	tgtagatgtg	102300
tggtattatt	tctgagggct	ctgttctggt	ccattggtct	atatctctgt	tttggtacca	102360
gtaccatgct	gttttggtta	ctgtagcctt	gtaatgtagt	ttgaagtcag	gcagagtgat	102420
gcctccagct	ttgctttttt	ggcttaggat	tgtcttggca	atgcatgctc	ttttttgttc	102480
catatgaact	ttaaagtagt	tttttccaat	tctgtgaaga	aagtcattgg	tagcttgatg	102540
gggatggcat	tgaatctata	aattacotta	ggcagtatgg	ccattttcac	aatattgatt	102600
cttcttatcc	atgagcatgg	aatgttcttc	catttgtttg	tgtcctcttt	tatttcatta	102660
agcagtgggt	tgtagtcttc	cttgaagagg	tccttcccat	cccttgtaag	ttggattcct	102720
aggatattta	ttctctttga	agcaattgtg	aatgggagtt	catccatgtc	cctacaaagg	102780
acatgaagtc	atgtatggga	atgcttgtga	tttttgacac	ttgattttgt	atcttgagac	102840
tttgcgtgaag	ttgcttatca	gcttaaggag	attttggtct	gagaagatgg	ggttttctaa	102900
atatacaatc	atgtcatctg	caaacaggga	caatttaact	tcctcttttc	ctaaactgaat	102960
accctttatt	tccttctcct	gcctaattgc	cctggccaga	acttccaaca	ctatgttgaa	103020
taggagtggg	gagagagggc	atccctgtct	tgtgccagtt	ttcaaaggga	atgcttccag	103080
tttttgccca	ttcagtatga	tattggctat	gggtttgtca	taaatagctc	ttattatttt	103140
gagatatgtc	ccatcaatac	atagtttatt	gagagttagc	catggagagc	tgttgaattt	103200
tgtcaaaggc	ctttctgca	tctattgaga	taatcatgtg	gtttttgtct	ttggttctgt	103260
ttatatgatg	gattacattt	attgatttgc	atatgttgaa	ccagccttgc	atcccaggga	103320
taaagccaac	ttgatcatgg	tggataagct	ttttgatgtg	ctgctggatt	cggtttgccca	103380
gtatttttatt	gaggattttt	gcatcaatgt	tcatcatgga	tgttggtcta	aaattctcat	103440
ttttgttgtg	tctctgccag	gatttgggtat	caggatgatg	ctggcctcat	aaaatgagtt	103500
agggaggatt	ccctcttttt	ctatgattgg	aatagtttca	gaagaattgg	taccagctcc	103560

ES 2 819 213 T3

tctttgtatc tgtggtagaa ttcggtatg aatctctcct ggactttttt tggttggtag	103620
gctcttaatt attgcctcaa tttcagagcc tgttattggt ctattcaagg attcaatttc	103680
tttctggttt agtcttggtg ggggtgatgt gtccaggaat ttttccattt cttctagatt	103740
ttctagttta ttgacacaga ggtgtttata atattctctg atggtagttt gtatttctgt	103800
gggattggta gtgatatccc ctttatcatt ttttattgca tctatttgat tcttctctct	103860
tttcttcttt attagtcttg ctagtggctc atcaattttg ttgatctttt caaaaaacca	103920
gctcctggat tcattgatgt tttgaagggt tttttgtgtc tctatctcct tcagttctgc	103980
tctggcttta gttatttctt gcctctctgt agctttttta tgtgtttgct cttgcttctc	104040
tagttctttt aatggtgatg ttaggggtgc aatttttagat ctttcctgct ttctcttggtg	104100
ggcatttagt gctgtaaacc tccccctaca cactgcttta aatgtgtccc agagattctg	104160
gtatgttggt tctttgttgt cattggtttc aaagaatata tttatttctg ccttcatttc	104220
gttacatacc cagtagtcac tcaggtgcag gttgttcagt ttccatatag ttgagcagtt	104280
tttaatgagt ttcttaatcc tgagtcctag tttgattgca ctgtggctctg agagacagtt	104340
tgttataatt tctgttcttt tacatttgct gaggaatgcc tcacttccaa ctatctggtc	104400
aatttcagaa taagtgcgat gtgggtgctga gaagaatgta tattctggtg atttgggggtg	104460
gagagtctct tagatgtcta ttaggtctgc ttgggtgcaga gctgagttca attcctggat	104520
atccatgtta actttctgtc tcattgatct gtctaagtgt gacagtgggg tgttaaagtc	104580
tcccattatt attgtgtggg agtctaagtc tctttgtagg tctctaagga cttgctttat	104640
gaatctaggt gctcctgtat tgggtgcata tatatttagg atagttagct cttcttggtta	104700
aattgggtccc tttaccatta tgtaaatggc ttctttgtct cttttgatct ttgttagttt	104760
aaagtctggt ttatcagaga ctaggattgc aaccctgct ttttttggtg ttttccattt	104820
gcttggtaga tcttcctcca tccctttatt ttgagcctat gtgtgtctct gcacgtgaga	104880
tgtgtcttca gaatacagca cactgatgga tcttgactct ttatccaatt ttccagtctg	104940
tgtcttttaa ttggagcatt tagcccatth acatttaagg ttaatattht tatgtgtgaa	105000
tttgatcctg tcatcatgat gttcgtggt tattttgtct attagttgat gcagtttctt	105060
cctagcatcg atgggtttta caatttggca tgtttgtgca gtggctgata ccgattgttt	105120
ctttccatgt ttagtgcttc cttcaggagc tcttgtaagg caggcctggg ggtgacaaa	105180
tctctcagca ttgcttgctc tgtaaaggat tttatttctc cttcacttat gaagcttagt	105240
ttggctggat atgatattct cagttgaaaa ttcttttctt taagaatgtt gaatattggc	105300
tgccactctc ttctggcttg tagagtttct gctgagagat ctgctgttag tctgatgggc	105360
ttccctttgt gggtaaccgc acctttctgg tgaatctgac aattatgtgt cttggagtta	105420

ES 2 819 213 T3

ctcttctcga ggagtatattt tgtggcattc tctgtatttc ctgaatttga atgttggcct	105480
gcctttgtag gttggggaag ttctcctgga taatatcctg aagagtgttt tccaacttgg	105540
ttccattctc ctcgctcactt tcaggtacac caagcagatg tagatttggg cttttcacat	105600
agtcccatat ttattggagg ctttgttcat ttctttttac tccttttttt ctctaaactt	105660
ctcttctcgc ttcatttcat tcatttgatc tttaatcact gatacccttt cttccacttg	105720
attgaatcaa ctactgaaac ttgttcatgt gtcacgtagt tctcgtgcc a tggttttcag	105780
ctccattaga tcatttaagg tcttctctat gctgtttatt ttagtctgcc attcatctaa	105840
actttttcaa ggttttttagc ttctttgcaa tgggttcgaa catccttctt tagctcggag	105900
aaatttgtaa ttacagatcg tctgaagcct tcttctctca actcatcaaa gtcattctct	105960
gtccagcttt gttctgttgc tcgtgaggag ctgcttctt cggaggaga agaggcacc	106020
tgatttttag aattttcagc tgttctgctc tggtttctcc ccattcttgt ggtttatcta	106080
cctttggttc ttgatgatgg tgatgtacag atggggtttt ggtgtggatg tcttttctgt	106140
ttgttagttt tccttctaac agtcaggacc ctgagctgca ggtctgttgg agtttgctgg	106200
aggccactc cagtcctctg ttgcctgggt attaccagtg gaggctgcag aacagcaaat	106260
attacagaac agcaaatggt gctgcctgat tcttctctg gaagcttcat ctgagagggg	106320
caccagctg tatgaggtgt cagttggccc ctactgggag gtgtcccca gttaggctac	106380
tcgggggtca cggaccact tgaggaggca gtctgtccat tctcagatct caaactctct	106440
gctgggagaa ccactactct cttcaaagct gtcagacagg gatgtttaag tctgcagaag	106500
tttctgctgc cttttgttca gctatgccct gccccagag gtggagtcta cagaggcagg	106560
caggtctcct tgagctgtgg tgggctccac ccagtttgag cttcctggtc gctttgttta	106620
cctactcaag tctcagcaat ggcagacgcc cctccccag ctttgctgcc gccttgca	106680
tcggtctcag actactgtgc tagcagttca atctcagact gctgtactag cagtgcagaa	106740
ggctctgtgg gcatgggacc ctctgagcca tgtgcaggat ataatctcct ggtgtgccgt	106800
ttgctaagac cattggaaaa gtgcaatatt aggggtgggag tgtcccatt ttccgggtac	106860
atctgtcatg gcttcccttg gctaggaag ggaattccct gacccttac acttccggg	106920
tgaggcaata tcccgccttg cttcggtca ctctccgtgg gctgcacca ctgtctgaca	106980
agccccggtg agatgaaccc agtacctcag ctggaaatgc agaaaccacc catcttctgc	107040
tttgcctatg ctgggaactg tggactggag ctgttctat tcggccatct tgaaacctcc	107100
cctctctcac gatcacaagg tcccacaata ggccgtctgc aggtgagga gcaagaaaag	107160
ccagtctgaa ttccaaaact gaagaaattg gagtctgatg ttcaagggca ggaaacatcc	107220
agtgcctaaag aaagatgtag aatattcaac attcttaaag aaaataattt tcaacctaga	107280
atttcatatc cagccaaact aagctttata acaaaggaga agtaaaatcc tttaaaaca	107340

ES 2 819 213 T3

agcaaatgct	gaggaatfff	gtcaacacca	ggcctgcctt	acaagaggtc	ctgaagaaaa	107400
cactaaatat	ggaaaggaaa	aaccagtaac	agctactgca	aaaacatacc	aaattgtaaa	107460
caccatcaac	actataaaga	aactgcatca	actaatgggc	aaaatagcca	gctagcatca	107520
taatgacagg	atcaaattca	cacataacaa	tattaacctt	aaatgtaaat	gggctaaatg	107580
ccccaattaa	aagacacaga	ctgggaaatt	gaataaagag	tcaagaccca	ttggtttgct	107640
gtgttcagaa	gacccatctc	agggtgaaaa	gacatacatg	ggctcaaaat	aaagaaatga	107700
aggaatatff	accaagcaaa	tggaagaaa	aaaaaagcag	cggttgcaat	cttagtctff	107760
gatgaaacag	actfftaaacc	atcaaagatc	aaaagagaca	aaggaggggca	ttacctaatg	107820
gtaaaagtat	caatgcaaca	agaagatctg	actgtcctac	ttatatatgc	acccaataca	107880
ggagcaccca	gattaataaa	gcaagttctt	agagacctac	aaagagactt	agacttccac	107940
acaaaaatag	tggggagactt	taacacccca	cagccaatat	tagatcgacg	tgacagaaaa	108000
ttaacaagga	tattcaggac	gtgaattcag	ctctggacca	agctgacctt	atagacatct	108060
acagaactcg	acaccacaaa	tcaacagaat	atacattctt	ctcagcacca	cattgcactt	108120
attctaaaaat	tgaccacata	attggaagta	aaacacttct	cagcaaatgc	cgtagaatgg	108180
aatcataaac	aaacagtctc	tcagacccaa	gtgcaatcaa	actagaactc	aggattaata	108240
aactcactca	aaaccacaca	actatatgga	aactgaacaa	cctgctcctg	aattactact	108300
gggtaataaa	caaaatfaag	gcagaagtag	ataagttctt	agaaacccaa	gagaacaaag	108360
acacaatgtg	ccagaatctc	tggtacacag	ctaaagccat	gttttagaggg	aaatfftatag	108420
cactaaatgc	ccacaggaga	aagcgggaaa	gatctaaaaat	caacacccta	acatcacaaat	108480
tcaaagaacc	agagaagcaa	gagcaaacaa	atacaaaaagc	tagcagaaga	caagaaataa	108540
ctaagatcag	agcagaactg	aaggggataa	agacacgaaa	accctfftaaa	aaatfaataa	108600
atccaagagc	tggtffttffg	aaaagattaa	caaaatacat	agaagcctag	ccagactaat	108660
aaagaagaaa	atagagaaga	atcaaataga	cacaataaag	aataataaag	gggatatcac	108720
caatgatgcc	acagaaatac	aaactaccat	cagagaatac	fftaaacacc	tctatgcaaa	108780
taaaatagaa	aatctaaaaag	aaatggataa	attcctggac	acatacaccc	tcccaagact	108840
aaaccaggaa	gaagtcaaat	ccctgaatag	accaataaca	agffctgaaa	tcgaggcagt	108900
aatfaatagc	ttaccaacca	aaaaaagccc	agaccgagg	gattaacagt	caaatcctaa	108960
cagaggatca	aagaagagct	agtactattc	cttctgaaac	tattccacac	aatagaaaaa	109020
gagggactcc	tgccfaactc	atffttatgag	gccagcatca	ttctgatacc	aaaacctggc	109080
agagacacaa	caagaaaaaga	aaatfftcagg	ccaacatccc	tgatgaacat	caatgtgaaa	109140
atcctcaata	aaatactggc	aaactgaatc	cagcagcaca	tcaaaaagct	tatccaccat	109200

ES 2 819 213 T3

gatcaagttg gcttcatccc tgggatgcaa ggctggttca acatattcaa atcaataaac	109260
ataatccatc acataaacag aaccaatgac aaaaaccgta tgattatcgc aatagacgca	109320
gaaaaggcct ttgataaaat tcaataccca atcatgctaa aaactcttaa taaactaggt	109380
attgatggag catgtctcaa aataataaga gctacttatg acaaatgcat agccaatatc	109440
atactgaatg agcagaagct ggaagcattc cctttgaaaa ccagcacaag acaaggatgc	109500
cctctctcac cactcctatt caacatagta ttggaaattc tgtccagggc aatcaggcaa	109560
gagaaagaaa taaaggattt caagtgggaa gagaggagggt caaattatct ctctttgcag	109620
atgacatgat tgtatatatta gaaaactcta tcatctcagc ccaaatctc cttaagctga	109680
taagcaactt cagcaaagtc tcaggatata aaatcaatgt gcaaaaatca caagcattcc	109740
tatacaccaa taagagacac agagccaaat cctgagttaa ttccattca caattgctac	109800
aaagagaata aaatatacct aggaatccaa cttacaagggt atgtgaagga cctcttcaag	109860
gagaactaca aaccactgct caaggaaata agataggaca caaacaaatg gaaaaacatt	109920
ccatgctaata ggattggaag aatcaatatt gtgaaaattg ccatactgcc caaagtgatt	109980
tatagattca atgttatccc catcaagcta ccattgattt cttcacataa ttagaaaaaa	110040
ctactttcaa tttcatatgg aatagaaaaa gggcctgtat atccaagaca acctaagcaa	110100
aaagaacaaa gctggaggca tcatgctatc tgacttcaaa atatactaca aggctacagt	110160
aacaaaaaca gcatggtatg gtactggtac caaacagat atatagacca atagaacaga	110220
acagaggcct cagaaataac accacacatc tacaactatt ggatctttga caaactggac	110280
aaaaataagc aatggggaaa ggattcccta tttaataaat ggtgttgagg aaactggcta	110340
gccatatgca gaaaactgaa actggatccc ttccctacac cttatacaca aattaactca	110400
agatagatta aagaattaaa tgtaagacct aaaaccataa aaaccctaga agacactttg	110460
ggaggccgag gtggatggat cacgaggcca ggagatcgag accatcttgg ctaacacagt	110520
gaaagcccat ctctactaaa aatacaaaaa attagctggg tgtggtcgtg ggcacctgta	110580
gtcccagcta cttgggaggc tgaggcagga gaatggcatg agctgaggag gttgagcttg	110640
cagcaagcca agattgtgcc actgcactcc agcctgggca acagagtgag actccatcaa	110700
aaaaacaaaa acaaaaacaa aaaatcaaac cctagaagaa aacataggca ataccattca	110760
ggacataggc atggggagaag acttcatgac taaaacagca aaaccaatgg caacaaaagc	110820
caaaatttac aaatcagatc taattaaaaat aaagagcttc tgcacagcaa aaaactctca	110880
tcagagttaa aaagcaacct atggagaaaa attctgtggt ctagccatct gacaaagggc	110940
taatgtttag aatgtacaag caacttaaac aaatgtacaa gaaaaaaaaa acaaccccat	111000
caaaaagtgg gcaaaggata tgaacagaca cttctgacag gaagaccttt atgtggctga	111060
caaacatgaa aaaagctcat catcactgtt aattagagaa atgcaaatcg aaaccacaat	111120

ES 2 819 213 T3

gagataccat ctcatgcccg ttagaatggc gatcattaaa aagtcaggaa acaacagatg 111180
 ctgaagagga tgtgtggaga aagaggaaca catttacact gttggtggga gtgtaaatta 111240
 gttcaacat tggtgaagac agtgcggtga ttctcaagg atctagaacc agaagtacca 111300
 ttgacccag caatcccatt actgggtata taccctaaagg attataaatc attctacaat 111360
 aaagacacat gcacacgtat gtttattgta gcactattca caatagcaaa gacttggaac 111420
 caactgaaat gcccatcaat gatagactgg ataaagaaaa tgtggcacat atacactgtg 111480
 gaatactatg cagccataaa acaggatgag ttcatgtctt ttgcaggggac atggatgaag 111540
 ctggaacca tcattctcag caaactaaca caagaacaga aaaccaaaaca ccatatgttc 111600
 tcactcataa gtgtgagttg aacaatgaga acacatggac acaggaaggg gaacatcaca 111660
 cacaggggcc tgttggggag ttgaggctag gggagggtt ggattaggag aaatacctaa 111720
 tgtagatgat gggttgctgg gtgcagcaaa ccacatgac acgtgtatac ctatgtaaca 111780
 aaccacaca ttctacacat gtatctcaga acttaaagta taataataat aagatacaga 111840
 actgcagaat gaataagaac tcaccaacca tctgctgcct tcaggagact catttaagac 111900
 ataaggactc acataaactt aaagtaaatg ggtggaaata ataataagt gtgtcactga 111960
 tgtggaggta gattataaaa ctcttatcat atgctggtgg aagatcaaaa tgataaaacg 112020
 aattaaaaa tcagtcagat ggtttcttaa aaagttccat caatatgcct ctatcttaca 112080
 aacctgcaat tctattcctg aatctttatc ccaaggaaat gaaaaagtaa gtccacaaag 112140
 agttctatat gaatatttat aggagcttta tttattataa ttcaaactgt aaaaataatt 112200
 tcaatgttca tcaataacaa aatgaaaaaa taatttgcaa cctactggta cacttgaata 112260
 ctattcagca ctgagtatct taaatagcat ggatggagct caaaaatata ctcaggaaag 112320
 aagccatgta tattctgtat gagttcattt acatgagatc atttacattt cctccaaaag 112380
 aggaaaaact aatttctgtt gaaagaaacc aatgtatttg cctctggcag tggttaagggg 112440
 gtagcacaga ttaattgggt agggactcaa gagagtttct ggggtcacag aaatgttccg 112500
 tgtggtgatg ggagtttggg ctccacaggt ataggtgttg atccaaaatc atcaaaaaaa 112560
 caacattgca gatctgtgca tctcactctg tgggaaagta tatctcaact gtaaaaaggg 112620
 cagaaattgc ttttaaacgc tcagcctttt agcacatcca gttgcttgga gaaccagctt 112680
 actcaaatgg ggtctaggc tggagactag gtcacaggca tagagtctct aaactttccc 112740
 atggcacata atacgtttca ggttttctca gagagctgca ggtagtaat ctgaggattc 112800
 tgacaagttg ggtcaacgtt cctaggaggc atgaatggga gtgcattctc taagatccct 112860
 ccacccagc gtccttgctt tctgtgctc ttactccatt gttttctgac tcctctgtag 112920
 ccactcgacc tcttcagatc ccattgtcta ccagccatc gccctttatg acttgggtcc 112980

ES 2 819 213 T3

cactgttctt	tcatctcatc	ctccattccc	tcagtttcgg	agtggctgcc	gctagcagag	113040
gatggactga	gagcaggaga	ggtggtcctg	cccaggaacc	catcctagag	aaatggcatc	113100
ctgtctggga	gctagttttt	tagggcagg	tttataagtc	ttgtaaagcc	agacacactt	113160
gatctacctg	gtatgttatt	tacagtaata	ctattttcat	aattgctttt	cactctaaaa	113220
gtagagcctt	ttagctacac	tgtgagtaaa	taaaggggct	ggcctgggaa	tggatatcatg	113280
ttggatgttg	tttcttccct	gaagtaatat	atatcagtta	caattttacat	gttactgcag	113340
agtcctagag	agagacacag	agaatgagac	agataccaat	acattttttat	gtgcattaaa	113400
aaaatctaag	gccaggcgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcactttg	ggaggccgag	113460
gtgggtggat	cacgaggtca	ggagattgag	accatcctgg	ctaacacggt	gaaaccctgt	113520
ctctactaaa	aatacaaaaa	attagccagg	cgtgggtggc	ggcgcctgta	gtcccagcta	113580
ctcaggagac	tgaggcagga	gaatggcttg	aaccaggag	gcagaccttg	cagtgcgctg	113640
agattgcgcc	actgcactcc	agtctggg	acagagcgag	actccgtcac	aaaaaaaa	113700
aaaaatctaa	aatgcactct	tcaaaatcta	tgtcattttat	tctggaggaa	tgcagttggc	113760
agaaggagga	agatattccg	aatttttctt	gtatacat	atgtatgac	tcagtttttt	113820
tatggatcat	agaccaat	tgatatttta	aaataaaaat	tataatctat	cttggaaatt	113880
tacatggttc	tttagaactt	gaggaccgtt	tttgcttttc	ggaatattat	tgtacctaaa	113940
atgggaatat	tacaacgtca	ctttttaaca	ctttgttata	acaaagtta	gacagcgctg	114000
ggtgcccctg	aattttttcc	cgcctcttgt	gacctgtgtt	gttttggaat	ttgcagtggc	114060
ctgaccgaga	actactgcag	gaatccagat	tctgggaaac	aaccctggtg	ttacacaacc	114120
gatccgtgtg	tgaggtggga	gtactgcaat	ctgacacaat	gctcagaaac	agaatcaggt	114180
gtcctagaga	ctcccactgt	tgttccagtt	ccaagcatgg	aggctcat	tgaagcaggt	114240
aagaagtctg	tgccagata	tctacacatt	tgaacattgg	gatgaaaaga	gatggaaaat	114300
ctgactgatg	cagaagcctt	ccatgctaca	cagaaacttg	agggtatggc	aggtggaaag	114360
aagcctcagc	actctctctg	gtggagcaat	ttttggcgca	acgtgcgtgg	gcggtgactt	114420
caggaatggt	gcaaaccac	ctgggcactt	gacttaccac	tcactttgtt	atgaaagggg	114480
ttatctcgg	gttccagaca	aaattccaat	tctaacaatca	ggccaaattt	gtgccaaatt	114540
tcacactagt	gagtgtttcc	aggcat	taaaatggac	agtgttcatt	gcaatcttca	114600
gcattgcagt	tgctgaggta	tgtggcgct	gagtttgtca	tcctggggaa	acctaatatg	114660
atgatattta	ttccatctaa	tcctggggct	atttggcagt	aaataccaca	gaatacacta	114720
tttctctggc	ttatttcagt	cttaggtagg	ctctgcacac	ctatgcttgg	aaggcaggaa	114780
tttcttgggt	ttcttgtgcc	ttcttctcat	ggaacgtgca	tctttgggtg	gtgttgagag	114840
gaagggtagt	agacttctgc	tttgttgcaa	tgcaggatgc	tggacaaga	ggattccctg	114900

ES 2 819 213 T3

tctctactgt aagggataaa gatttttagcc tccatccttc tctaagaagc aatgtgtctt	114960
tgcctccaag tactagatgc aggaccatga actgccccgt ccaccagaag ctttaaggctt	115020
tggcttttca ggagcaatca tctagggaaac tgtgcagggt tttcatgtct gtcccctact	115080
gacagccaat caccatacag cctgcataac ctaatccatc atcgtctggt ttcctgcctc	115140
attgttttca tgaacaacca gtagagagcc atacgaaaga gcttgccatc gagtctttgt	115200
tccaattgta agagcactga taggtccttt tcccaccagg ttttgaatat aaaatttcta	115260
agaacttatt aaaatattag aatgttatta atctattgtt tttgcttcag catgtccttc	115320
tgcttgtgag tataactaaag agaacagtca taattctgaa actactgtcc tgtttgtgtc	115380
ataaattgct tcacatgttt ctgcatacta gtagttactc agcttgattt tgtctatttt	115440
cagcaccaac tgagcaaacc cctgtggtcc ggcagtgtca ccatggtaat ggccagagtt	115500
atcgaggcac attctccacc actgtcacag gaaggacatg tcaatcttgg tcatccatga	115560
caccacaccg gcatcagagg accccagaaa actacccaaa tgagtatgtc tttgatgtta	115620
cttgtaagag gagcaacagc caacttaagt tcctcctaga agagccttgc ttcaagctaa	115680
cttgtagga caaatttccc ttagaccagc aagggtgtgc aaaatgtcca gacaactttg	115740
cttttgatca aagagtctga gagaataggt atttttaggt tgctatcttt tctaatagtc	115800
tgatggaagc agaaggctac atggagctga tgaggctttt ttaatataaa gctcaagaga	115860
tcaaatgatc aaatacttag agtgccattc tacaaggctc ataaaagatc aatgcactct	115920
ttcacccatg caattctatc attctaacct cccttctctg aaatgaaggc tttttgccat	115980
ttttgtcatg ggtcacaagt aaataattca catgtatatg agtatatata taaccagggtg	116040
tgtttattca gactagtatg tatatatata catatatatg ttcatataag ttagtattca	116100
tatatatggt catatatata tgttcataca gactagtatt catatatata tacatatata	116160
tatacacaca catatatata tatatatata tgttctaggg aaacatgcaa gggttttatg	116220
tctgtccctg actgatgacc aaatacccta tagcctgcac agctgcaagc tgtatagcca	116280
tacaatttgc aggacacaca cacatacaca cacacacaca cactaacata	116340
taatataata taatataata taatataata taatataata taatataatt aatatatata	116400
aacctgtgtg aacacactgg gttctaagct ccagttttct gaagggatat gggttgccag	116460
gagaggaaga gcaaaagcaa gaatgtagat gagaattagg aagtaaacag atatggagat	116520
taaaatgggc aggtacatgg acaaaaaacc aggtctgaca aaaactggct ttctgccata	116580
aatgactata aaagatatta aaaaacactt tccacatggt ggacaagaga cagtacagga	116640
ctgagataat ttagaaaagg aatgaatga gcgcaactcc gtaactatta tgactttctt	116700
cctggagaac ctctctggac tgaagggcaa ggaattggag ccaaagccaa ccacagcagt	116760

ES 2 819 213 T3

cttgctgaac	tgaggaaaga	gactggagtt	tgggtagct	aagaaaatgt	gtatdddcta	116820
tgctaggtaa	taatgagaaa	gaatttgtgg	tgaaaaggag	ctgaaggaa	atgcatggaa	116880
gtctaataata	aactgcatat	gcacaggag	aaattctaca	aagtgggaca	gagaaccact	116940
actggggaaa	ggacaaattc	agggaaacag	tgagctcaat	ggtgacgcca	gagctcacgt	117000
agcactgggg	gataccgggg	ttctgatcag	cccaggaga	gacacctcat	tgaacatctc	117060
gggcattcag	tagagacccc	agaaaagtca	tacttttagga	gtaggattta	tgccttctta	117120
gaataaagac	taccacagaa	acaccctagt	aaagcttaaa	aaccaagtct	aaaaggaccc	117180
aatgatctc	caagtaaatt	aactgcctga	cagaagaaaa	ctcaaccatc	actggaggta	117240
aataacatga	ttacagtgtc	ctgtaatgtt	gcattcacaa	ggagtgcacat	catttaaaaa	117300
tttatgaggc	agggaaaagc	aattagtgtg	atccataact	aggagaaaaa	ccagtcaata	117360
caaatagacc	aagaaatagt	agaaacgatg	gaattgacaa	agaaattaaa	actgtatata	117420
tgataattgt	gttcaaagat	ttaaagaaaa	catgaacatg	agggaaacaa	atgcagaata	117480
taaaaaaaag	caaatgcgta	aaacaaccaa	atggaaatta	aagaactaca	aaaaagtata	117540
accttaataa	aatactcact	ggatggcctt	aatattagtt	tatacattac	agaagaaaaa	117600
gtgaaccaga	agataactca	atgaaagcca	tacaatctgt	aagacacaca	cacacgcaca	117660
cgcgcgcgcg	cgcacacaca	cacacacaca	gagagagaga	gagagagaaa	gagagagaga	117720
gaaagcgtga	aaaaaataaa	tagaacctta	aggatatcag	tgaaaatagc	aaaagattta	117780
atatatgggt	aaagcaagtc	acagaaggac	gggaaggaga	tattgggaca	gaaaaaata	117840
ctcaaagcaa	tgatggctga	agactttaca	cgtatgaaga	aatgataaa	ctcacagtca	117900
agaagctcaa	tgaatcagaa	atagtatddd	taaaagcaaa	actctatgat	ttacttgggt	117960
acattataga	taaatcgtcc	aacatcaaag	ataacaagga	taatcttata	agccagagga	118020
aaacaatatc	atttacaatg	aggacagta	atgaaagtga	ccgatgcctt	ctccttggaa	118080
acaatggcat	aacatcttta	aagtataaaa	gagaaataaa	aacagatcaa	cctaggacga	118140
catgtccagc	caaaacaaac	aaataaacia	aaaaaccctt	taaaataaac	gtgatgtaaa	118200
tacgtattct	gccacctcca	gaggaaacia	gcaaaaaaac	aaaagaatgt	ttccaaggca	118260
ggcttctgta	ttaaaagatt	ttaaggaaag	ttattcaggt	agaagaaaaa	taataccaga	118320
tgggaacttt	aatccatact	aagtaatgaa	gagccctgga	aatggcaaat	ggcaatgtca	118380
atataaaata	ctcttattda	tctaattddd	aaatgtattd	aaaggacaa	ttgtgatatt	118440
aattaaaata	ataggaatat	attgttgttd	caacgtatgt	agtagtaaaa	ttcataaaaa	118500
cagtagcaca	aataatgcag	atgataactg	gaagtatact	gttaatgagt	tttttgcatt	118560
atccatgaag	ttatataata	ttaatagatg	gttgaatgtg	atagtttaag	gtgggatatt	118620
ataaatccta	ggacaaccaa	aaaaatttaa	actgagagga	atggatagta	agaggaatag	118680

ES 2 819 213 T3

tccttttatg	caaaagaagg	aagaaaaaga	ggaataaaga	atataaaaga	tatggtgtaa	118740
acagaaaata	catagcatta	ttgtagacac	aaactgaact	accttatgag	tatattaaat	118800
ataaaaggat	taagcattac	aaataaaaagg	cagagattgt	aaattgaata	aaaaccacag	118860
ctaagtgtgt	tctttttaga	ataaatactc	tttaagtgt	aagatctact	ttaaacacca	118920
aaatatgaaa	aaggatatat	accatgaaaa	cctgaatcat	aaataagctg	gagtggatgat	118980
taatggatgc	aggcactcct	aaagactaat	aagtgaatgt	ggtcaaattg	aagaaacaaa	119040
agtatatacg	tgctcaatgt	gcaaaaactt	tttctgtata	catgctatga	tcctttggaa	119100
aattaaagtt	ttaaagcaat	atcactgaca	atagtatcaa	aacccaaaaa	tatttagtga	119160
taaatttcac	acactatgct	caaggactat	acaccttgca	ctagaaaaca	atggtgagga	119220
aagaattaaa	agatctaaat	atacaccatg	cttatagatt	aaaagactcc	atatcagttc	119280
tcgtgaaatt	gatcttttga	tgaaaccac	acccaagcac	tattgcaaca	gtcctttttt	119340
ggaaaaaaa	attggaggac	ttatatacct	taatataaag	acttataaaa	gtacaggaat	119400
caagacatgt	ggtattggcc	tggcccttg	gctcatgcct	gttaccocaa	cattttggga	119460
ggctgagtct	ggaggatggc	ttgagcccag	atggtcaaga	ccagccttag	caacagagtg	119520
agaccctctc	tctacaaaa	ataaacaatt	agatcgatgt	gatgacttgc	acatgtagtt	119580
tcagctactc	ggaatgctga	ggtgagagga	ttgcttgact	caggaggtct	agccatgagt	119640
gagcattgat	catgcctctg	cattccagcc	tggatgatgg	aatgagacac	tgtctcaaaa	119700
aaaaaaaaa	aaaaggatat	gtgttattgg	ccaaaaaagt	atgcaaacct	aaaaagggat	119760
ggcccaccac	cagaccacac	tacatatatg	gtaaatggat	tttccgtata	gatggcaaaag	119820
caattcaatg	gagacaaaa	tgttttacaa	aatcattctg	aaccatttgg	atatccatga	119880
tacaaaaaaa	aagcagaact	tgacttttgc	ttttcatctc	aaattatttt	gatattctctt	119940
ccacctaagt	gtcagagcta	aaactgaacc	tgaaatatga	aagttccatg	aaaaaatata	120000
aaatcttcac	aaccttgag	aaggcaaact	tttttgaggc	aggagtctgt	aaacactcac	120060
tataaaataa	aacaaattat	aatgtgggct	ttcatgaaaa	ctcatgctta	ccaaaagtca	120120
ttgttaagaa	aataaatag	caagtaacac	atgagaagaa	aaatgctctc	tgtccatata	120180
tctgacaaat	ggcttgtgtc	cagaatatag	gaacatttct	cccactcact	aaacagagga	120240
caaacaacta	atgggcaaca	gattgaatag	gcatttcttg	gggatagata	gatgtacaca	120300
tagccaataa	gcacctgaaa	aatgtccag	tatctcagcc	atgaaaaata	aagagttata	120360
atcatcatga	gatgtcacca	aacacccaat	ggacatggat	attattaaga	agacaccaca	120420
gtaactgatg	tactgatgt	agagcaagga	tgtgaaactc	tctcatatgc	tggtgaaagt	120480
gcaaaatgat	acaaccactt	ttgaaatcag	tctgatagtt	tctccaaaag	ttcaataaat	120540

ES 2 819 213 T3

gcactttttac cctacaaacc tgcaatcctg tttgtgaata tttacccac agaaatggaa	120600
acataagtcc acgaagacat ctccaagaat attcatagca gctttatfff ttataacccc	120660
aaactgtaga caatttcaat gtcaatcaat aagaaaatga ataaataatt tgtgaactag	120720
tcatacaatg gcatactggt cagcaataaa agggagcatg tttttgatac tctcaaatag	120780
tatggaagat gctcaaaaat attacattaa agaaagatgc cagataacaa aaatgaacat	120840
tatgtatgag tctattgatg taagggtcca gaaaggtaaa actaatttct ggtgaaagaa	120900
accaatatca tttgcctctg gccatgggaa gagagtagca gagattgatt gagcagtaaa	120960
acgaagtttt tttctgggggt gatgtaaatg tcctgtattg tgattgaagt gtgagttaca	121020
caagtgtaca tgttcatcag aagtcacaa actacatcta agatctgtgc atttgactat	121080
acatgaaaat atacctcagt tgaaaataga tcaataacct ccctcatata ctatacttgc	121140
taacacagcc agctgcttgg agaaccagct tgctggaatg gagaatctgg gcttgagact	121200
gggtcacatg tatagagtct ctacagagac aatgttgcct tcccacggta cataatacat	121260
ttcaaggttt ctacagacgc cacatgtcat gaatgtgagg attctgagag gttggagcaa	121320
cattcctggg aggaacgaag gggagcacat tctccaagat cccccaccac cggggtcctc	121380
accggtctgt cttttttttt tttttttctt gacagagtct cgctctgtcg ccaggcagga	121440
gtgtaatggc ccaatctcgg ctgattgcag cctccaactc cagggttcaa gagattctcc	121500
tgcctcagct tcatgagtag ctgggactac agatgtgcgc cactgcgccc agctaatttt	121560
tgtattttta gtagagacgg ggttttgcca tgttgcccaa gatggctctcg ctctgttgac	121620
ctcgtgatcc accgccttg gcttcccaa gtgctgggat tacaggcgtg agccaaagca	121680
cccagcctgt gcctctcact tactcaattg tttttctgaa ccctccatag ctggtggacc	121740
ttttcagatc ccatagtcta gccagccctc tcactttatg ccttgggtcc cactgttcct	121800
tcctctcatc ccccttctgt cagtcccgca gtggctgtgg ccagtagagg atggactgag	121860
agtaggagag gaggttctgc ccaggaaccc atcctagaga aacagcatcc tgctggggac	121920
ctagtcttcc aggtcagctt ttataagtct tttagactca aactcacttg acccacctga	121980
agtggatttg acaataatgc tattttcatg gttgtttttc actgtaaatg cagagccttt	122040
tagctacacg actagtacag agagtaaggg aggctggcct gggaatgata tcatcttggg	122100
tggcatttcc tccttgagaga aatatatggt agttccaact cacatgttac tatacagtcc	122160
tgtagaaaga gatacagaga gttagacagg tatagacgca tttgtatatg cataacaatc	122220
tataagacac acatcaaaat ccgtataccg gttcctctag gggatatgtc ttggcagaag	122280
gtagaaggag ggtattcttg ttcctttctt ttgcacattt atgtatgac tcagttttta	122340
tatggagcat tgataggggt tggctatgtc cccacccaaa atctcatctt gacttgtaat	122400
ctctataatc ctgataatcc ccattgtgtc agggcaggac cagggtggagg taactggatc	122460

ES 2 819 213 T3

atgggggcag tttctcccag gctgtttctca tgacagtgaag agagtctcct gagatctgat	122520
ggttttgtaa gtgtctggca tttcccctac ttgcacttac tctgtcctgc cgcctgtgaa	122580
gaagggtcct gtttctccct tgccttctgc catgactgta aatttccaga ggcctcccca	122640
gcaatgtgga actgtgagtc aattaaaact cttttctttg taacttaccc agtctgtctc	122700
gggtatttcc tcatagcaat gtgagaacgg gctaatacaa gcatatacta cttttgatat	122760
tttaaaataa aaattatcat ctatctttga aaggcatgca caaatgggaa gttgaggaa	122820
atttgtgttg tggcaattgt atgatacctt taatgggaat atttcaaaga cacttgtaa	122880
gactttgtta gaacaaaatg tagagggtgc tggatgtccc tgaatattct tccgcctcct	122940
gtaacttgta ttgctttgga atttccagtg gcctgacaat gaactactgc aggaatccag	123000
atgccgatac aggcccttggt tgtttttacca tggaccccag catcagggtg gagtactgca	123060
acctgacgcy atgctcagac acagaaggga ctgtggctgc tcctccgact gtcattccag	123120
ttccaagcct agggcctcct tctgaacaag gtaagaagtc tgtgtcttac cttgtctagc	123180
acatacctct ctatgtgctt ggacaacggg atgaaaagac atgaaaaacc acactgatgc	123240
agaagccttt agtgctacac gggagctcga gtgttggttg aggttctgcc atgaccaagg	123300
aagtctcagt gccgtccctg ggaaagccag agctgtgatt tttggcaca cttgtgggag	123360
tagtgacttt aggactggcg caaacctcc aggggtgctca acttaaccac tcaccttatt	123420
ctaaaatggg ttattttcagt gtcccagtca aattcctatt ctaacatgct gtcaactgtg	123480
tgattatttc caagccaata agcatttcca gtaatttctt aaaatagtgt tcattgcagt	123540
cttcagcgtt gtggctcctg agggatgtgg cccctgatte tgtcgtccta gagaagcctg	123600
acatgactgc attgattctg tatcgtcctg ggtctatgtg gctgcctggc tgtctgtaat	123660
catctgtttt atttttattt tttctacag actgtatgtt tgggaatggg aaaggatacc	123720
ggggcaagaa ggcaaccact gttactggga cgccatgccca ggaatgggct gccaggagc	123780
cccatagaca cagcacgttc attccaggga caaataaatg ggcagggtctg gaaaaaatg	123840
taagccactt tgatttggac tctttttccc tttgctgaca aatcttttca aacagaagag	123900
gggcagagga aaatactgga aagacttcag gaggctaagc gtaattagcc ttagcatgga	123960
aagtgaagc agcacaggcc agcaaagccc cacgcgtgtg ggggttctca ggcctcttct	124020
cttttgacat ttctttactg tttccattgt tgggtgctgt ttctcgttct tagtgcttgt	124080
cctctaagcc aggggtcccc actccagtac tgggtactgt actggtactg gaactgtaa	124140
ttatctgtgg cctgttagga actgggctgc acagcaggag gtgagcttcg ggggagcaaa	124200
caaagcttca tctgtatttt ctgctgcttc ccatcactct catagctgcc tgagctctgc	124260
cagctgtcag atcagaggca gcattagatt atcatagcac aaaccctatt gtgaactgca	124320

ES 2 819 213 T3

catgtgagga atctagattg catgctcctt atgagaatct aatgcctgat gatctgtcat	124380
gcttccatca cccccagatg ggaccaccta cttgcaggaa aattagctca gggctccac	124440
tgattttacc ttatggtgag atgcacattt atttcattat atattacaat gtaataataa	124500
ttgaaataaa gtgcacgata aatggaaggt acttgagtca tcctttaacc atcgccccct	124560
caccccaggt gcacagaaaa attgcctttt atgaaactgg tctctggtgc caaaaaagtt	124620
ggggaaccac actgctctgg gttctagtag tcagagatgc cctctatgag gcttaagtca	124680
gatttttcta gaaaagattt ggatgggcca tcaggtcacc atgagacttc ccttagcctc	124740
atgcattctc tgtgatgggt tactttgggg cctatgaata gggaagactg agatatagga	124800
aaaaccaaag tgtctgtggt cccccactct cacacccatg taacataaca cttctcacac	124860
cagatatggg gggattttct ctcacacccc aagcgagtct ccagcagata ccagctgggt	124920
gtcctacaat gtaactcggg cctgacactc tatctggaga cagtgtcaga tcccacaagt	124980
taaggctcag tcctacaaga ctgccccact gcagatgcca atcccaagtt gcaggctgtg	125040
acctgtactt ctgcccagct ggataaagat ctgtttttct atatgaccct ccatgggttt	125100
gattactttg ctagagtggc tcacagaact cagggaaaca cgttactttt atttaccat	125160
ttattataaa agatatataa aaggatcctg gtgaacagcc aggtggaaga gatgcacagg	125220
gcaaggcacg tgggaagggg ctcagagcct ctatgccctc tccagtgcac cagtccccag	125280
taccctaagt gttcagcaac ccagaagctc tccaagtcca gtcttgttgg gtttttatgg	125340
aggcttcatt acagaggcac agttgattac atcattggcc atcggtgac ggctcacctt	125400
cgccccctct tccctccctg gaggttgag ggtggggctg aacagttcca accctcaagt	125460
cacatggttg gttcccttg caaccagccc ctggggctat ccaggaaccc accaagagtt	125520
gcttcattgc agctccctc acccaggaaa ctccaaggga tttaggagct ctgtgttaag	125580
aactgggggg cagagaccca atatacattt cttattctat cacaatatca caggaaagcta	125640
aggatgatac tgcctttgtg tgtcttggt gtggatggtg cataatgcat ggaagtaagc	125700
atttctgaat caacagcaaa caggctttat caggtagaag acccctcagc gcccagggga	125760
caaagctcat caatgatgtc ccactgtcct ctgaggctct agctctaaga cctccagtgg	125820
gtcaagctcc tggagaagtg gcacattctc caaagaccct tcagggtcac cacaccctgg	125880
ttaagggtgt ggcctcataa ctccttttga ctatgactga tggcttacag catagaaaga	125940
aataactttt tcaaaaaata taataatgat agaaaggaag aaggaacgct cccttttgtc	126000
ttctaagaat agatgtgaaa tgtgtgtgcc ttagaatatc ttctccctct cctgctccac	126060
gtgagctgga gcttacatgc ctgcttgtt tcagtactgc cgtaaccctg atggtgacat	126120
caatggtccc tgggtctaca caatgaatcc aagaaaactt tttgactact gtgatatccc	126180
tctctgtggt aagttgcctt ctgttttggg aaggaaactg cttccttaat atggatttgg	126240

ES 2 819 213 T3

aaaaaaaaa gcaaaaaaaaa cagaaaatgg cttttgagct gagtgttctt ggggaggaga	126300
tggctgccct ctccaccaga gcctgtttt catcatggcc accttgaacc tgccctacta	126360
ttggcccat ttgttaggaa aacacccgcc cctcccacca cacacacata aataaaataa	126420
atgtcaaatt cccaaagggc aaacttagag gtgatctaata cagcccgga tagtcccacc	126480
gaacccttct ttgtctagcg tgggatgcat gaaaaacaaa tttagagtca ttatgatgaa	126540
aaactgtcct cttctgcagc tgagaagaaa aaaaaatac gagcagcagg aaacagctaa	126600
gcatgtaatg cacattgtaa acctcagatg gccatcctag gaaatcaatg aagggtagt	126660
cagctcttta gcccagatg gcctttctcg taagattact actcatgagt cccattagcg	126720
acattgctta gagactgctt gttaggttcc ttctcattg ctctgagact cttattggga	126780
gtatgaggct tggatcaggg gaagggaat tgacattaga tcttaaatga ttggggtaac	126840
aatccatgg gggaaaaaa gccacttgta cttgttccct attttcttcc tgctgaccaa	126900
tcaactgtc tgtccgagtt acagaacacc acctggact tttcttttgt gtaatttgg	126960
tgcttgtggt tgggtctgcc atgtgaaggg accttgagct gggggaagaa ggttggctc	127020
caagtccact gaagaccagc atcctgagat tgcctgggga ggtggtacag ggcagtgatg	127080
aagatcatgg gagccacact gccatcgtc acatttgggc cactcctggg gagagcaaga	127140
gggaagaagg agaggttagg gtgataggaa agattctact tggccaatat tattataatg	127200
tggcattgtg gtctctggat ttagtgtgag ttgatagctg acttttttct cgagtgggtg	127260
cttttgttct attttgtcgg tgctattgca gaagcatctt ggtggttctc ctacctcaa	127320
gtctcttgat ggggtcagtt ccagttctcc gcttctggcc ccatctagta cagccactg	127380
cctctcactg cctgggctct ctatccttga caggctgcct tgaatttaag ccagctctga	127440
cttacctgcc tcaaacaccc acagtagtgc ctgggactca tgcaccttg actcccatgg	127500
aagggaagtg cagtagcttc ccaggtgcaa ttctgctgtc ctcaccaca ttgaggatgt	127560
atgagaatca ggttcttaga gattggagaa agaaggaaga atgggaacaa gatttcttcc	127620
aatggactgt gaggttcccc acctacttt gatgtaagac aagtgagggt aacccaagc	127680
ctggtgagga gggttcccat cagacacttg gaaatcctga ggactgttct ctgcagaagg	127740
atgtggttgg tgggatattc aggttgact catgattgag aaagttagag cctctggtt	127800
gagaaagagt ttaataacta tttcatttcc accaacacat tcagtacgaa taataaataa	127860
gtaaaaaata atagaaacat tcagttttat tttgaatagt aggagtaggg tataatttct	127920
gtagtactc ttttagtaca atgatgcatg tttactgtat gtaaggcata ctagcagaaa	127980
ttgagctcag cactagaaaa gatgattgca ttccatgcca tgcttctttt ttacaaaaga	128040
cttctataga tagattctca aaacaacca cagcaaatga aaagtattt ggaaaactca	128100

ES 2 819 213 T3

ggttccagat tcaactggagt gtagaatctc tggttggttg gggaggaatt tcctcttgca	128160
gttgttatta ataattatat gaataattat taactatatt aatatttata gttttgaaga	128220
ccttgaaggg ctggagacaa cagagaagca tttttgaaca ccctctgtag cccctgcact	128280
gttgtaggca ttgatgggtg gtaccaaaga tgggacactt tccctacctc cagagacctt	128340
gtgggcttgc tgcagagaga aggcaggag gaggaaaaga agaataagagg cacatgtgtg	128400
taaattaccc ccacagcagt cagttagtca tgggaggctc cccagaagaa ctgtcctgaa	128460
gctggctgag agaaggcaac atttcaacat aggacagtta tccttgctac ataaaatcac	128520
atcacacacat gcacatatgt ccacacacag agactcacat gcaaaagaat cctttgtgcc	128580
tttcagtaaa ctttcatggt tttagaaga acttatattt ccttgaaagg agagtgtcct	128640
ttgttgttta ctaccacttt ttaaacttag aaagaaaaat ctaaagagtg tttatgattt	128700
taccatttaa tttcaccttt gagatgtgaa aaactagtgc ttggaattcg tcctgaatta	128760
aacgacacaa ttgctaactt ggactcaaat gcgacttctt tcccacctt gtgccacagc	128820
atcctcttca tttgattgtg ggaagcctca agtggagccg aagaaatgtc ctggaagcat	128880
tgtagggggg tgtgtggccc acccacattc ctggccctgg caagtcatgc tcagaacaag	128940
gtaagaacag gccagaaaac catctatact gtccttccat gtaagcccca caaaaccctt	129000
ctacatttac acagaaccca cacagctgat gcacaaatac ctgcctctct gttttctgaa	129060
ggaggaaaaa atatagaaaa attaaaaaaa gttatattat tataggttct ctacttgaa	129120
aatagccaaa atacaaatct ttttcttgat ctgggcagtt ccatcaaaat ctgtaggcac	129180
agtgatattg accaagttcc aatacttttg gaaaatattg aagatgctct gagggtttct	129240
atggatatcc attgtctcac tgtcagatga aaagaaaggg aagtttttag aaatgtgaca	129300
ctttgcagtg agggaggaca agagcaaact tacctacagt ctatcacagg cacagatttt	129360
tttttacact tttgtgaatc attgaattca atgccgaggc tattcatcta ttcacaaaca	129420
catgaacaaa ttatgggttg tgatcccat aaatgaagag taatcagtcg gaaccacag	129480
aacctggaca ttttgggtat cgtttcagtg gaacatgcaa ttcgtaagtt cagtttgctt	129540
gggtgtctct taggaagaac acataggaca cagaccatc tgcctgcatg ttttgcttcc	129600
tcctctcctt tctacaccag ggcacctgtg ctcaattgct gttctcctct aaagagactt	129660
ccttctgtaa gtttgtgaaa tgccatgcac aaacctgatc gcacgcatt tcactctgct	129720
gttgagttga tttttcttta ctttatcgtt tgtaacttct tgcctctacag agctttcacc	129780
ttccacatat ttcagattca ttctttccta aactgtgtgg tggctctatgt cctcactgac	129840
tatcaacata ctgccatcat gcacttccta tctctattcc tcttcgttgc aatctggctc	129900
caagtggctc acaccattat tctgatctat caactgccta cacagtccta gaaagtaagt	129960
gagtcaagaa acatcccca aaagtaaact tttcaggtaa gatcagaaga ccctcatgag	130020

ES 2 819 213 T3

tcactgctgc tcaggatcgt atctggctcc ttgaagagt accttgcata gatcttgtca	130080
taaaaaatga aagagacctt gggaaggctc tgggctggtc acttttgtca gaggccaggg	130140
ctgtggggtg aaagccacag ctatagagct tcattctgga gtcacttagc tttgctctcc	130200
tggggacagg ctgtgcctat tcttgccctca ggcattcaaaa aaagtggcac agatgggccc	130260
ttctgaaaaa tctcactact ggagcacagc tcgaagtctc tactatcctg acgttgggag	130320
gtagtccttt gctttgggaa tatgaacatg atcaaaactg agtgaacttg tcttcctggc	130380
tttctgtaca atgaagtaga acaaacctac caatttgacc aaagccttgg catgttttct	130440
ttctagggtt ggaaagcact tctgtggagg caccttaata tccccagagt ggggtgctgac	130500
tgctgctcac tgcttgaaga agtacgttta agggaaaact gacatggggt cttatcttca	130560
agactttttt cctccctctc tctccctac ccttctttct tcccacctc cccttccttc	130620
ctccccacct ctcttccttt tctggaagga acactaggaa ccagggaatg catgcagaat	130680
cctgaggcag aatttccagg gcaattggat gagagaggag ggaagtgttt cttagaggaa	130740
tctgcagagg gaagaccag tgcaagtgat tttttggacc tgtataaacc gcaggacaga	130800
gctgttcact accagaggca tcaatctgta ttgcattgct cttagagcaat atctgaggct	130860
gaataattta taaagaaaag agtttaattg gcacatgttt ctgcaggctt tacaggaagc	130920
aggatgctgt catctcctct gcttctgtgt gggcctaagg aagattaca tcatggtgga	130980
gggcaaagtg ggagcaggca tgtcacatgg ccagagcagg agcaagagac agagagagat	131040
gggggtgggg tgctgcacaa taccaaatga ccagactttg caagaactaa gaggagagc	131100
tcactgatca ccatgaagat gtggcccaag ccattcaaga gggatgcacc tctatgatcc	131160
aaaccctttt cacaggccat agctccatca ctggggacta cagttgaaca cgagatttag	131220
gtggggacaa atatacaaac tatatcacag tctctgatga aacagattga gaacagacct	131280
taactgtcag tttccagcaa attgtgaatt ttgtttcttg ccactcataa gtcactgatt	131340
ctgggtggcc gaggggtgca gagggacagc gccaaagtca tggcacagag gatacctgaa	131400
ggggctggac catatttttc tcttgacatc ctcatctttt ctaggctctc aaggccttca	131460
tcctacaagg tcatcctggg tgcacaccaa gaagtgaacc tcgaatctca tgttcaggaa	131520
atagaagtgt ctaggctgtt cttggagccc acacaagcag atattgcctt gctaaagcta	131580
agcaggctact cgctcacctg tggctctcac cccacgctgg tgaagatatt tgctttatgt	131640
ctgggtttta tgggcatg cactgcatg gcagtgggga ggaactgtct atcacatgaa	131700
aggctcaagg gctttgggga cagcatcaat cttcaacccc agccctgcc catgttagtt	131760
gtgctcttta aaaaggcaga aggattcgtt tcctcacgtg gaaaaagaga taccctgtta	131820
cccgtaaaac ttacttaatg ttcaccagtt catccacatt catgatcagg gaaaggttgt	131880

tattccaggc taactattct ctttcataa taatatgctg gagagaatca aatgagattg	131940
catttcaaag cgcttgaaaa accaccatat cgagccatgc ttagtggtgg cgctctaat	132000
cactgctatt caggaggctg acgaggaaga attgcttgag ccaggactt caaggctgta	132060
ggcagctatg attgtgccac tgcactccag gctgggtgac agatcaagac cctgtctcaa	132120
caaaagaaaa gaaaacaaaa caaatgaaca gaaatattcc acaatgtcaa aaaaaaaaaa	132180
aaccacacaca acatacaatt tacaaatgca aataataata ttattgttgt cttctttgat	132240
tttctctttc ctggtgaaat tttgttttat taagcctgac aaagtgtac ctttgcttac	132300
atcacttaaa gttagtctat ttggacctag gtgacagtac aatcagctaa gaaacagtat	132360
ttgtaggaga ggcaggtttg ggacaggta caaggcatgt ggggtgctcg ctgtgctggt	132420
ggctctggaa ggcagggtgt caatgcagac agggatgagc atggcctggt tgggaaggca	132480
tggggcaggc aggagcctga gctgctctcc tgggcctggt cacaagccca tggcagcttc	132540
tctgggtctg tgaactgagg ggtgatgtcc tggaatcctc tgacactcta ggaaggagag	132600
aagggccttt ctggctcagc ctttataaac agtagctgat ctccctcttg ctcccagggt	132660
tcctccccac catcccagca aatgtgcaaa tacaagatct ctgctcctca tggctcctcag	132720
agagctgggg tgttctgatg gcttgaacaa gtcacttagg aaatgtgggg ttttggaggc	132780
attctctgat aggctgatac gttttgagtt tagagttccc accgcacatc cccacacccc	132840
tagagtctag ggcatttagt gctccatgag ggaacctgta gagtgaggac atctgcatca	132900
caggctgggc cttctagtgt ccagaagcag aaagtgtgtc tgcttcaaag ttggtgctaa	132960
tgatgatttt tggtcagaat acggcatttc tcatctccat tcctttatcc ccttgaactt	133020
actaaagtag aatcaggctc aaaaaccaga gttctaactt ttaagagtc cttgggattct	133080
aaggtatatg aatgtccttg gaaaacaata ccatttagtt catgcaagg tcttatttcc	133140
catcctcttt catttgatgt ctagcatttt actgcattct taccaccacg gtttagtaac	133200
attcacgagg aggaagtgga ggatccagat ggagcaactt gctctgggca cacaaggcat	133260
ttgcaatttt ataccctctt gatgatgtct cagccagaca ttctgccag tcatcaatgc	133320
cctcttcaat taatatgaaa ggacacactt ggcagagat tccaatcgtg cacagaatat	133380
acatgagaag tgtgcctttg tcatccctac tttcaaaggc taaggccacc ctcagtttct	133440
tgcagtcaac tgatgccttt caaatgaaac cttacatctg ttagtccat aggcaaccac	133500
aggcaaagt gagggtgaaa cgctgtgttc tacattgttc tgtgtcagt aagcaaggca	133560
gtgccagctc agagggctct ggggcttcaa ggcagggatg cctggttgta ggtactgcca	133620
cttccagctg ggcagtgaaa cataactgct aatactttcc ttacaggcct gccgtcatca	133680
ctgacaaagt aatgccagct tgtctgccat cccagacta catggtcacc gccaggactg	133740
aatgttacat cactggctgg ggagaaaccc aagggtgagat caattccatt gccacgtaa	133800

ES 2 819 213 T3

caaattgttt ttgaccttca gtgcatgtta caaaatgagc attttggaga tagttgtaca	133860
aattcctacc catgaatgtg gtctaccacac tcctgacttt gcctggacac ctgtctatgt	133920
ctccataatc agtcttcaag ggacttgggc aaggggagcg gtgccatttc cttgagtctc	133980
tctctttttt gttttcagaa tcttttaatt ttttttgtaa tgattgtatg tttcccttac	134040
aacaaaaaca aacaccagta gaggtctttg agtctcttaa tcataatttc agcattcata	134100
ttgcttcccc aggtaagtgg ggttttgacc cagccctcaa gttaagggtg ttagattatt	134160
tttcatgtga aattagacag actgcgtttc taaacatggg gcaaaacagt aacgacaaaa	134220
gttgtaatta aactattctt cttcccaaat acccacatgt ctaatgtgtg tgtgaggggtg	134280
ttaggcaggg gacctgaagc tgggggagag gcagacagtt cccatggccc caagtctagg	134340
atggcatttg gtattggttg atgggtgaga gcaagagagg gaatatTTTT gtgcatgatg	134400
tggtatcagc acctgtacta cattttatgg attccttctt ctctttgcgg tatgccctga	134460
caataattat atccgtcagc cttaccccct tggcagtagg aaaactgaaa ctgtcttaaa	134520
gtctcagctc tacttttctca gaggtgcagg caagggcact gggagtctgg ggccctggaa	134580
aactgttctg actctgccac ttgccagata gacctgaact agacacgtta cctctttgta	134640
ccacttggct ctaatccctt atctgtaaaa ccagcatttt caaatggtgc tttgcacatc	134700
agccttttgc ataagctttg atttgataaa atgttttttg tgtttttaaa aagattaaaa	134760
accacaggtt tagataattt caaagtaggc ttcccttttt ctgtcatttt cctattattt	134820
ttaaaacctc acctccttga ctcttgttgc cctttttctg cactgctgag tctgggagca	134880
ctgaggccag gtaaaaggaa acttggcaaa tgaggggcac ctatgggtgt gggaggctgc	134940
tcctggtgtt tgcataTTTT aaaatttaaa tgctacaaac cactgtgagt taggtattat	135000
tgttcctatt ttaccattga ggaagctggg gctcagagaa ggtggagggt ggtacagaca	135060
aacctgaatt ggaacctggt ctctgccta tgggctgtca ggacttagaa aagtcgtgag	135120
ctctcgctga ttgtttcttc agctgatgtg ggctgcaggg ctgttatggg ggaaataata	135180
agaaagtgca tcaagtgtg agcacatcct aagcactcca tcatggcagc tctactact	135240
aataaagaat agaattatat ctaacatgat tctttcttgc aagtgcaga aaatccaact	135300
caaattggat taagcaaaac aagggaatt cttagtgagc tgcaaagttt tcaggctcac	135360
atgatggccc caaatcccag gtcctcccaa tcatggagta ggcaactatt gggggcacia	135420
aggtgacatt cccatggctg cagatgctgt ggtgctgtgg ctgtaccggg aaagaataag	135480
aaaggccact ctcccaatta tgtgaacaat agtctgccca ctctgagaag tcaaacttgg	135540
gtcacagtcc tgcccctgaa cccatcactg actggctctg acctgcacca attgttccat	135600
gttgagggtg aaggcaagac cccactaata ccataagggt gcaaaagtta gatagatcct	135660

ES 2 819 213 T3

tcaagaggat tatgggaggt agggcaaaaa gctgctgggc agccagaaag caaacagagc	135720
ctctatgata cctcaactga tgaaagcatg aagctaaaat cataaggatc tgggtgtgag	135780
ttctggctct cccatcttcc atgtgacatt gggcagttat ttaatctctt ttagcctccg	135840
ctttctcatc ttacatatga gataattgtg aggattaaga ttacacataa tcatcatcat	135900
caccgtccac cactaccacc atcatcccca tcaacatcat cgccaccact atcatcatc	135960
ttactggcac taccatcacc atcaccacca ttccaccacc atcaccaata tcatcactgt	136020
caacatcatt accaccatca ccatcaccac caccatcatc attactacca ctaccactac	136080
taccaccatc accatcacca ccattccacc accatcacca atatcatcac tctcaacatc	136140
atcaccatca ccatcaccac caccatcatc atcattacta ccactaccac tactaccacc	136200
atcaccatca ccactgtccc actactatca gcatgacatc accatcacca ccaccatcat	136260
cattaccacc gctactacca acatcaccat caccacaatt ctactgccat caccattaac	136320
attaccacca ccatcatcac tatcaccatc accaccatca tcaccactgc cattatcact	136380
gccaccatca tcatctatcct ctatatctcc tcatctgtat tatcattact accaccatca	136440
ctatcaccac catcgtcacc atcataatca ccatcaaacac catctccaat accaccatca	136500
ctgtaaccat catcaccacc accatgatca ctatcaccat catcacaatg atcactgtaa	136560
ccatcattac taccaccacc catcaccact actccaccac catcaccatt atcattacca	136620
tcaccattat caccaccatc atcatcacca gcaccaccat catcaccagc accaccatca	136680
ccatcaccat cattaacacc atcactatca ccattggttt aatcatcacc accatcatca	136740
taaataaaca tcacataacc aggggtgtagc tgggtgttga cccagagcc cactcactgt	136800
ttctctctct ccccccct ccacacattt ctaaccacca tcctgcactg ggtcccagt	136860
ctcctctggt ctcaccaca tgtccactga gaaaaggatt ttcagaacac caactagacc	136920
aggaggagcc acatacataa ctcaggcctg cttatcaact ttctacatgt taataatgac	136980
atcagatcaa tgggtgttct cagcttctca gaaggaggtc aaaattctcc ccctctcccc	137040
ttcatgtgtc cagaccttcc cggatttggg tgtaccaagt gcagagtggg gttgaggcca	137100
aggggctcat ccatgtaagt ctcactctga atcactgggc tgatcccgtg gccctgtctc	137160
cagggcgcca tcagagaggg cttcaatcct caggttacct gtggcccacc ctgccctcag	137220
aggtgccatc tctacattgg ccacgagatg gcagcacata ctcatagact gcattaatct	137280
cccagcaact cctggtgggt tttccctctt atcaggatgt ttgccttgc cagagagcaa	137340
atctgagagc agtgacacct aacttaactt tcagcaaaaat attttgagaa ggtgcccct	137400
ttacacatct gtgcagtcca ggtgatgcat cccatgccca atgctcggta gtcaggagga	137460
gcttcctcca tgcagctctg cggaagagac tcttccacgc tgctcatgta aactccagat	137520
tcggtgtcag ttttctgaca ccgaagacaa tgatctaagt gcagtcaagg gctttgggga	137580

ES 2 819 213 T3

aagcaggaga	gagtgcctca	gttctagcct	gtgccatgct	tgcaaagttt	tgcaaaattc	137640
taatgagagc	tgggcttgca	acattggaaa	cttggattat	ttgtgagagc	actgagaaat	137700
ccctgggcat	gtccatctgg	aaaaacagca	tttcctctgg	cacttttagca	gaggttctgt	137760
ttcaatttgg	cgaaggaaat	taagcagttt	ttcacaaaag	aagaactaca	acgaggagaa	137820
ttgtccctag	tatttcttct	ccctaattgt	caaggaagtg	taaattagaa	aatgaatcag	137880
gacaatttcc	acctactatg	ttagctaata	ttttaaaaaat	tgaatatcac	aagggtgagg	137940
caaagtaatt	gttttccagt	gacattttcc	actgtcacac	ccttttagag	aataatttgg	138000
caatgttact	gtgagataga	aatatgtcta	tataattatg	ggaactgaga	cttcagaaag	138060
taataaggaa	taagaatgaa	atztatgaac	aaacatgtgg	aaggttgga	gcaagagtgg	138120
ggccaacacg	catggggagg	aagcatttgg	gcagcgactc	cgcagaccga	gactcaagct	138180
gagctataca	acctccttac	gcctcagttt	cctcaactga	agaacaggaa	tgacaagtgc	138240
ctgtttcata	ggaccgttgt	gaggattaag	tgagatatac	cacattatga	gcttgtgcct	138300
ggaaagggtg	attcttagta	aatgatgact	attctttttt	attgcaataa	aatttataca	138360
acatagagtt	actattttta	ccatttttgc	aggtaccact	gagtggcatt	cagtacattc	138420
acaatggtgt	gcaaccgtca	ccatatttcc	aggacatttt	tctcatcccc	aaaggaaacc	138480
tcatgcccac	taagcagtca	ctcctcatta	aaatattagt	tatgaagact	gtagcatttt	138540
tttaaaaact	catgatataa	cattgattga	aaaaatcagt	ataggaaatt	gtgcattatg	138600
atgtaatagt	aaaagaagca	tataaaaatc	tgaaaaaagt	atataaaaag	aatagcaatt	138660
gtattttctca	gactctcttt	acattgtaaa	aatcattttg	atagcttcaa	aagaaaagca	138720
aaaagtacac	aaacaacaac	caaccccaaa	gcagcatgac	aaagcccaga	ttgttgaatc	138780
caggctcttg	gaacataaaa	tcttatatga	catttgcact	ttaatgggtc	agagagtcca	138840
gtggcattgg	gagctgcctt	gtgttctgca	gcctcacgga	cagacaggag	gtccagctcc	138900
actgctctgt	tcttctggaa	tttcctctgt	aacaagcttt	ggcctcagta	accatttctt	138960
tcatcttttt	aaacacaggt	acctttggga	ctggccttct	caaggaagcc	cagctccttg	139020
ttattgagaa	tgaagtgtgc	aatcactata	agtatatattg	tgctgagcat	ttggccagag	139080
gcactgacag	ttgccaggta	agaaaagatc	aatagatcaa	agtcttgtgc	tctcccgtct	139140
cagtctcagt	cccttagacg	tcagtcccaa	agtggcaa	tcaggaaggt	tttgtcagtg	139200
gaagacccca	gtctaagtgt	tgctcagaaa	ctcccagat	ctgtccctga	atgcatattc	139260
agatcatcta	aggagacgtc	ttggggcttg	agttccagat	ccatagcaag	ggagccgtaa	139320
gtgccataac	tacctcaggc	cactcacctt	cctgggtgtgt	gctggtcacc	agtgactgaa	139380
gtggtggcct	ttccagtaga	gaggaaggta	gagggtacag	gaccgagaca	aattacacac	139440

ES 2 819 213 T3

acttaacaat gatgtccagg ctagcccagt ctaaaggaaa caccaagtta ggaagcaatg	139500
catgcaggat tcacaaggga ttatTTTTTT tcccaggaaa aaactaagtg atgtggTTTT	139560
gttgaataga ctttgctaag tacttaagca ctgcagatgc ttgagtaata tgctcataag	139620
ttcctttctg atttgaatta ctgggaaaat gtacatatgg ataagagaag gatggcatcc	139680
catattaaaa gggtggcagc ttaaagctca catgaatTTT cccctacctc tgtttagggt	139740
gacagtggag ggcctctggg ttgcttcgag aaggacaaat acattttaca aggagtcact	139800
tcttggggtc ttggctgtgc acgccccaat aagcctgggtg tctatgctcg tgtttcaagg	139860
tttgttactt ggattgaggg aatgatgaga aataattaat tggacgggag acagagtgaa	139920
gcatcaacct acttagaagc tgaaacgtgg gtaaggatTT agcatgctgg aaataataga	139980
cagcaatcaa acgaagacac tgttcccagc taccagctat gccaaacctt ggcatttttg	140040
gtatTTTTgt gtataagctt ttaaggtctg actgacaaat tctgtattaa ggtgtcatag	140100
ctatgacatt tgttaaaaaat aaactctgca cttatTTTga tttgaattaa ttttggTTTT	140160
ggctctcaaa attttcatgc tcttttcacg ccatctatTT ttatTTTTat tttttagact	140220
ttacgtcctg gggtagatgt gcagaatgtg caggtttggt acatagatgt acacgtgcc	140280
tggtagtttg ctgcacccat caacctgtca tctaattcgg tatttctttt agttctatcc	140340
ctcccttagc cctccacccc ttgacaggcc cagggtgtgtg atgttgccct ccctgtgtcc	140400
atgtgttctc attgttcaac tcacacttat gagtgagaac atgccgtgtt tgttttctg	140460
ttcttgtgtt agtttgcctga gaatgatagt ttccagcttc atccatgtcc ctgcaaagga	140520
catgaactca tcctTTTTta tggctgcata gaattccatg gtgtatatgt gccacatttt	140580
atccaatcta acattgatgg gcaattgggt tggttccaac tctttgctat tgtgaatagt	140640
gccacaataa acatacgtgt gcatgtgttt tcatagcaga atgatttata atcctctggg	140700
tatatacca gtaatgggat tgcagggtca aatgggtgtt ctgggtgctag atctttgagg	140760
aatcaccaca ctgtcttcca caatggttga actaatttat gctcccacca acaatatcaa	140820
ggcattccta tttctccaca tcctctccag catctgttgt ttctgactt tttaatgac	140880
gccattctaa ctggcatgag atggatatctc attgtgggtt tgatttgcac ttctctaag	140940
atcagtgatg atgagctttt ctcatatgtt tgttggctgc ataaatgcct tttttggaga	141000
agcatctgtt catatccctt gccactttt tgatgggtgt gttttttctt ggtaaatttg	141060
tttaagttct ttgtagattc tggatattag ccttttgtca gatggataga tggcaaaaat	141120
tttatcctat tatgtagggt gcctgttcac tccgatgata gtttcttttg ctgtgcagaa	141180
gctctttggg ttaattagat ctcatTTgtc tattttggct tttgttacca ttgcttttag	141240
tgtttttagtc atgaagtctt ctcccatgct atgtcctgaa tggatttgcc taagttttct	141300
tccagggttt ttatggtttt aggttttgca tttaagtctt taatccatct tgagttaatt	141360

ES 2 819 213 T3

tttgtataag taatgccctt ctttgtctct tttgatcttt gttggcttaa agtatatattt	141420
atcagagact agaattgcaa tccctgcttt ttttttctt tttgctttcc ttttgcttgg	141480
taaatattct tccatccctt tattttgagc ctatgtatgt ctgcacatga gataggtttc	141540
ctgaatacag cacaccaatg ggtcttgact ctttattcaa tttgccagtc tgtgtctttt	141600
aattgggggc atttagtcca ttacattta aggttaatat tgttatgtgt gaatttgatc	141660
ctgtcattat gatgctagcg ggttattttg cccattagtt gatgcagttt cttcatagtg	141720
tggatggcct ttacaatttg gtagtttttg cagtggctgg taccaattgt tcctttccat	141780
gttttagtgc tcgttcagga gctcttgtga ggcaggcctt gtggtgacaa aatctttcag	141840
catttgcttg tctgtaaagg attttatttc tcctttgctt atgaagctta gtttcgctgg	141900
gtatgaaatt ctgggttgaa aattattttc ttttagaatg ttgaatattg gccccactc	141960
tcttcgggct tgttgggttt ctgcagagag atccactgtt agtctgattg gcttcccttt	142020
ccgggtaacc caacctttct ctctggctgc ccttagaaat ttttccttca tttcaacctt	142080
ggtgaatctg acgattatgt cttgaggtgg ctcttctcga ggagtatctt tgtgggttgc	142140
tctgtatttc ctgaatttga atgttggctc gtcttgctag gttggggaag ctctccttga	142200
taatatcctg aagagtgttt tccaacttgg ttctattctc cccatcactt tcaggtacat	142260
caatcaaag tagatttggc cttttcacat agtcccatat ttcttgagc ctttgtttat	142320
tccttttcat tctttatcct ctattcttgt cttcttgctt tatttcatta agttgatctt	142380
caatctctga tatcctttct tttgcttgat cgatttggct attgatactt gtatatgctt	142440
cacaaagttc ttatgctgtg tttttcagtc agatcaggtc atttatgttc ttctctaaac	142500
tggttattct acttagcaat tcatgtaacc ttttttcaag gttcttagct tctttgcatt	142560
gggttagaac atgctgcttt agctcggagg attttgttat tatacacctt atataatagc	142620
ctgatataac tataagattt ttttgtaagc accatcgtaa ccacaaagca aaaacctaaa	142680
gtagatatac aaaagataaa aaggaatcaa agcataccac tagagaaaat cacttaatca	142740
caaataaaga tacgaagagt ggaataaagg aacgaagggt ctacaaaaca accagaaagc	142800
aattaacaaa atggtgatag cagatcttac ctataaataa ttatcttgaa tggaaatgga	142860
ttaaattttc caataaaaag acatacagtg gccaaataga ttaaaaaata agatccaact	142920
atatgatgcc tataacacac tcacttcacc tgtaaggact caaacagact gaaagtaaag	142980
ggatggaaaa aatattctat gcaaatggaa acaagaagat agaggggtag ttatacagat	143040
tgagtatcac taatccaaac atctgaaatc tgaaatactc caaaattaaa aatgtttaag	143100
tgccaacatg atgttcaaag gaaatgttct tcggagcatt ttggattttt gtgttttaggg	143160
atgcaaaaac agtaaataa taatttgtat tagtccattc tcacactgct ataaagaata	143220

ES 2 819 213 T3

ctacaaagag	actgagtaat	tataaaggaa	agatgtttta	ttaactcaga	gttccacagg	143280
cttaacagga	agcatggcta	aggaggccac	aggaaactta	taatcatggc	ggaagatgaa	143340
ggagaagcag	gcaccttctt	cacaaggtag	caggacggag	tgtgagtgtg	tgaaggagga	143400
actgtcaaac	acttataaaa	ccatcagatc	ttgtgggaac	tcactcactc	tcacaagaac	143460
agcatagggg	aaaccgcccc	catgatccaa	tcccctccca	ctgggctcct	cccttgacac	143520
atggggatca	tgagggttac	aattcacgat	gagatttggg	tgggacacag	ccaaaccata	143580
tcataatgca	aacattgcaa	aaacaattca	aaattcaaaa	catttctggt	ttcaggcatt	143640
ttggataagg	gaaactcaac	tcaacatgag	gtaaagcaga	ctttaagtca	aaaactgtaa	143700
aaagagacga	agaagaatgt	aataataagg	agatcagttc	attacaaata	tatagcaatt	143760
ataaatatat	attaatatat	atacccaaaa	ttgtagtacc	tacatatagt	aactaaaaca	143820
aacattaata	gatctcacag	gagagctaca	ctgtaatata	atcatagtag	cacacttgaa	143880
tagctccact	ttcactaatg	gacagatcat	ccagacagag	aatcaatatg	gaaacacgag	143940
acttaaaacta	cacttttagcc	aagtagacct	aacagaaata	tatagaacat	tccatccaac	144000
agcagtagaa	tacacattat	tctcaagtgc	acagggaata	ttctccagaa	tagatcatat	144060
gttaggtcac	aaaactagtc	aaaaaatgta	agaagattga	aatcatatca	ggtttttttt	144120
ttagatcata	atcgtatgaa	actagaaatc	aataatgggg	gaatattgga	aaatccacaa	144180
atagatagaa	attaatcaat	atgctcctga	acaatcaatg	agtcgaagaa	gatattaaaa	144240
gaggaaattt	taaaaaatca	agacatgagt	tcatgtcctt	tgcagggaca	tgaatgaagc	144300
tggaaaccat	cattctcagc	aaactatcat	aaggacagaa	atccaaacac	cgcagtgtct	144360
cactcatagg	taggaattga	acaatgagaa	cacttggccca	cagggcgggg	aacatcacac	144420
accagggcct	gtcagggggg	gggaagctgg	tgaagggata	gcattaggag	aaatatctaa	144480
tgtaaatgac	gagttgatgg	gtgcagcaaa	ccaacacggc	acatgtatac	ctatgtaaca	144540
aacctgcacg	ttgtgcacat	gtaccccaga	acttaaagta	taataataaa	aaaagaaata	144600
tttggttttg	atttatatgc	caatcagaca	aaatgtgaaa	agccctactg	aaattaagta	144660
tcaccatgaa	agataaattc	tggataattt	tttcaagttt	taacaatgta	gctttaattg	144720
gagaaagcta	tcatttggaa	tgagttaatc	tatctataac	taaaataagt	cacttgcttt	144780
aaaacataat	aaatatgatt	ttgaattgaa	aacaaaaaca	actcaagaca	aaggaaaatg	144840
gacacactaa	cataccaata	atttatagta	tgcagcaaaa	gtggttttta	gagggaagct	144900
tttaccaata	aacacttcca	ttaaaaaaga	agatctcaaa	taagcaacct	aagattacac	144960
ctcaacaaac	tagacaaaga	actaactaac	ccaaaagtta	gtagaaggaa	agaaataata	145020
aagatcacat	cagaaatagt	aaagactaaa	aaactgatac	caaaaagaaa	taaaactact	145080
agttggtttt	caataaaaata	acaaaattga	ccaactttta	gctagattaa	gaaaaacaga	145140

ES 2 819 213 T3

gaataactcaa ataaaaccag aaagaggaga cattacaata gatactacag aagtacaaac	145200
gatcataaga gactactatg aataattaca tgccaacaaa ttggataact tagaagaaat	145260
ggatgaattc ctagagcaaa aaacctacaa agactgactc agaaagaaat agaaaatctg	145320
aacagaccaa taatgtgtac atgattgtat cagtaataac aagtctccca tcaatgaaaa	145380
ggccaggacc taatggcttc actgtgaag cataccaaac attacaaaga ctaatatcaa	145440
ccctcctcaa actcttctta aaaactaaaa agaaggaatg ctttcacatt cattttatga	145500
ggatagcatt aactgatac taaacacaga aaaataatac gctaataaaa gaacattaca	145560
ggcaatatcc ctgataaaca tatgtgcaaa aatccgcaac aaaatactag aaaactgaat	145620
ccagtagcac tttaaaaaga tcattcacca tgatcaagtg cgatttgttt cacgaatgca	145680
agaatagttc aacttacaca aataaataaa tgaaaggatg gatgataaaa atgtgtatct	145740
atatatatat gttttatata cacacacaca cacacacaca cacacacaca cagaggaata	145800
ttattcagcc ttaatgaaga agaaaatcct gcctttgcat caacctggag gacattataa	145860
taagtgaat aagccagaca cagaaaggca aatactgtgt gatctcgctt acatatggaa	145920
tctaagaaag tcaaatcct agaaatagag agtagcttag tgattgccag agccgtggaa	145980
gggggaaatg gagagatgt gatcaaagga tacaactgta tagctttgca agataaatag	146040
gttctggaga tctaattgtc agaattggtga ctagagttaa taatactgta ttgcatactt	146100
gaaatttgct aaaagagttg atcttaagtg tcctcaccat atacacaaaa gtattatgtg	146160
aggtggtgaa tattttaatt agcttatgat aataatttca cagtgtacat ctatattaag	146220
gcattacatt gtacatctta aatatatata atttttattt gtgaagtgta cctcaataaa	146280
actggaaaaa ataattgaaa agtaatgaaa aaaattaaaa gctattatgt gtcaaatgac	146340
attatcaaga aagtgaaga caacctactg atgaagcaaa cctattgaca aaggcctggt	146400
gtccagaata tattaagatc tctaggctgg gagcagtggc tcacacctgt aatcccagca	146460
cttggggagg ccaagggtgg aggatcactt gagcctggga gttcgacact gcagtgagct	146520
atgattgggc cactgccctc caggctgcgt gacagagtga gactgccatc tcttaacca	146580
cttcttattt agaaaaagaa aatatgtagc ttgctgcctg catagtattc ttggggcaaa	146640
tgggaaatga gttaaaaaa aaaaaagaa ctcttacaac tcaacaataa aaagaaaaac	146700
aagaactgta atagacattt tttccaaaa agatatacaa ataggcaata agtacatgaa	146760
atgatggtca acatcattag tcattaagaa aatgccaaata aatcacaat gaaataagac	146820
ttcatatcca ttaaaatgtc tataatttaa aaaatggaaa ataacaagca tttgtgagga	146880
tgtggagaaa ttagaatcct gtatatgtc ggtgggaatg tacagggaaa atggtttggc	146940
cactgtggaa aacaatttga cagttcctta aaatgctaaa catagaatta ccatgtgatc	147000

ES 2 819 213 T3

taacaatttt	actccttaggt	gtatatatac	aagaattgaa	aacaagtgcc	caaacagata	147060
ccttgcatga	gaatgttcat	agcagcactg	ttacaacagc	cacacccaaa	tgtcaatcaa	147120
tagatgaggg	gataaacaaa	ttgtggttta	tacagctaca	aaaaggaatg	aagtactggt	147180
atccgctaca	tggctgaaac	ttgaaagcaa	gggctgggat	ggggtcatgg	aaagtaccag	147240
cttattgggt	actgcattgt	gctttggggg	catgaaaaatg	ttttggaact	ggatggaggt	147300
ggtggttgcc	aatgtgaaca	tactaaatac	aacgcattgt	tcactataag	actgctactt	147360
ttcttatgag	aatttcactt	caattaaaaa	ataccttcca	tgtatccttt	ctaaggatga	147420
tactagaata	tttgcttttg	caaatgagg	aagtaacttt	ttttaaaaag	gaagatgtgg	147480
gatccatgaa	acgggatcaa	atatcagaga	ggaaaggggg	tcttctggat	gacagtccat	147540
ggagatccca	caactgcaca	gcaggccggc	tgtgcaccca	ggccacacca	gagcagagcc	147600
ggtggttccc	gaggagctct	ctggaagaaa	aacgctagat	ggcctgattg	gtttgggggc	147660
atattgaaaa	ggtatataac	tgagaatttg	gagtggaaat	aggaaacaga	cataaaagct	147720
tacagaaaag	aaaataatga	attctaggga	gaaatataaa	aggatactac	aggcctcagt	147780
tacataaaca	ctgaatattt	acttaaccaa	aattacaata	taattacata	attatttttag	147840
gtacatatgg	caaaaggatg	tgtgggtgta	tgtagtatgt	acggtgtgtg	aagtgtatgt	147900
gtgtggtatg	tggacgggat	gtgtatgctg	tgtatgcaa	taaaatcaca	atgaaataag	147960
acttcatatc	cattaaaatg	tctataattt	aaatgtctat	aattttaaaa	atggaaaaca	148020
cttctcatat	ggcaggagca	ggagcaaggg	tgggggaggt	accacacaca	cttaaacac	148080
cagatctcct	gagaactcac	tatcaggaga	acagcacctg	gagaagggtg	taaaccattc	148140
atgagttact	gccctatgag	ccaatcacct	cccatcagac	cccgcctcca	cactaaggat	148200
tacaatttga	cttgaaattt	gggcatgaac	acagatcgaa	accatatcaa	taggtaatga	148260
ctaaaactga	aaaaagaagt	accacagtca	gaaagttatt	tagagagctg	aaggtaaatg	148320
ccaataggat	cagttgaaag	aattggaggt	ggccgggtgc	ggtggctcag	gcctgtaatc	148380
ccagcacttt	gggaggcgga	ggtgggtgga	tcgccctgag	gtcaggagtt	tgagaccagc	148440
ctggccaaca	tgggtgaaacc	cagtctctac	taaaaataca	aaaattagcc	aggcctggtg	148500
gtggacgccg	tagtcccagc	tactcaagag	gctgaggcag	gagaatcgct	tgaaccaggg	148560
aggngaaggt	tgcagtgaac	cgagatcgtg	ccactgcact	ccagcctggg	tgacagagca	148620
aaactccatc	tcaaaaataa	atgaaataaa	gaattggaag	tgtttgcctc	tggagagaag	148680
gaaacgcagt	aattctgtaa	aaacagaact	ttttactttt	tttctttttt	tttttttttt	148740
tgagacagag	tctccttctg	tcaccagggc	tggagtgcag	tgggtgcagtc	ttgggtcacc	148800
gcaacctctg	cctcttgggt	tcaagcaatt	cccgtgcctc	agcctcccaa	gtagctagga	148860
ttacagatat	gggctgctat	atccagctaa	ttttttttta	tttttattag	agatgaagtt	148920

ES 2 819 213 T3

tcaccatggt	ggccaatctg	gtctcaagct	cctggactca	tgatcctcct	gcctcggcct	148980
tccaaattgc	tatgattaca	ggtgtgagcc	accatgcctg	gacagaactt	tttgactctt	149040
taaactatgt	gcatatataa	agctgattta	aaaaaaacca	agtaaaataa	ttttaaaatg	149100
ttccaaaaca	gattggatgg	gtacacactt	catcatgagt	ggttgaggga	gactgggtta	149160
gagatgagga	aattccaggg	actggggaaa	agttaaaatg	acaaactggt	cacaattggt	149220
aactgcaggt	tgtgggaaag	ttggttaagt	gctacagtgt	ttgttccttc	tgtaggtttg	149280
catatattta	acattttctta	aattagcata	ataatgaact	gtgtaatcag	ctgtagagtt	149340
gaggggtgtg	agctggcaca	ggacagctga	gctactgggt	taaaataaat	gacattttaa	149400
aaaatggcta	tttgtagaat	taacagatat	aagacaccct	gatcaaggga	tgataagaaa	149460
ggactccagg	gctctgtctc	agctgtcttg	gcaacacctg	gaagacatgg	gcctctgcaa	149520
ggtctcatac	tttcaggagg	tgttgatgaa	ggatatggac	agatctgaag	ctctgggcac	149580
tgcatggtct	gagaagagaa	gctccggaaa	cgcgggagct	gagtgcagat	gcagaagggc	149640
tgtcatccag	cagaggggta	ggtgacaact	ggcctagcga	gtgaccctta	tcatggctac	149700
atttgttgat	cactttcttt	gtatgaggca	ctgctgtgat	tgcattaaat	ttccacttac	149760
ctaaatccaa	cgttgtgcac	ttgtgaatth	ctactcttac	aaaaaacaca	acggcaacaa	149820
cctcaaacca	gtaatctagt	caaaaaagca	attcccaagg	catgacattc	agattcatca	149880
gcactcacag	agactacagt	gattgctgat	aacgccaact	taatacctgg	ccaacagcat	149940
ggatcctgac	ctccactttt	cttgtgtgtt	tacagaacca	caaaaagggt	cagtgttttc	150000
a						150001

<210> 3

<211> 138001

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

ctctcccaaa	ttgtcaaaga	agtataaatt	agaaaaatgaa	tcaggacaat	ttcaacctgt	60
tagattagct	aataatttaa	aattgaacac	tcatacaagt	gtggtgaagt	gattgttttc	120
tagtgacatt	ttacactgtc	ataaccttct	agaaaataaa	ttggcagtg	tattgggaga	180
cagaaatatg	tctatataat	ttatgggaac	ttaggctcag	aaaatattaa	ggaataagaa	240
tgaactttat	gaacaaagat	gtggagggtt	ggaagcaaga	ggggggccaa	cgcgcacggg	300
gaggaagcat	ttgggcagtg	actccgcaga	cccaggctca	ggttgaacta	gacaacctcc	360
ttacacctca	gtttccttaa	ctgtagagca	ggagtgatgg	aactgcctgt	ttcataggac	420
tgttgtgagg	atgaagttag	atacaccaca	ttataagctt	gtgcctggaa	aggataatgc	480
ttagtaaatg	atgactattc	ttttttattg	caataaaatg	tacacagcgt	aagagttact	540

ES 2 819 213 T3

attttaacca tttttgcagg gtaccaccaa gtggcattta gtacattcac agtgggtgtgc	600
aaccatcatc atatttccag aatattttcc tcatcccaa aggaaacctc atgctcatta	660
atcagtagct ctccctttaa atattagtta tgaagatcat agcactatac aaaactcatt	720
atgtaatggt gagtgaaaa atcagggtgt gaaattttgt gatatgatgt aattagttaa	780
agaagcatatc aaaaagtctg aaaatataaa aacaatagca attgcatttc tcagactcta	840
catttaaaca ttattcttta tggtttttaa agcaaagaaa aaggtaaaga aacaacaacc	900
aaccgcaaag caccatgaca aagctcagat tgttaaacc aggtttttgg aacatagact	960
cttatatgac gtttacactc tccagggttc agagagtctg gcagcattgg gagctgcctt	1020
gtgtttctaca gcctcacgga cagacaggag gtccatcacc actgctctgt tcttctggag	1080
tttccttggt aacatgttgt ggacgtagt accatttctt tcatcttttt aaacacaggt	1140
acctttgggg ctggctttct caaggaagcc cagctccctg tgattgagaa tgaagtgtgc	1200
aatcgctatg agtttctgaa tggaagagtc aaatccactg agctctgtgc tgggcatttg	1260
gctggaggca ttgacagttg caaggaaga aaagatcaag agaccaaagt tagtcttggt	1320
ctctcctgtc tcagtctcag tcccttagac ttgagtcca aagtagcgaa ttcaagtagg	1380
atttaataca tggaagaccc cagtctaagt gttgctcaga aactccctag atctgtcca	1440
aatgtatatt cagatcatcc aaggggactt cttggggctt gagttccaga tcagcagcaa	1500
gggagccata agtgccataa ctacctcaga ccactcaccc tcctgggggtg tcccggtggc	1560
cagggactaa agtggtgatt tttctggtag ggaaggaggt agagggtaca ggacagagac	1620
taactgcaca caatatctga gactggagct cagatattgc tgatgatcag agttggcgtg	1680
tctccccaat tgatttaca ctggggcttg gatactgttt taaacgggag gagcctccta	1740
accatcttga cacaaccact gacgtgacta cactagagat agactcttcc cacttaattc	1800
taccactctt gctttacttc atgagaacga aaatgtaaga ttgcaccatg aattcatttg	1860
cggaaagatt gatactatgc ttttatttta ttttatttta ttttatttta ttttatttta	1920
ttttattgag actctcaccc cgggtgaagt gcactgacgt gattttggct cactgcaact	1980
tccacctcct gggttcaagt gaatactcca gcctccctag tagctgggat tacagggtgcc	2040
caccaccacg cctggctaatt ttttgtattt ttagtagaga tggggtttca ccacattggc	2100
ctggctggtc tcaaactcct gacctgtga tccacctgtc ttggcctccc aaagtgtgtg	2160
gattacagag ttgagccacc gcactcgacc ctatgtttta tttttaaaaa tatttattta	2220
tttatttaag ccacaactac tagaatagga aggattgata ttttattaat tttatttggt	2280
atttattatt ttttttctt tcctgagaca ttcttgctct gtcacccagg ctggagtga	2340
gtggcacatt cttggctcac tgcaacctcc atctcctgtg ttcaagcaat tctagtgcct	2400

ES 2 819 213 T3

cagcctactt agtagctggg atgactggca tgtgcctcca caccagcta atttttgtat	2460
ttttttaga gacagggttt tggcatgttg cccaggcttg tctcaaactc ctggcctcag	2520
gtgatccatc tgccgtggcc tcccaaatg ctgggattat aggcattgagc caccaccccc	2580
tcctggaagg attgatattc tataacataa ttataatta cagaaaacat gtgagttcac	2640
taggaataaa taaattttga agataataaa agattttcac ttatgttgtc atttcggcac	2700
agtttggtat aggatgtgga gatgttaaca ttatataccta gcttgctcgt aaactaagac	2760
ctgaaagggg tgtgtctatc agctgcaccc ctgggtagcg acacaacctc gggaaggcct	2820
cagccccctc ctctacacgc actgcctggt ggaaagcttg agggaggcta tggatgtgca	2880
gcacttgga gaggtcttg tcatggaagt taccagcaaa tatgagctac ttttatgatt	2940
ttattttatc caaaagaaag agaataagag aagaggggag gaaacaagac taatcaggaa	3000
agatgaaggc ctaggggtga gggaaggagt aaggagacat aaaggcaatg tggagcagct	3060
gaggggggaa atggctttca ccacttccca gcatctattg acattgcact ctcaaataat	3120
ttataagact ctatattcaa ggtaattgtt gaaccctgct gagccagtgg catgggtctc	3180
tgagagaatc attaaactaa ttgactatc tggtttggtg gtgcgtttac tctcatgtaa	3240
gtcaacaatg tcctgggatt gggacacact ttctgggcac tgcctggccag tcccaaatg	3300
gaacataagg aagtgggtct tctacttctt ttatttctga aatcaggtaa gacatagttt	3360
ttttaaatga taagaattat tttttctccc acaatgtagt aaaaatacat atgccatggc	3420
tttatgtgca attcatttaa tttttgattc atgaaattcc cagttcaaaa tcttgtatat	3480
gattgaaaaa ttcttaaaaa aataagttta atttccccgt gaagactgtc acggtgctgg	3540
aatgaatggg cagaaaaaat aatggttgat ttttctaata taaaagagtg tgcctacatg	3600
atggccagtc tggctgaaaa ataaatagcc attgtagcta actatgcaaa ggatggctaa	3660
gctcttcgct tggttctcag ttctattaat ttatatcatc tctgttcagg tgccatgctc	3720
ccctcactag caagttgaaa caatgaaata actctttgaa tatgtttggt tccttgacct	3780
gttcatggag tgggactcag catttctctc ttgtttatgg cctgagtaag gctttccatc	3840
ggtatacatt tgcttcttat ccctggagaa attatacaca tccatttgcc agatgatata	3900
cgcataataa gattcaacaa atactcaggg tatttgttga gtgggttagg tccccacatt	3960
tttatacata catacacaca tacacaccgt gtgtgattgt gaatgtaagt gtgtgtcctt	4020
tacaaatact agcttattta gctcatggta taggtagggt agcatagtca tccccatttt	4080
ataaacaaaag aaatctagac ttaggaaaat catgttattt gtctcgtgac caaattccca	4140
aatcaaggaa ataaagaaac ctggatttaa gccagatttc caagaaaaaa tctagggctc	4200
ttctcacttt ttcatctttg ttccaacatt tgaaaaaata aatctaaaca cattccaatg	4260
taactgaaga gcaggttaat tgtttgccac ttgcagaatc caattaagaa gagagaagtc	4320

ES 2 819 213 T3

tggtataaag aaagtgattt gcttccaaag ctagcttagg ggaagaaatg cagcagtcct	4380
gccgtactac ttcacttttag gaggagaaag tggcactttt aaaaggcaac agaggaggcg	4440
agcaaggatt caggggtcca tgctagcttg ggcaccttat ccaccaggta gttgagcagt	4500
tgcctgctgg tgcctttgtg agcagggtgt tgtcccttga ggcaaactctc tggagggtga	4560
gagttttgta gtgggcatgc tttggtttat aaatcacctg tgaactcagg agttccatct	4620
tgaagcacat acatagtttag atgaacttgc cctgcaggga gagtctgatg aaagggaggt	4680
agatgcttgc aatttaatct ataaattacc agataaaatt ttacaagttg acttttaaagt	4740
caaacacatt tgaatttagt ggaagccatt caagaaaata tcaaagaaaa tacagagcag	4800
gagaagatta agcaaagagt tttttgggga aattgggtgc tatgtctgtg tgtgtaggga	4860
gtgcagggga tatgaatatt ctatttcagc ccatggaaac taggatgtag atcactgtga	4920
acttattcag caggctacac ccaaaggcta gaacaaactt ctctgccaca ggattaacat	4980
atgttttaat cgacctgggg ggcacattct ctgataagct cttttggaaa gccaggcttt	5040
ctgtggacgt gttatctttc caatgtgtgc tggaatgccg ggggagagga aaaagtttct	5100
tttacagcca tgctcagtga gaagcggaga aacatcttct attcacaat tgctaagtct	5160
tttacacatg caaatatgca tacacattca cacaccacag tgaggaagaa attctcacac	5220
cattaataaa atacatttac ttcagtagca atatacatct acattttgcc tataatataa	5280
aagtattttt cctattaaaa gatttgttta atgtttcttc accaacaat aaaccctatt	5340
aaatcccat tgccatatga gccctggagg tgaatcagag aaacaaaagg attgtggaaa	5400
aatcatcagg ttaaaaaaag aaaaattgat tctgttttgg gatatttcct agcaacatga	5460
gctggggagg ggatctcagc agtcatgctc tatgaagcat aataaaatga cacagttaca	5520
ggtaacttag ttaagggggg aaataaatgg aagtttcctc tttttgaata tcaattgtag	5580
cctgctctgc tacatttcaa aaacactctt caaatgttt aactgaactc actgtaggaa	5640
gcaccttatt aatttattgt gtgttttgaa gtcacactgt gagctataga atttaccxaa	5700
gcacaactct tcctggaaaa gagagttcaa atgagaaaca gtgcgggggtg aagacatgga	5760
tatgggccta aaatatctat ttctcaatga tattttgata tatctatcaa gtgcttttta	5820
gtggattagg ttcagaatgc atcagccaat gcctgttcaa taatccagtt ttccagcata	5880
gagcatatta aattgaggaa ggacaaagtc acagaggtgg ggagcagggtg gactgtggcc	5940
aaggactttg catgaaacag tgagcgtgca tcctcctcct tggcctgcc tcatggtctg	6000
tgtactctca ggaggtcagg acaggccttt ctgagaatga gaatctgttc atctgccttt	6060
ctactggata ctgtcatcg gcatacaaac acatgttctc tgcagtgtgt catctttcag	6120
aacctccct gacctgtat tccctagaag tctcgtgct ttcagagcca ggcttctctc	6180

ES 2 819 213 T3

ctgctgccac	ccccactgct	cttctagtca	ctctttaacc	cactccatct	gcatgtggcc	6240
cccaccacac	ccctcaaagt	ggtcaagggt	gtcctgttgc	ttaattccat	ggaagcttgg	6300
ctatcttcat	tttattagcc	tcttttggcc	tctcacctcg	tgaatatcac	tacattttgt	6360
gccagagatg	gagctggcat	ctccaggctt	ggaagagggc	tgctgaagct	cagccagggtg	6420
tcctaaggag	cctcaggaca	ggggatgctc	agtagccttg	caatgggaac	acagctgagc	6480
cccacttggc	caccctttgc	cacaaccagg	cagaaagcag	cttttgaaca	gatttgttgc	6540
ctcagatttg	atctcaaaga	aaaatcgtgg	gcagtattgg	tcccagggttc	tgttttttta	6600
caattttctc	tgaatatctg	atgcctatca	acaccttggg	aaaactgaat	tctccccaac	6660
taatagtggg	gtgtcactgt	agtaagccta	gtacaaaaat	ggccttcttt	gtggaggagc	6720
ttcatatcct	ccattttttt	tttgcttaat	ttttgcccac	gatgagaaca	taatttagtt	6780
cactttttat	ttattcccaa	catcatccat	gcaccaacat	ttttgtaact	aaaggaggga	6840
ccattcagaa	gatgcttata	aactgtcaaa	gtgacagtgt	tacaaccaat	gcacatattg	6900
taagaaatca	aacaatggcc	tccaagggtc	atttctacac	agggattagc	agatcaacat	6960
caatcttggc	aacacagttg	ccactgatgg	tgtcttattt	tttttatcat	gacatggcaa	7020
tcaagagcaa	acatgattta	ttcttattta	agattttatg	gttagactag	gcagatagct	7080
agatatgagc	aggaggtgga	agccctgag	agaatggagg	tctggagaat	ctgaaacccc	7140
agagattacc	caagtcctgc	atgctagaca	tgagtggagg	agggggaata	cctaggtaga	7200
aaagaatgcc	ccttaagatg	cccagcagtc	gctcactgtg	cagttaactt	ttcagaatgc	7260
tgctagatac	atgctgatag	ggaggggaaga	gggcaaaagga	gaaattccta	agagatacac	7320
ggttgacgtt	agtatacatc	tgagtgtctat	acaaccttct	ttgggtggtg	gcaagaagca	7380
atgcagccat	tacgtagaat	tcatatcaaa	cacctgtatc	acagggtgta	aagaaacaag	7440
aaacattgta	cttcttgtat	tcttaataat	gatttgcaat	attgtcttta	gtatcactgc	7500
aaacctctat	aaatatgatt	tttaaaaagt	atttcttttag	gttggaatta	cttctacgca	7560
ttgacttata	ttcctgggtt	tcattagccg	tacctgttgt	actttcttcc	ttaccactgt	7620
ttatctcaaa	ctcttgagat	taaagtatgg	gctcaggagg	gagcgaggag	cttcaggact	7680
ctcacggacc	tccagcacag	tgtagctgcc	ttatggaaaa	gtggccacac	tgttttctgc	7740
actggtccct	gcccctacta	ttcctcactg	ggcagagcac	agccaccctg	gccctgcctg	7800
aacatttttag	tcagtgttgg	ctctgtgctt	ctctggggag	gaaatccaag	agacaacca	7860
cagccctctc	gccatttcag	ctgcagcagt	accaccgtta	atgcccttgg	gcttgagaaa	7920
gaagggacct	ggccacttcc	ctgacacctc	cagcacacag	cagggaaaga	attccagttt	7980
ctctttcttg	tgagctttca	cctgctactc	ttcaccaggc	aaggctcctg	gcttggggcc	8040
acagtgcagg	cacctcgaac	tcagttgaac	atttccactg	gctgcactct	gtgtttttgt	8100

ES 2 819 213 T3

ggggtgaagc tcccagaggt gactgaaagt ccttctgccca ctaacactgc agtcatactg	8160
cccttgctgt acttggaacta gggaaggaaa aaagatcctg agtgctttac tcacacccca	8220
gtgtgcccc gccaccctat ggaaaagagg ccagtgtgtc atccctgcaa gcaccctgag	8280
gccccctgccc ctgctgcccc caagctgtag agccagaata taaagctggc agaaaaatgt	8340
aaaaaggcta gactggctta gcctcccagc ctacatcttt ctctgtgtgt ggatccttcc	8400
tgctcttgaa catcggaact caagttcttc agctgtggga cttggactgt cttccttgct	8460
cctcagattg caggtggcct attatgggac cttgtaatct tgtgagttaa taccacttaa	8520
taagctcccc tttgtgtgag tatacttata tctatagata gatataggta tactcactat	8580
atatacacat atatacatat actctctctc tctctctctc atatatatat atatataatc	8640
tcctattagt tctgtccctc tagagaacct cgactaatac agattttcat accagaagtg	8700
gttcttgagg aacagaatat taaggatgga attctttcat tggttttggg acttctggtg	8760
ttggctgatt aatatgatta gaccaaaaaa tgctaaggac tctacttcta atagtatgga	8820
gaacactgat agtacttggc ctgaattgtt tagagagtta tgcaaaataa atgcatttga	8880
cactactgat tcatcactta tgagaggcaa ggagtttagt gactctatac ataatacctt	8940
tgactatatg tggagaacca aggaacataa tgaagttggt tgattgctcc taagttctct	9000
ggagaaagag atgaaagaaa atgatgatct caggggatct gtctcccacc ttcagaagca	9060
gatactgagc cacaatctg ctaagattgc cctgaatgag agttttaact cctgtagaga	9120
aagagttgaa attgtgaaaa aacagagaca agctgttata atgcgagtag ctgatctgca	9180
acaagaggtg catgcacagc cttgccaggt gtttactgtt aaagtgaggg cattgactgg	9240
aaaaaaatgg gaccctggaa cttggagtgg ggatgtgtgg gagaaccctg atgaagctga	9300
ggacactgag tttgtgaact ctgatgaaac ttttttgcca gaagaaacag tttccccatc	9360
cccagtagtg gtaacatccc ctccctgacc cgtgctgccca ttagcctttc cacctttgtc	9420
tgaggatgta aaccctgcac tgcttgaggc aacagtgatg gccttccctg aggcagctgc	9480
caggcaagat aatgttgatt ctctcaaga ggcaccccta atgccoctga atgcttctag	9540
acctataact aggctaaatt ccttgccggc cccagaggtg aggttcagag tgtgacccat	9600
gaggaggtgc attatactct aaaagaactg cttaagcttt ctaatttata ttggcagaaa	9660
tctggagaac aggcattgga atggatatta agggtaaggg ataattggtg aaggacata	9720
gagttggatc aagctgaatt tattggtttg gccctactaa gtagggattc tgcatttaat	9780
gttgacagctc ggggacttag aaaaggttct gatagggccg ggagcagtggt ctcacgcctg	9840
taatcccagc accttgggag gcggggggcg gcagatcacg agatcaggag attgagacaa	9900
ttctggctaa aatggtgaaa ccccatctct gctaaaaata caaaaattag ctgggcatgg	9960

ES 2 819 213 T3

tgatgcgtaa ctgtaatctc atctacttgg gaggctgagg caagagaact gcttgaacct	10020
gtgaggcaga gattgcagtg agccaagatc gcccactgc attccagcct ggtaacagag	10080
caagactcca tttccaaaaa aaaaaaaaaa aaagttataa tagtttattt gcttggttag	10140
ctgaaatatg gattaaaaga tgggtccaatg ttagtgagct ggaaatgcct tggtttaatg	10200
tagaggaagt gatccaaagg cttagggaga ttaggatggt ggagtggatt agtcacttta	10260
gacctactca tcccagctgg gaggggccag aagatacacc ctgggccgaa gctttgtgaa	10320
atagatttgt gagagcagca cctgtatttt tgaagagccc gtaattgctc ttctctgtat	10380
gtcagatcta acagtaggaa ccacagtcac tcaactacaa aatttaaata caatgggaat	10440
aattggatcc tgaggtggca ggggccaaagt gttggcactg aaccatcaaa ggcaagggtg	10500
gcataactac cataatagac agcagaggca aagcagccat cagaatagtc tgactcatgt	10560
agagctctgg cattggctaa ttaatcatgg tgttcctaga agtgaaattg atgggaaacc	10620
tactgtattc ctacttgatt tatataaaca aaaaactgcc aggtagaatg gactaaagac	10680
taatctgaat tataaaaaa gagaatcatg ggccctcaat caatttcag actcgaacct	10740
gttacagttc cagaaccacac tgaatgaagg ggaggctgga tccccttgag gaaggacacc	10800
actaggctac tgacaactta tgctgttact ctttctccca tccttcctta aggagacctc	10860
tggcctttta ccagggtaac tgtgtgtact ggagaaaggg aagtaatgag acatttcaga	10920
aagtactgga cactggctct gagctgacgt tgattccagg gtacccaaaa cgttattgtg	10980
gttccccagt taaagtaggg gcttatggag gttaggtaat taatggagtt ttagctcatt	11040
tctgacttac agtgggtcca gtgggtccct ggacttatcc tctggtcatt ttcccagtgc	11100
caaaatgcat aatttgata gacatactta ttagctggca gaaatgccac attggctccc	11160
tgactggtag gatgagggct attatggtgg gaaaggccaa acagaagcca ttagagctgt	11220
ctctacctag aaaaataaaa aaatcaaaaa caatatccca tccttgagg gactgaagtg	11280
attagtgtca ccatcaagga cttgaaagac gcagggtggg tgattccac cacatccctg	11340
ttcaactctc ccatttgacc tgtgcagagg acagatggat cttggaaaat gatgggtgat	11400
tattttaagc ttaaccaagt ggtgactcca attgcagctg ctctaccagt tgtggttttg	11460
ttgcttgagc aaattaacac atctcctggt gcctggtatg cagccattgg cttggcaagt	11520
ggccttttct ccattcctgt ccataagacc caccagaagc aatttgcctt cagctgacaa	11580
ggccagcatt atacctttac caccctacct caggggtgta tcaactctcc agctttgtgt	11640
cataatctta tttggagaga ccttgctcgc ttttacttc cacgagatat aacactggtc	11700
cattacattc atgacattat gatgattgga tacagtgagc aagaagtagc aaacacactg	11760
aacttattgg tgagacattt gtatgccaga ggatgggaaa taaatccagc taaaatttag	11820
ggactttcta cctcggtaaa atttctaggg ttccagtggc atgagacctt tggagatatt	11880

ES 2 819 213 T3

ccttctaagg tgaagcataa cttgctgcgt ttggccctc ttacaaccaa gaaagaggca	11940
caatgcctgg tgggcctatt tggatthttg aggcaacaca ttcctogttt ggggtgttta	12000
ctctggccca tttatcgagt gacctgaaag gctgccagat ttaagtgcag tctagaacaa	12060
aagaaggctc tgaaacaggt ccaggctgct gtgaaagctg ctctgccatt tgggccacat	12120
gaccccgag atccaatggt gcttgagggtg tcagtggcag atagggatgc tgtttggagc	12180
ctttggcagg ccccataggt tgaatcacag tggagacctc taggattttg gagcaaggcc	12240
ctgccacttc tgcagataac tactctcctt ttgagagaca gctattggtc tgttattggg	12300
ctttggtggt aactgaacgt ttgactgtgg gtcataaagt caccatgcta cctgaacctg	12360
cctatcatga actggttgct ttctgacca tctagccatg aagtgggtca gcacagcggc	12420
atthcatcat caaattgaag tgggtgtgat gtgatcgggc ttgagcaggt cctgaaggca	12480
caagtaagtt acataaggaa gtggctcaaa tgcccatggt ctccactcat gccaccctgc	12540
cttcctccc ccagcctgca ccaatggcct catggggagt tccctatgat cagttgacag	12600
aggaaggga gactaaggac tggttcatag atggttctgc acgatatgca ggcaccaccc	12660
gaaagtggac agctgcagca ctatatccac tttctaaatg catgtgtaca cttgtgctaa	12720
gaaaatatct tttttttatt tcttttattt tctctttatc atgtgacctt agattttatgg	12780
acttcacatc agcatttaag catttaagtg ttgttcatat cagcatttaa atattgttaa	12840
ccttatgtaa taacttttgg tttggggatt ggtgcgtttc tggttgtatg aggatagttg	12900
tattatatta ggcataatta tgaccttatt attgtcttta tttgaagatt atgtatgatt	12960
tcaggatgtg tgtatgggtt caagttgaca aggagttgga cttgtgatgg ttaatactgt	13020
caacttgatt ggattgaaag atgcaaagta ttaatctcgg ttatgtctgt gaggggtgtg	13080
caaaaggaga ttaacatttg agtcagtggg ctgggaaggc agaccacccc ttaatctggg	13140
tacacaccat ctaatcaagt tccagtgtgg ccagattgta aagcaggag aaaaatgtga	13200
aaagactaga ctgaattagc ttcccagcct acatctttct cctgtgcaa atgcttcctg	13260
ctcttgaaca tcggactcca agttcttcag cgttgggagt tggactggct ttcttgctcc	13320
tcagcttgca gagggcctgt tgtggaacct tgtgatccgc tgagttaata ctacttaata	13380
agatcccctt tatatacata taatatatta tattatatat aatatatata atatatatta	13440
tatataatat atataatata ttatatatta tatataatat atattatata ttatatataa	13500
tatatattat atataatata tattatatat tatatatatt atataatata tattatatat	13560
aatatatata aaatatatat atatcctatt agttctgtcc ctctagagaa ccctgactaa	13620
tacaatttat gtcattaatc tcattttattg atttgtatac attgaaccaa ccttatatcc	13680
caggaataaa acctacttga ttgtggtgga ttagcttttt gatgtactct tggattcaat	13740

ES 2 819 213 T3

tgctgggtatt	ttattgagaa	tttttgcac	tgtgttcac	aaggatattg	gcttgaagtt	13800
ttcttttttt	gttgttccat	atcagaatga	tgacgacctc	atagaatgag	ttagtctgtc	13860
ctctttttatc	ttttggaatt	gtttcaggag	gcttgatatac	agctcttctt	tatatgactg	13920
gtatactttg	gctaggaatc	tctctgggcc	aggggttttt	ctgggtgtagg	tttttaatta	13980
ctgattcaac	ttcagaactc	attactcatt	attgagttct	aaaactcact	ttcatgtact	14040
cttcaaaaga	ctgtcttctt	ctgttggtga	gcgggggtgtt	ctctcaaggt	cgtttaggtg	14100
aagggtggtt	ctgggtgtct	tctgtatcct	tactgcttgt	ctttctcttt	ttttattgac	14160
tactgaggat	taatggtgat	gtgtccaact	ttaactctag	attagtctat	ttctctttta	14220
gattgttaact	ctgttttata	tattttgaag	ctctgttgtt	aggcatgtgt	atttggttg	14280
ttaggtcttc	ttgatgatga	cctttatcat	tatgtaatgt	ttcttcttat	ctctggaagt	14340
attcgttgtt	ctgaagtcta	tttgtgctga	tatgaataca	gccttcacag	ctctattttc	14400
actagtattt	gtatatcttt	ttctcagcct	ttaaattgag	atgttcagac	catttgcat	14460
aaagtagttg	ttaataggat	taaattttaa	tctaccatta	agttgggtat	ttctctttgt	14520
cccattttaa	ctttgttctt	tttttcatat	ttttctgcct	tcatttatat	tgagtttatac	14580
tccacgactt	acttatttaa	ttaattttta	atgggttttag	tattttccac	aatgtttata	14640
atatatactt	tgattttttc	acattccacc	ttcaaagac	agaattatac	tggatatata	14700
gaaatcttac	atcattgcac	ttctccttcc	tccctctcaa	aatgttgtgc	tattgctctt	14760
tgtaatagag	gcttacttct	attatgttat	agctctcata	atacattgac	actattttta	14820
ccctgaataa	tcagttgttt	tttaaagtga	ttatgactac	aaatattttg	aataatttct	14880
ttattttacc	atttctggtg	ctccttatct	tttacagtag	atcccaattt	ccatctggag	14940
tcacattctt	tctgtgaaaa	acaaccttta	gcatttctta	tagcacggga	ctgctgttgc	15000
tgttgtcttt	cagcttttct	ttgtctgaag	aagtctttat	tttgccttca	gtttttaaaa	15060
gtgattttgc	tgagtataga	tactgggttg	agagtttcat	tccttgtatc	attttaacaa	15120
tgatgttcca	ttatattccg	ttttgaatag	tttctgacta	gaaatctgat	ctttgtttct	15180
ttgtattcaa	tagttccttt	ttctctgact	gcctttaaga	tattctcatc	tttgtttttc	15240
aacagtttga	ctataatttg	tttattatta	actttttgta	tttattctgc	ttgaggtttc	15300
ctgagctcct	tggatttgca	gattgttgat	ttttattggt	tttgtaaaat	tcatagccat	15360
tatctattct	actgttttgt	tttttttttc	acttctctct	ctctgtatto	ttcttttttg	15420
actgtaagta	ttcaaatgtt	agatcattca	tattgcttca	taaaccttat	atgcttcttc	15480
tgcttttttt	ttttgtcag	gaactctttt	tttgtatctg	tgttgggttg	gataagttct	15540
agtagactat	gttcaagttt	atggattatt	ttgttagttg	tgtctaattg	actcctcagt	15600
gcattcagag	aattcttcat	ctctgatatt	ataaatctct	tcctagcatt	ttcatgttac	15660

ES 2 819 213 T3

tcttttctat agtttccatc tctttgctga aattctcccc ctatccatgg atattgtcca	15720
cctttaccac aagattcttt aacatattaa cataggtatc atacaaaccc aaactgatag	15780
tttccagatg gtgtcttttc tgagtctgtc tgtcttgatt gctttattat ttaacagtga	15840
cttatcttcc ctcttcagct tttggtgtgt cttgtaattg tttaatcaaa cactgggtat	15900
cataaatgga ggaacagtag agattgcagt aaatattatt tatgctttga aatgggcacc	15960
catcttctgt tgaaaatag ttttgtggtc aattgagtca acctagtaac tggttgaact	16020
gaatttggca tttgtgcttg ttgcttttat cttaaagca ccacagggtt aaattcctcc	16080
agtgatgggt tgctgctatc ttttgcctag agtggggcct ggggtgtgga agaattttct	16140
cagtgttctc atctattatt agatttttagc agtcactgca tgcctgcact acagagggga	16200
tatcttcata cacataatct aaccccatg aaactgctgt ttcttcttaa tgaatgctca	16260
atctttggtg gaaataaaca aatgctgtat ctctggagc cacttcagtc ttagtcaggt	16320
tctgcagggc tttgaaggga atgcattctc agtattcttg tgccttattt ggatggaact	16380
tgaacctgtg gtgggttttg agagaaagag tagcagacgt ctgctatgtt gcaatgcagg	16440
atgctgggca caagaaaatt tccagtctct cctccaagga aataagattt gatcatctac	16500
ctatccctga gaagtgaagg gctttgcctg cgggtgctaga tgcaaaacca tttttctccc	16560
cccatgccc agaaacttaa ggctttggct tttctgagca gtggtctagg gaattgtgca	16620
aggttttcat atttgacct gacagcccat caccacctac agcttgcagt gccaaatgta	16680
tctccctctg atctctcctg tcctgtggtc ctcatgaaca ttaagaagag atttctaaaa	16740
aagagcttgc acatgagcat agtttctggt gagaagaatt ctgatatgtt aacttcctct	16800
aaacttttaa ataaaatatt tctaagaatt aaataaagtt ctagaatgat atgaatctat	16860
tcctttggtt ttttgcacgt ctgtctgcct gctaatacaag agaagagaat ggtcgtaatt	16920
ctcagagact ttttctgtt tgtgtcataa atgacttcac atttttttct gttctaagaa	16980
ctattcagct tgatttcttc tgttttaatt ttagcagcac ctgagcaaag ccatgtggtc	17040
caggattgct accatggtga tggacagagt tatcgaggca cgtactccac cactgtcaca	17100
ggaaggacct gccaaagctg gtcacttatg acaccacatc aacataatag gaccacagaa	17160
aactacccaa atgcgtatgt cattaatctt acagtaagca aaacaaggct caagtaaaat	17220
ttgtcttaga aaagggtgtc gtcaagctaa cttcttatga ttaaattttt ctcacacata	17280
gaatgcattg caaaatgtct gagaaacatt actttgagca aagagtatga tagaagagaa	17340
atgttaagct ggctctcttt cctgagagtt tgataaaatc aggagaatat ctggcggtgg	17400
tgaggccaca ataatggaaa atcagaatgt ttagacagag tcagcttcaa caacactcac	17460
taaaggtcaa tgtgatcttt accccttgaa attctataat tctaactctc aattcctgaa	17520

ES 2 819 213 T3

gtgaagggttg	tggttggcctt	ttctgtcttg	gctcacaagt	aatgatatg	tgcatatcta	17580
tggaaaggcg	aatctatctt	tttctatata	tatgtctatt	ccaacgggta	gaaacaccct	17640
gggtcctgag	caccagtggg	ctgaaggaat	acgggttgcc	aggaagagag	aagcaaaggc	17700
aggaaggcag	atgaaagtaa	gaaatgagac	agatgctaaa	caataaaaaag	tgcggaaga	17760
tagacagaag	ctgggtctg	accacaccat	ggccagtctt	tcacacataa	gtgactacca	17820
aagacaagaa	aaaatgattt	ccgcttggtg	gacaatagat	ggtagaggac	caagggaatt	17880
gcgagagaga	gaacaatgag	atcaactcaa	cagatgcact	ggttttcttc	ctggagaccc	17940
ttcctgcact	gaagggcagg	agatggagcc	caaaaaaac	tgtagccatc	ttgctgaaca	18000
gaggagggac	attggagttt	gggattattc	aggtggctag	gattttctag	gcctgctaac	18060
aatgagaaca	gatttgtgga	ggaaaggagt	tctagaaata	tgcatagaaa	tctcctcgag	18120
tcattggcta	aacatgaagc	tgcatgtaca	cagaaaatag	atccacaaga	aagtagggca	18180
aagaacatct	acggaagagc	agcaactaca	atggaacagt	gagctcaata	aacatgacag	18240
agctcaaata	gcactaaggg	atattggagt	ttggaccaca	cagaggagag	agacttcact	18300
gaacatcttg	ggcattcagt	agagacccag	gaaaagccat	actttaggag	tagaattagt	18360
atattcttag	aataaaggca	gctccacaca	aacaatagca	aaactgaaaa	ggaagtctcc	18420
aagcatcaga	atgatgtcca	agtcaatgaa	ctgcctctga	gaggaaaact	caaccatctt	18480
tagaggtaaa	catcaaagtc	aagtggctca	gctatgcagt	atccacagtg	tgaggcctaa	18540
atataaaact	tgactacaca	tagaaacctt	ttagtgtgac	ccacaagcag	gaggaaaatc	18600
agccaataca	aacagaccca	gaagagacag	aatgatttag	aatggcataa	aaatttgaca	18660
tatcactata	taataattga	gttctaggat	ttaagaaaac	atgaatatag	aatgcaacag	18720
acaccttatc	cagagacagt	aagagtataa	agagccaaat	cgaagaacta	ctaagagata	18780
tgtcttaaat	gaaaaaatta	ctagatggcc	tccccatcta	gttagacatt	tcagaagaaa	18840
ataccaaagt	aaaaataatt	gcatagaacc	tacagaacca	gatacacaca	tacaaaacac	18900
acgcatgcat	acacacacac	tcaaacatgt	ataagcttac	aaacacacac	acacatccac	18960
aatgctgaa	aatgaaatc	aaccgagcca	cacagacata	aaggaaaaca	taaaaagatt	19020
tcctacatgt	gggaagcaag	tcacagaaag	ggggaaggag	attggaacag	aaatatatac	19080
tgaaagcaag	gatggctgaa	aattttccaa	atataaagaa	gattaaaaaa	tcacggactc	19140
aagaagctca	atggatcaga	aaaataattt	ctaaaatgac	aattatagga	tgccactggg	19200
tacatagcag	ttcaactgtc	agagggcaaa	gacataatac	acagaaaaat	ctcgtaagga	19260
acgggaaaaa	caaaaagctg	tgtcttgcta	gaggaacagt	gatacaagtg	actaatgtgt	19320
tcccatcaga	aacactgcaa	cctggacaca	aaagaataac	attaaagtaa	taaacgtaag	19380
aaagaagagc	tcaactgaga	aggctacatc	cagcaataaa	atgccttgaa	gttcatccat	19440

ES 2 819 213 T3

gttggaggaa tgcacattgt gcactcccct aaacaaagaa accggaaact gtaagacttt	19500
ggaatcagca ggcttatgta acaaaagagg tgaccctaag gaattaagga gaagaagaat	19560
agaacaagaa gggaactttc tgcagcctat ataatgaaga acctagcaat tggcaaagt	19620
agatgaaaat gctacatggt ttcttgatca aacgtttata tctttttaaa tgagagtga	19680
cgagtgaag caaaatgata ccaatatatt taactttacc atatgtagaa gtaaaaattt	19740
gaacatgtag cataaatcat gtagggatta attggaagtg taccactgta agtttcttac	19800
ctcatgcacg atagtatgta atactaataa aagggttaatg tgtgggttca aagggatatt	19860
gcaaactccta gagcaatcac aaagttttta actctgaggt ttgttgata ataacaatat	19920
tttatgtatt caaaagaggg aagccaagga agaaaaaaaa gtctttaag agctctggct	19980
cttagtacat ccagttgctc attgaatgag cttcctggaa tggaggtct gggactgaga	20040
ctaggccaca tgtgtagagc cactagagac acaatgttgg atccccatgg ccataatac	20100
atttccatt ttctcaggca gccacaggtc atgaatgtga ggatactgag aggttgagc	20160
aacgttcttg ggaggcataa ggaagagcga atgcttcaag atccccgag cccaaactcc	20220
tcagctgctt tgccctctaa ttcatgttt tttgctctc catagctgtc cgacctcttc	20280
agatctctta gtcttctgc catcttctt tatgccatgg gacccactgt tctttcaact	20340
catccccag ttctggagt gctgtggaca gcagaggata gactgagagc aggagagaag	20400
gtcctgccca ggaaccatt ctagagatac tgcattctgc ctgggagcaa gttttccagg	20460
gcagctttga gaagtcttg agaaacaaac ctacttgacc gacatgatat gggaatgaca	20520
gacagtaata ctatttgac aatgcttttc catgggaaag gtagagcctt ttcactaggt	20580
tttgagtaca tggagtgtga gaggtagcct ggaaaggta tcctccttga tgccatgttt	20640
tctctgaaga actacatggt cgttgcaact cccacattag aatatgaagt cctaccgaga	20700
gagatacga gactagacag atacagatgc atttgcatgt gaatacaca tcccacaata	20760
cagacgtcaa aaccataacc agttattcca gagagatgga ttgggcagaa ggcagaagga	20820
gaatactctg atcggttttc ggccacgtgt gtgtgttata tcagtgtttc taagaagcgt	20880
ttgctacttt agatttttta tttaaaaaa atagtaataa tctattaagt atgagagatg	20940
tgcagagagg attagtgatc gagagccatt tttgctggtg gcaatcatat ggtactttta	21000
atgggaatat tagaaaggca ccggtaatga ccttggtgca gcacaaagga gagagtgtgg	21060
ggtgcccctg catgttgctc cacctcttgt gacgtgtatc gttttggaat ttccagtggc	21120
ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag ctcttattg ttatacgagg	21180
gatcccggtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacgcaat gctcagacgc agaagggact	21240
gccgtcgcgc ctccgactgt taccocggtt ccaagcctag aggtctcttc cgaacaaggt	21300

ES 2 819 213 T3

aaggagtctg	tggccagaca	tctacacgct	tcgatgctgg	gatgaaaagc	catggaaatt	21360
cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	agtgttgccct	gagttctacc	21420
atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	cggagtgatt	tctggtgcaa	21480
cgtggttggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaaccctcc	agggggatcg	acttcaaaat	21540
tcaccttggt	gtaaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	aaatttttat	tgtaacatgc	21600
tgtcagggtg	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	ggggatttct	tcaagtagcc	21660
agcattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	tgtggctctg	gagcctgtca	21720
ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	ccctgggtct	atggagcagt	21780
acatgagctc	ccagtgcctc	aaggctcttc	agccctaggc	tttgaaggga	gtgatttctc	21840
agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	aggggtctag	agagaaagag	21900
tagtagactc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	tgagaggatt	ccctctctcc	21960
tccaagggaa	gaagcttttg	gcgtgcacac	atccctgaga	agcaaagtgt	ctttgtcttc	22020
agtcagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccggg	agccaaaggc	cttggctttc	22080
atgatcaacg	gtctagggaa	acatgcaaaa	tttccatgtc	tgtcccaaac	tctgcccccg	22140
acagccaatt	accacctgca	gcccgcattg	ccaaatgcgg	tgccgtttgc	atgaagattc	22200
agtagagttt	cctagaaagg	tgctacctcg	tgagctcact	ttccaatgag	gaatctgac	22260
tgttggtgtt	ctctaagggt	tcaggtgaaa	tatttccaag	aacttactac	agttctagaa	22320
tgggaggaat	ctgttgcttt	ggtgtttggt	tgttggtcgg	ttttctcaca	tccatctgcc	22380
tatggataag	gaaaagagaa	cggtcgtaat	tctcatagac	tcctttctgg	ttgtgtcaca	22440
aatggcttca	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	ttgatttccc	gtgttttcat	22500
ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctggggg	gcaggagtgc	taccatggta	atggacagag	22560
ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	tgccaagctt	ggtcatctat	22620
gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactaccca	aatgcgtatg	tctttgttct	22680
ttaccataag	agaagaaagg	gccaaagtga	gtttctgtta	caagagatgt	gtctcaagct	22740
gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	agcaaaatgt	ctcaggatga	22800
ttgccttgga	gctaagggtc	tgagagaagg	gaaatgttaa	gctccctctc	cttcctccta	22860
gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgaggagatc	acattatgaa	gaaagtcaga	22920
atgacaaagg	accagacact	tagattaccc	ttccacaaca	ccaactaaac	gtcaatggag	22980
actttccagt	tggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	tgaagggaag	gttgcgtttg	23040
ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	tttatggaca	ggtgaattga	23100
tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	cactcgttcc	taagtaccag	23160
tggcctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	agaagatcca	aggaagggaag	gcagatgaga	23220

ES 2 819 213 T3

gtcagcacag	agaggggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	tgatggaga	gaagcccggg	23280
tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	accagagaca	tggaaaaatg	23340
gtttctacat	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	aattgagaga	ggggcaatga	23400
tgggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	cttcctggat	acccttcctg	caactgaatag	23460
caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	aatggaggag	agggattgga	23520
gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatfff	tctaggtctg	ctagaaataa	gaactggttt	23580
gtgtggagga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	cctccagtcg	ttggcctgac	23640
atgacgctgc	ctgtgcacag	gaaatggttc	cacgagaaa	gtgtggcaa	aacatttact	23700
gagaaacagc	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	aagagagaga	tcacatagca	23760
ctctgggata	ctggagtctt	tcccagctag	accagagagt	cctcacggag	cacattgcca	23820
attcagtggg	gaccccagaa	cagccgtaat	ttaaaggtag	acttagtata	ttactagaat	23880
aaagtcagct	gcagacaacc	ccttgccacg	ctggaaagca	agtgtccaag	catcaaatcg	23940
gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctctttaga	agtaaacaac	24000
aaagtcgatt	gcctcagcta	tgcggtatcc	gcagagtggg	tcctaaatff	aaaatctgac	24060
tacatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgacca	tgaccaggaa	ataaatcggg	taatacaaac	24120
aggctcagga	atgagagaaa	tgattagaat	tgcgtagaaa	tttgacatat	cagtatgata	24180
actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	agatatcata	tcaagagaaa	24240
ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagaggtagt	ataaaaaaag	tatgtcttaa	24300
ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caatttagac	gtttcagagg	aaaacattac	24360
ccaacacaca	attctagaga	acctacagaa	tgagctacac	acacacacac	acacacacac	24420
acacacactg	aaaacacacc	catactcaca	cacacgcaga	aactcacaag	ttctaacaca	24480
cacagacacg	cgcacccctg	aagaaacagt	gaaatataaa	attaagcgag	cctcacagac	24540
atgtaggaaa	atatgaaaag	atttcctgca	tgtgggaagc	aagtcacagt	aaagagcaag	24600
ggagtttata	atagaaacaa	ataccagaat	caaggatggc	tgataacttt	tcaattacga	24660
agaacattaa	aaaaaatcac	agaatcgtga	aactcaaggg	atcatatagg	gaatttcgga	24720
aaaaaaaccc	aacctgtatg	atgtactttt	gtacatcaca	gttcgaaggt	aacaaggcaa	24780
agatgtaata	agaagaaacc	tgctacgaga	aactggagga	aaaagagctg	tgtcttccta	24840
caagtacact	gatacaaatt	gccaatgtgt	tcacctcaga	aacactggaa	gccagatacc	24900
agggaaatatt	gttaaaatga	taatcaggaa	caaaaagaga	tcaaccggga	atgctgaatc	24960
cagcaataaa	atgccttgaa	ggcatcccat	gtcggataaa	tgcatattgt	gcactgcccc	25020
aaagaaagaa	accggaaact	gtaagaattg	gaaatcagca	ggcttatgta	acaagagagg	25080

ES 2 819 213 T3

tgacccgaag	gaattaggta	gaagaagaat	tgaacaagaa	aggaactttc	tcagcccac	25140
gtaatgaaga	atccagcaat	tggcaaatgt	agatagatgt	aatgcaaaa	tattttcttg	25200
atcaaatttc	tatatctttg	taaatgagag	ttgactactt	gaaacaaaa	gatagcaaga	25260
tatttaactt	cagcatatgt	agaggtaaga	atttgaaatg	gtagcataaa	tcacgaagg	25320
attaattcga	agtgtaccgt	tgtaagtttc	tttacctcat	gcacgatggt	gtgtcatatt	25380
aataaaagg	tactgtgcgg	gttcgaagg	atattgcaa	tcctagagca	atcacaaagg	25440
tttgaactct	gaggtttttg	gtataataag	aatagtccat	gcattcaaaa	gagggaagcc	25500
aaggaagaac	tagaagtctt	tcaagagctc	aggctcttat	acatccagtt	gctcattgaa	25560
ccagcttcct	ggaatggagg	gtctggggtt	gagactaggc	cacaagtcta	gagtctctag	25620
agagacagt	ttggaacccc	atggcccata	atacatttcc	cattttctca	ggcagccaga	25680
ggtcatgaat	gtgaggatac	tgggagggtt	gagcaacgtt	cttgggaggc	ataaggaaga	25740
gcgaatgctt	caagatcccc	gcagcccaaa	ctactgcct	gctttgcccc	ctaatagcatt	25800
tttctctgct	gctccgtagc	tgtccgacct	cttcagatct	cttagtccac	cctgccgtct	25860
tcctttatgc	catgggtccc	actgttcttt	caactcatcc	ccctttccct	cagtcccga	25920
gtagctgcgg	ccagcagagg	gtagactgag	agcaggagag	aaggacctgc	ctaggaaccc	25980
cttctagaga	tactgcatcc	tgctggggag	caagttttcc	agggcagctt	tgagaagtct	26040
tggagaaaca	aacctactaa	acctgacaga	cagtaatact	atttgcacaa	tgcttttctg	26100
tgggaaagg	agagcctttt	cactacgtat	tgagtacata	gagtgtgagg	gttgacctgg	26160
aacggctatc	ctcctggatg	acgtgtgttt	tctgaagaac	tacatgttcg	ttgcaactcc	26220
cacattagaa	tatgaagtcc	taccgagaga	gatacggaga	ctagacagat	acagatgcat	26280
ttgcatgtga	atacacaatc	ccacaatata	gacgtcaaaa	cccataccag	ttattccaga	26340
gagatggatt	gggcagaagg	cagaaggaga	atactctgat	cgtttttcgg	ccacgtgtgt	26400
gtgttatctc	agtgtttcta	agaagcggtt	gctactttag	attttttatt	taaaaaata	26460
gtaataatct	attaagtatg	agagatgtgc	agagaggatt	agtgatcgag	agccattttt	26520
gctggtggca	atcatatgg	acttttaatg	ggaatattag	aaaggcaccg	gtaatgacct	26580
tgttgcagca	caaaggagag	agtgtggggt	gccctgcat	gttgtccac	ctcttgtagc	26640
gtgtatcgtt	ttggaatttc	cagtggcttg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatgct	26700
gtggcagctc	ottattgtta	tacgagggat	ccgggtgtca	ggtgggagta	ctgcaacctg	26760
acgcaatgct	cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgctc	cgactgttac	cccggttcca	26820
agcctagagg	ctccttccga	acaaggtaa	gagtctgtgg	ccagacatct	acacgcttcg	26880
atgctgggat	gaaaagccat	ggaaattccc	actgatgcag	ccgccttcaa	tggtaaacgg	26940
atgctcgagt	gttgctgag	ttctaccatg	taggaggaag	cctccgtgca	ctctctgggg	27000

ES 2 819 213 T3

gagccagcgg	agtgatttct	ggtgcaacgt	ggttgggctt	tgtctttagg	atgggcacaa	27060
accctccagg	gggatcgact	tcaaaattca	ccttgttgta	aaacgggcta	cctcagtgtc	27120
ccagccaaaa	tttttattgt	aacatgctgt	caggtgtgtc	actctttcca	agccagtaag	27180
cttttcggg	gatttcttca	agtagccagc	attcagagca	atcttcagca	ttgcagattc	27240
tgagaaatgt	ggctctggag	cctgtcaccc	tcgagaaacc	taagagggtc	gcattgattc	27300
catgtggccc	tgggtctatg	gagcagtaca	tgagctccca	gtgctctaag	gctcttcagc	27360
cctaggcttt	gaaggagtg	atttctcagt	attcttaaac	ctctttctga	tgacacttgt	27420
acctgtgagg	ggtctagaga	gaaagagtag	tagactccta	ctttactaca	attcaggatg	27480
cagggcatga	gaggattccc	tctctcctcc	aagggaagaa	gcttttggcg	tgcacacatc	27540
cctgagaagc	aaagtgtctt	tgtcttcagt	cagatacata	ggaccgtttt	ctgccccatg	27600
gcccgaagc	caaaggcctt	ggctttcatg	atcaacggtc	tagggaaaca	tgcaaaattt	27660
ccatgtctgt	cccaaactct	gcccccgaca	gccaattacc	acctgcagcc	cgcattgcca	27720
aatgcggtgc	cgtttgcatg	aagattcagt	agagtttctt	agaaagggtc	tacctcgtga	27780
gctcactttc	caatgaggaa	tctgatctgt	tgtgtttctc	taaggtgtca	ggtgaaatat	27840
ttccaagaac	ttactacagt	tctagaatgg	gaggaatctg	ttgctttggg	gtttgtttgt	27900
tggtcggttt	tctcacatcc	atctgcctat	ggataaggaa	aagagaacgg	tcgtaattct	27960
catagactcc	tttctggttg	tgtcacaaat	ggcttcacat	gtttctctat	gctcagagat	28020
actcagcttg	atttcccgtg	ttttcatttc	agcaccgact	gagcaaaggc	ctgggggtgca	28080
ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	tactccacca	ctgtcacagg	28140
aagaacctgc	caagcttggt	catctatgac	accacactcg	catagtcgga	ccccagaata	28200
ctacccaaat	gcgtatgtct	ttgttcttta	ccataagaga	agaaagggcc	aagtgaagtt	28260
tctgttacia	gagatgtgtc	tcaagctgag	ttctccgaac	tcaacttgtg	acagatgcag	28320
atggcgtagc	aaaatgtctc	aggatgattg	ccttgaggct	aagggtctga	gagaagggaa	28380
atgttaagct	ccctctcctt	cctcctagtt	ctattgagca	gaagggaat	ctggaggtga	28440
ggagatcaca	ttatgaagaa	agtcagaatg	acaaaggacc	agacacttag	attacccttc	28500
cacaacacca	actaaacgtc	aatggagact	ttccagttgg	aattccgtta	ttctggcttc	28560
cacttcctga	aggaaggtt	gcgtttgcct	tttctctctg	ggttcaagag	gaaagaatag	28620
gtgcttattt	atggacaggt	gaattgatct	gtttctatat	ctacgtatat	tccgattgtc	28680
agaaaaacac	tcgttcctaa	gtaccagtgg	cctgaaggga	tacaggttcc	cagcaagaga	28740
agatccaagg	aaggaaggca	gatgagagtc	agcacagaga	gggatgctga	aaagtaaaag	28800
ggatgggtgg	atggagagaa	gcccggtct	gaccacccaa	tggccaatat	tttggccaca	28860

ES 2 819 213 T3

agcgactacc	agagacatgg	aaaaatgggt	tctacatgtg	ggacaacaga	tggtagagga	28920
cctagagaat	tgagagaggg	gcaatgatgg	gctccactcc	gcagatgcct	tggctttctt	28980
cctggatacc	cttcctgcac	tgaatagcaa	ggagatggag	cccaagcaga	ctgtagccat	29040
cttgctgaat	ggagagaggg	gattggagtt	tgggatgact	gtggtagctg	aaatTTTTct	29100
aggtctgcta	gaaataagaa	ctggtttgtg	gaggaaaaga	gctctacaaa	tacgcataga	29160
agtctcctcc	agtcgttggc	ctgacatgac	gctgcctgtg	cacaggaaat	ggttccacga	29220
gaaagtgtgg	caaagaacat	ttactgagaa	acagcaagta	caagagcaca	ggaagctcaa	29280
taaagaagag	agagatcaca	tagcactctg	ggatactgga	gttcttccca	gctagaccag	29340
agagtctctca	cggagcacat	tgccaattca	gtggagaccc	cagaacagcc	gtaattttaa	29400
ggtacactta	gtatattact	agaataaagt	cagctgcaga	caacccttg	cacagctgga	29460
aagcaagtgt	ccaagcatca	aatcggtttc	caatcaatga	agtgcctgtg	agaggaaatc	29520
tcaactctct	ttagaagtaa	acaacaaagt	cgattgcctc	agctatgcgg	tatccgcaga	29580
gtgagtccta	aattttaa	ctgactacat	gtagaaaagc	gtttcgtgtg	acccatgacc	29640
aggaaataaa	tcgggtaata	caaacaggct	caggaatgag	agaaatgatt	agaattgcgt	29700
gaaaatttga	catatcagta	tgataactga	tttcaaatat	ttaaaaaac	aacatgcaag	29760
aaagcagata	tcatatcaag	agaaattaac	agtacagaat	agccaaatta	aattaaagag	29820
ctagtataaa	aaaagtatgt	cttaattgaa	aaaaattact	gtatggccgg	ctgatcaatt	29880
tagacgtttc	agaggaaaac	attacccaac	acacaattct	agagaaccta	cagaatgagc	29940
tacacacaca	cacacacaca	cacacacaaa	ctgaaaacac	accatactc	acacacacgc	30000
agaaactcac	aagttctaac	acacacagac	acgcgcaccc	ctgaagaaac	agtgaaatat	30060
aaaattaagc	gagcctcaca	gacatgtagg	aaaatatgaa	aagatttcct	gcatgtggga	30120
agcaagtcac	agtaaagagc	aagggagttt	ggaatagaaa	caaataccgg	aatcaaggat	30180
ggctgataac	ttttcaatta	cgaagaacat	taaaaaaaat	cacagaatcg	tgaaactcaa	30240
gggatcacat	agggaaatttc	ggaaaaaaa	cccaacctgt	atgatgtact	ttgtacatc	30300
acagttcgaa	ggtaacaagg	caaagatata	ataagaagaa	acctgtcacg	agaaactgga	30360
ggaaaaagag	ctgtgtcttc	ctacaagtac	actgatacaa	attgccaatg	tgttcacctc	30420
agaaacactg	gaagccagat	accagggaat	attgttaaaa	tgataatcag	gaacaaaaag	30480
agatcaaccg	ggaatgctga	atccagcaat	aaaatgcctt	gaagatcatc	catgtcggat	30540
aatgcataat	tgtgcactgc	cccaaagaaa	gaaaccggaa	actgtaagaa	ttggaaatca	30600
gcaggcttat	gtaacaagag	aggtgacccg	aaggaattag	gtagaagaag	aattgaacaa	30660
gaaaggaact	ttctgcagcc	cacgtaatga	agaatccagc	aattggcaaa	tgtagataga	30720
tgtaaatgca	aaatatTTTc	ttgatcaaat	ttctatatct	ttgtaaatga	gagttgacta	30780

ES 2 819 213 T3

cttgaaacaa aatgatagca agatatttaa cttcagcata tgtagaggta agaatttgaa	30840
atggtagcat aaatcacgaa gggattaatt cgaagtgtac cgttgtaagt ttctttacct	30900
catgcacgat ggtgtgtcat attaatataa gggtagctgt cgggttcgaa gggatattgc	30960
aaatcctaga gcaatcacia aggtttgaac tctgaggttt ttggtataat aagaatagtc	31020
catgcattca aaagaggga gccaaggaag aactagaagt ctttcaagag ctcaggctct	31080
tatacatcca gttgctcatt gaaccagctt cctggaatgg agggctctggg gttgagacta	31140
ggccacaagt ctagagtctc tagagagaca gtgttggaac cccatggccc ataatacatt	31200
tcccattttc tcaggcagcc agaggtcatg aatgtgagga tactgggagg ttggagcaac	31260
gttcttgga ggcataagga agagcgaatg cttcaagatc cccgcagccc aaactactcg	31320
cctgctttgc cccctaagtc atttttctct gctgctccgt agctgtccga cctcttcaga	31380
tctcttagtc caccctgccg tcttccttta tgccatgggt cccactgttc tttcaactca	31440
tccccctttc cctcagtcct ggagtagctg cggccagcag agggtagact gagagcagga	31500
gagaaggacc tgcctaggaa ccccttctag agatactgca tcctgcctgg gagcaagttt	31560
tccagggcag ctttgagaag tcttgagaa acaaacctac taaacctgac agacagtaat	31620
actatttgca caatgctttt ctgtgggaaa ggtagagcct tttcactacg tattgagtac	31680
atagagtgtg agggttgacc tggaacggct atcctcctgg atgacgtgtg ttttctgaag	31740
aactacatgt tcgttgcaac tcccacatta gaatatgaag tcctaccgag agagatacgg	31800
agactagaca gatacagatg catttgcatg tgaatacaca atcccacaat acagacgtca	31860
aaaccatac cagttattcc agagagatgg attgggtagg aggcagaagg agaatactct	31920
gatcgttttt cggccacgtg tgtgtgttat ctcagtgttt ctaagaagcg tttgctactt	31980
tagatttttt atttaaaaaa aatagtaata atctattaag tatgagagat gtgcagagag	32040
gattagtgat cgagagccat ttttctggt ggcaatcata tggtagctttt aatgggaata	32100
ttagaaaggc accggtaatg accttggtgc agcaciaagg agagagtgtg gggtagccct	32160
gcatgtgtgc ccacctcttg tgacgtgtat cgttttgga tttccagtgg cttgatcatg	32220
aactactgca ggaatccaga tgctgtggca gctccttatt gttatacagag ggatcccgt	32280
gtcaggtggg agtactgcaa cctgacgcaa tgctcagacg cagaaggac tgccgtcgcg	32340
cctccgactg ttaccccggt tccaagccta gaggtctcct ccgaacaagg taaggagtct	32400
gtggccagac atctacacgc ttcgatgctg ggatgaaaag ccatggaaat tcccactgat	32460
gcagccgct tcaatggtaa acggatgctc gagtgttgcc ggagttctgc catgttggg	32520
gaagcctccg tgtactctct gggggagcca cgggagtgat ttctggtgca acttggtg	32580
gctttgtctt tagaatgggc acaaaccttc cagggtgatg ggcttcacia ctcacctct	32640

ES 2 819 213 T3

tctaaaatgg	gctatctcag	tgtcttagcc	aaaattttta	ttgtaacgtg	ctgtcaggtg	32700
tgtgattctt	tctgtcgcag	taagcttttc	tggggatttc	ttcaagtagc	cagcagtcag	32760
tgcaatcttc	agcattgcag	atttcaaaaa	atgtggctct	ggagcctgtc	atcctcgaga	32820
aacctaacag	ggctgcatta	attccatatg	gtcctgggtc	tatggagcag	tatatgagct	32880
cccaatgctc	taaggctctt	cagtcctagg	ctttgaaggg	agtgatttct	cagtgttctt	32940
aaacctcttt	ctgatggcac	ttgtacctgt	gaggggtcta	gagagaaagg	ttagtagact	33000
tctcctttac	tgcaattcag	gatgcagggc	atgagaagat	tccctccctc	ctccaaggga	33060
agaaggtttt	ggcgtgcaca	catccttgag	aagcaaagtg	tctttgcctt	cagtcagata	33120
tataggatcg	ttttctgccc	catggcctgg	aagccagagg	ccttggcttt	catgatcaac	33180
gatctaggga	aacatgcaaa	atttccatgt	ctttccctc	ctctgccctc	gacagccaat	33240
taccacctgc	atcctgcatt	gccaaatgca	gtgccctttg	tatgaacatt	cagtagagtt	33300
tcatagaaag	gtgctacttc	gtgagcgcac	tttgacgtga	gaaggagtct	gttctgttct	33360
gtttttctaa	ggatttcagg	tgaaatat	cctagaactt	actacagttc	tagattggta	33420
ggaatctgta	ggtttgcctg	atgttttttg	gttggttttc	tcccatccat	ctgcctacag	33480
gtaagggaag	gataacgttc	gtaattctca	tagactcctt	tctggttgtg	tcataaatgg	33540
cttcacatat	ttcgttattc	tcagagatac	tcagtttatt	tcttgtgttt	tcatttcagc	33600
accgactgag	cagaggcctg	gggtgcagga	gtgctaccac	ggtaatggac	agagttatcg	33660
aggcacatac	tccaccactg	tcactggaag	aacctgccaa	gcttggcat	ctatgacacc	33720
acactcgcat	agtcggaccc	cagaatacta	cccaaagcg	tatgtctttg	ttctttacca	33780
taagagaaga	aagggccaa	tgaagtttct	gttacaagag	atgtgtctca	agctgagttc	33840
tccgaactca	acttgtgaca	gatgcagatg	gcgtagcaaa	atgtctcagg	atgattgcct	33900
tggagctaag	ggtctgagag	aagggaatg	ttaagctccc	tctccttcc	cctagttcta	33960
ttgagcagaa	gggaaatctg	gaggtgagga	gatcacatta	tgaagaaagt	cagaatgaca	34020
aaggaccaga	cacttagatt	acccttccac	aacaccaact	aaacgtcaat	ggagactttc	34080
cagttggaat	tccgttattc	tggcttccac	ttcctgaagg	gaaggttgcg	tttgcctttt	34140
ctctctgggt	tcaagaggaa	agaataggtg	cttatttatg	gacaggtgaa	ttgatctggt	34200
tctatatcta	cgtatattcc	gattgtcaga	aaaacactcg	ttcctaagta	ccagtggcct	34260
gaagggatac	aggttcccag	caagagaaga	tccaaggaag	gaaggcagat	gagagccagc	34320
acagagaggg	atgctgaaaa	gtaaaaggga	tgggtggatg	gagagaagcc	cgggtctgac	34380
caccaaatgg	ccaatatattt	ggccacaagc	gactaccaga	gacatggaaa	aatggtttct	34440
acatgtggga	caacagatgg	tagaggacct	agagaattga	gagaggggca	atgatgggct	34500
ccactccgca	gatgccttgg	ctttcttcc	ggataccctt	cctgcactga	atagcaagga	34560

ES 2 819 213 T3

gatggagccc aagcagactg tagccatctt gctgaatgga ggagagggat tggagtttgg	34620
gatgactgtg gtagctgaaa tttttctagg tctgctagaa ataagaactg gtttgtggag	34680
gaaaagagct ctacaaatac gcatagaagt ctctccagt cgttggcctg acatgacgct	34740
gcctgtgcac aggaaatggt tccacgagaa agtgtggcaa agaacattta ctgagaaaca	34800
gcaagtacaa gagcacagga agctcaataa agaagagaga gatcacatag cactctggga	34860
tactggagtt cttcccagct agaccagaga gtctcacgg agcacattgc caattcagtg	34920
gagaccccag aacagccgta atttaaaggt acacttagta tattactaga ataaagtcag	34980
ctgcagacaa ccccttgca agctggaaag caagtgtcca agcatcaa atcggtttccaa	35040
tcaatgaagt gcctgtggga ggaaatctca actctcttta gaagtaaaca acaaagtcga	35100
ttgcctcagc tatgcggtat ccgcagagt agtcctaaat ttaaaatctg actacatgta	35160
gaaaagcgtt tcgtgtgacc catgaccagg aaataaatcg ggtaatacaa acaggctcag	35220
gaatgagaga aatgattaga attgcgtgaa aatttgacat atcagtatga taactgattt	35280
caaataattta aaaaaacaac atgcaagaaa gcagatatca tatcaagaga aattaacagt	35340
acagaatagc caaattaaat taaagagcta gtataaaaaa agtatgtctt aattgaaaaa	35400
aattactgta tggccggctg atcaaattag acgtttcaga ggaaaacatt acccaacaca	35460
caattctaga gaacctacag aatgagctac acacacacac acacacacac acacacacac	35520
tgaaaacaca ccataactca cacacacgca gaaactcaca agttctaaca cacacagaca	35580
cgcgaccccc tgaagaaaca gtgaaatata aaattaagcg agcctcacag acatgtagga	35640
aaatatgaaa agatttcctg catgtgggaa gcaagtcaca gtaaagagca agggagtttg	35700
gaatagaaac aaataccgga atcaaggatg gctgataact tttcaattac gaagaacatt	35760
aaaaaaaaatc acagaatcgt gaaactcaag ggatcatata gggaatttcg gaaaaaaaaac	35820
ccaacctgta tgatgtactt ttgtacatca cagttcgaag gtaacaaggc aaagatataa	35880
taagaagaaa cctgtcacga gaaactggag gaaaaagagc tgtgtcttcc tacaagtaca	35940
ctgatacaaa ttgccaatgt gttcacctca gaaactctgg aagccagata ccagggaata	36000
ttgttaaaat gataatcagg aacaaaaaga gatcaaccgg gaatgctgaa tccagcaata	36060
aatgccttg aagatcatcc atgtcggata aatgcatatt gtgactgcc ccaaagaaag	36120
aaaccggaaa ctgtcagaat tggaatcag caggcttatg taacaagaga ggtgaccga	36180
aggaattagg tagaagaaga attgaacaag aaaggaaactt tctgcagccc acgtaatgaa	36240
gaatccagca attggcaaat gtagatagat gtaaagtcaa aatattttct tgatcaaatt	36300
tctatatctt tgtaaatgag agttgactac ttgaaacaaa atgatatgaa gatatttaac	36360
ttcagcatat gtagaggtaa gaatttgaaa tggtagcata aatcacgaag ggattaattc	36420

ES 2 819 213 T3

gaagtgtacc gttgtaagtt tctttacctc atgcacgatg gtgtgtcata ttaataaaaag	36480
ggtactgtgc ggggttcgaag ggatattgca aatcctagag caatcacaaa ggtttgaact	36540
ctgaggtttt tgggtataata agaatagtcc atgcattcaa aagaggggaag ccaaggaaga	36600
actagaagtc tttcaagagc tcaggctcctt atacatccag ttgctcattg aaccagcttc	36660
ctggaatgga ggggtctgggg ttgagactag gccacaagtc tagagtctct agagagacag	36720
tgttgaacc ccatggccca taatacattt cccattttct caggcagcca gaggtcatga	36780
atgtgaggat actgggaggt tggagcaacg ttcttgggag gcataaggaa gagcgaatgc	36840
ttcaagatcc ccgcagccca aactactcgc ctgctttgcc ccctaatagca tttttctctg	36900
ctgctccgta gctgtccgac ctcttcagat ctcttagtcc accctgccgt ctctctttat	36960
gccatgggtc ccattgttct ttcaactcat ccccttttcc ctccagtcctg gagtagctgc	37020
ggccagcaga gggtagactg agagcaggag agaaggacct gcctaggaac cccttctaga	37080
gatactgcat cctgcctggg agcaagtttt ccagggcagc tttgagaagt cttggagaaa	37140
caaacctact aaacctgaca gacagtaata ctatttgac aatgcttttc tgtgggaaag	37200
gtagagcctt ttcactacgt attgagtaca tagagtgtga gggttgacct ggaacggcta	37260
tcctcctgga tgacgtgcgt tttctgaaga actacatgtt cgttgcaact cccacattag	37320
aatatgaagt cctaccgaga gagatacgga gactagacag atacagatgc atttgcatgt	37380
gaatacacaa tcccacaata cagacgtcaa aaccataacc agttattcca gagagatgga	37440
ttgggcagaa ggcagaagga gaatactctg atcgtttttc ggccacgtgt gtgtgttatc	37500
tcagtgtttc taagaagcgt ttgctacttt agatttttta tttaaaaaaa atagtaataa	37560
tctattaagt atgagagatg tgcagagagg attagtgatc gagagccatt tttgctggtg	37620
gcaatcatat ggtactttta atgggaatat tagaaaggca ccggtaatga ccttgttgca	37680
gcacaaagga gagagtgtgg ggtgcccctg catgttgtcc cacctcttgt gacgtgtatc	37740
gttttggaat ttccagtggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag	37800
ctccttattg ttatacgagg gatcccggtg tcagggtgga gtactgcaac ctgacgcaat	37860
gctcagacgc agaagggact gccgtcgcgc ctccgactgt taccgccgtt ccaagcctag	37920
aggctccttc cgaacaaggt aaggagtctg tggccagaca tctacacgct tcgatgctgg	37980
gatgaaaagc catggaattt cccactgatg cagccgcctt caatggtaaa cggatgctcg	38040
agtgttgctt gagttctacc atgtaggagg aagcctccgt gcactctctg ggggagccag	38100
cggagtgatt tctggtgcaa cgtggttggg ctttgtcttt aggatgggca caaacctcc	38160
agggggatcg acttcaaaat tcaccttggt gtaaaacggg ctacctcagt gtcccagcca	38220
aaatttttat tgtaacatgc tgtcagggtg gtcactcttt ccaagccagt aagcttttcc	38280
ggggatttct tcaagtagcc agcattcaga gcaatcttca gcattgcaga ttctgagaaa	38340

ES 2 819 213 T3

tgtggctctg gagcctgtca ccctcgagaa acctaagagg gctgcattga ttccatgtgg	38400
ccctgggtct atggagcagt acatgagctc ccagtgtctt aaggctcttc agccctaggc	38460
tttgaaggga gtgatttctc agtattctta aacctcttct tgatgacact tgtacctgtg	38520
aggggtctag agagaaagag tagtagactc ctactttact acaattcagg atgcagggca	38580
tgagaggatt ccctctctcc tccaagggaa gaagcttttg gcgtgcacac atccctgaga	38640
agcaaagtgt ctttgtcttc agtcagatac ataggaccgt tttctgcccc atggcccgga	38700
agccaaaggc cttggctttc atgatcaacg gtctaggga acatgcaaaa tttccatgtc	38760
tgtcccaaac tctgcccccg acagccaatt accacctgca gcccgattg ccaaatgcgg	38820
tgccgtttgc atgaagattc agtagagttt cctagaaagg tgctacctcg tgagctcact	38880
ttccaatgag gaatctgacg tgttgtgttt ctctaagggt tcaggtgaaa tatttccaag	38940
aacttactac agttctagaa tgggaggaat ctgttgcttt ggtgtttggt tgttggtcgg	39000
ttttctcaca tccatctgcc tatggataag gaaaagagaa cggctcgta tctcatagac	39060
tcctttctgg ttgtgtcaca aatggcttca catgtttctc tatgctcaga gatactcagc	39120
ttgatttccc gtgttttcat ttcagcaccg actgagcaaa ggcttggggg gcaggagtgc	39180
taccatggta atggacagag ttatcgaggc acatactcca ccactgtcac aggaagaacc	39240
tgccaagctt ggtcatctat gacaccacac tcgcatagtc ggaccccaga atactacca	39300
aatgcgtatg tctttgttct ttaccataag agaagaaagg gccaaagtga gtttctgtta	39360
caagagatgt gtctcaagct gagttctccg aactcaactt gtgacagatg cagatggcgt	39420
agcaaaatgt ctcaggatga ttgccttggg gctaagggtc tgagagaagg gaaatgttaa	39480
gctccctctc ctctctccta gttctattga gcagaaggga aatctggagg tgaggagatc	39540
acattatgaa gaaagtcaga atgacaaagg accagacact tagattaccc ttccacaaca	39600
ccaactaaac gtcaatggag actttccagt tggaattccg ttattctggc ttccacttcc	39660
tgaagggaag gttgcgtttg cttttctctc ctgggttcaa gaggaagaa taggtgctta	39720
tttatggaca ggtgaattga tctgtttcta tatctacgta tattccgatt gtcagaaaaa	39780
cactcgttcc taagtaccag tggcctgaag ggatacaggt tcccagcaag agaagatcca	39840
aggaagggaag gcagatgaga gtcagcacag agagggatgc tgaaaagtaa aagggatggg	39900
tggaatggaga gaagcccggg tctgaccacc caatggccaa tattttggcc acaagcgact	39960
accagagaca tggaaaaatg gtttctacat gtgggacaac agatggtaga ggacctagag	40020
aattgagaga ggggcaatga tgggctccac tccgcagatg ccttggcttt cttcctggat	40080
acccttctct cactgaatag caaggagatg gagcccaagc agactgtagc catcttgctg	40140
aatggaggag agggattgga gtttgggatg actgtggtag ctgaaatfff tctaggtctg	40200

ES 2 819 213 T3

ctagaaataa	gaactggttt	gtggaggaaa	agagctctac	aaatacgcat	agaagtctcc	40260
tccagtcgtt	ggcctgacat	gacgctgcct	gtgcacagga	aatggttcca	cgagaaagt	40320
tggcaaagaa	catttactga	gaaacagcaa	gtacaagagc	acaggaagct	caataaagaa	40380
gagagagatc	acatagcact	ctgggatact	ggagttcttc	ccagctagac	cagagagtcc	40440
tcacggagca	cattgccaat	tcagtggaga	ccccagaaca	gccgtaattt	aaaggtacac	40500
ttagtatatt	actagaataa	agtcagctgc	agacaacccc	ttgcacagct	ggaaagcaag	40560
tgtccaagca	tcaaatcggt	ttccaatcaa	tgaagtgcct	gtgagaggaa	atctcaactc	40620
tctttagaag	taaacaacaa	agtcgattgc	ctcagctatg	cggtatccgc	agagtgaagc	40680
ctaaatttaa	aatctgacta	catgtagaaa	agcgtttcgt	gtgacccatg	accaggaaat	40740
aaatcgggta	atacaaacag	gctcaggaat	gagagaaatg	attagaattg	cgtgaaaatt	40800
tgaatatatca	gtatgataac	tgatttcaaa	tattttaaaaa	aacaacatgc	aagaaagcag	40860
atatcatatc	aagagaaatt	aacagtacag	aatagccaaa	ttaaattaaa	gagctagtat	40920
aaaaaaagta	tgtcttaatt	gaaaaaaatt	actgtatggc	cggctgatca	atttagacgt	40980
ttcagaggaa	aacattaccc	aacacacaat	tctagagaac	ctacagaatg	agctacacac	41040
acacacacac	acacacacac	aaactgaaaa	cacaccata	ctcacacaca	cgcagaaact	41100
cacaagttct	aacacacaca	gacacgcgca	cccctgaaga	aacagtgaaa	tataaaatta	41160
agcgcgcctc	acagacatgt	aggaaaaat	gaaaagattt	cctgcagtgt	ggaagcaagt	41220
cacagtaaag	agcaaggag	tttggaatag	aaacaaatac	cagaatcaag	gatggctgat	41280
aacttttcaa	ttacgaagaa	cattaaaaaa	aatcacagaa	tcgtgaaact	caagggatca	41340
catagggaat	ttcgaaaaaa	aaacccaacc	tgtatgatgt	acttttgtac	atcacagttc	41400
gaaggtaaca	aggcaagat	ataataagaa	gaaacctgtc	acgagaaact	ggaggaaaaa	41460
gagctgtgtc	ttcctacaag	tacactgata	caaattgcc	atgtgttcac	ctcagaaaca	41520
ctggaagcca	gataccagg	aatattgtta	aatgataat	caggaacaaa	aagagatcaa	41580
ccgggaatgc	tgaatccagc	aataaaatgc	cttgaagatc	atccatgtcg	gataaatgca	41640
tattgtgcac	tgccccaaag	aaagaaaccg	gaaactgtaa	gaattggaaa	tcagcaggct	41700
tatgtaacaa	gagaggtgac	ccgaagggaat	taggtagaag	aagaattgaa	caagaaagga	41760
actttctgca	gcccacgtaa	tgaagaatcc	agcaattggc	aatgtagat	agatgtaaat	41820
gcaaaatatt	ttcttgatca	aatttctata	tctttgtaaa	tgagagttga	ctacttgaaa	41880
caaaatgata	gcaagatatt	taacttcagc	atatgtagag	gtaagaattt	gaaatggtag	41940
cataaatcac	gaagggatta	attcgaagt	taccgttgta	agtttcttta	cctcatgcac	42000
gatggtgtgt	catattaata	aaaggtact	gtgcgggttc	gaagggatat	tgcaaatcct	42060
agagcaatca	caaaggtttg	aactctgagg	tttttggtat	aataagaata	gtccatgcat	42120

ES 2 819 213 T3

tcaaaagagg gaagccaagg aagaactaga agtctttcaa gagctcaggc tcttatacat	42180
ccagttgctc attgaaccag cttcctggaa tggaggggtct ggggttgaga ctaggccaca	42240
agtctagagt ctctagagag acagtgttgg aaccccatgg cccataatac atttcccatt	42300
ttctcaggca gccagaggtc atgaatgtga ggatactggg aggttggagc aacgttcttg	42360
ggaggcataa ggaagagcga atgcttcaag atccccgcag cccaaactac tgcctgctt	42420
tgccccctaa tgcatttttc tctgctgctc cgtagctgtc cgacctcttc agatctctta	42480
gtccaccctg ccgtcttcct ttatgccatg ggtccactg ttctttcaac tcatccccct	42540
ttccctcagt cccggagtag ctgcggccag cagagggtag actgagagca ggagagaagg	42600
acctgcctag gaacccttc tagagatact gcacctgcc tgggagcaag ttttccaggg	42660
cagctttgag aagtcttgga gaaacaaacc tactaaacct gacagacagt aatactatth	42720
gcacaatgct tttctgtggg aaaggtagag ccttttctact acgtattgag tacatagagt	42780
gtgaggggtg acctggaacg gctatcctcc tggatgacgt gtgttttctg aagaactaca	42840
tgttcgttgc aactcccaca ttagaatatg aagtcctacc gagagagata cgggagactag	42900
acagatacag atgcatttgc atgtgaatac acaatcccac aatacagacg tcaaaaccca	42960
taccagttat tccagagaga tggattgggc agaaggcaga aggagaatac tctgatcggt	43020
tttcggccac gtgtgtgtgt tatctcagtg tttctaagaa gcgtttgcta ctttagatth	43080
tttatthtaa aaaaatagta ataatctatt aagtatgaga gatgtgcaga gaggattagt	43140
gatcgagagc catttttgct ggtggcaatc atatggtact tthaatggga atattagaaa	43200
ggcaccggta atgaccttgt tgcagcacia aggagagagt gtgggggtgcc cctgcatgth	43260
gtcccacctc ttgtgacgtg tatcgttttg gaatttccag tggcttgatc atgaactact	43320
gcaggaatcc agatgctgtg gcagctcctt attgttatac gagggatccc ggtgtcaggth	43380
gggagtactg caacctgacg caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc gcgcctccga	43440
ctgttacccc ggttccaagc ctagaggctc cttccgaaca aggtaaggag tctgtggcca	43500
gacatctaca cgcttcgatg ctgggatgaa aagccatgga aattcccact gatgcagccg	43560
ccttcaatgg taaacggatg ctcgagtgtt gcctgagttc taccatgtag gaggaagcct	43620
ccgtgcactc tctgggggag ccagcggagt gatttctggt gcaacgtggt tgggctttgt	43680
ctttaggatg ggcacaaacc ctccaggggg atcgacttca aaattcacct tgttgtaaaa	43740
cgggctacct cagtgtccca gccaaaatth ttattgtaac atgctgtcag gtgtgtcact	43800
ctttccaagc cagtaagctt ttccggggat ttcttcaagt agccagcatt cagagcaatc	43860
ttcagcattg cagattctga gaaatgtggc tctggagcct gtcaccctcg agaaacctaa	43920
gagggctgca ttgattccat gtggccctgg gtctatggag cagtacatga gctcccagtg	43980

ES 2 819 213 T3

ctctaaggct	cttcagccct	aggctttgaa	gggagtgatt	tctcagtatt	cttaaacctc	44040
tttctgatga	cacttgtagc	tgtgaggggt	ctagagagaa	agagtagtag	actcctactt	44100
tactacaatt	caggatgcag	ggcatgagag	gattccctct	ctcctccaag	ggaagaagct	44160
tttggcgtgc	acacatccct	gagaagcaaa	gtgtctttgt	cttcagtcag	atacatagga	44220
ccgttttctg	ccccatggcc	cggaaagcaa	aggccttggc	tttcatgac	aacgggtctag	44280
ggaaacatgc	aaaattttcca	tgtctgtccc	aaactcttcc	cccgacagcc	aattaccacc	44340
tgcagcccgc	attgccaaat	gcggtgccgt	ttgcatgaag	attcagtaga	gtttcctaga	44400
aaggtgctac	ctcgtgagct	cactttccaa	tgaggaatct	gatctgttgt	gtttctctaa	44460
gggtgcagg	gaaatatttc	caagaactta	ctacagttct	agaatgggag	gaatctgttg	44520
ctttggtgtt	tgtttggttg	tcggttttct	cacatccatc	tgccatgga	taaggaaaag	44580
agaacggctg	taattctcat	agactccttt	ctgggtgtgt	cacaaatggc	ttcacatgtt	44640
tctctatgct	cagagatact	cagcttgatt	tcccggtttt	tcatttcagc	accgactgag	44700
caaaggcctg	gggtgcagga	gtgctacat	ggtaatggac	agagttatcg	aggcacatac	44760
tccaccactg	tcacaggaag	aacctgccaa	gcttggtcat	ctatgacacc	acactcgcat	44820
agtcggaccc	cagaatacta	cccaaagcg	tatgtctttg	ttctttacca	taagagaaga	44880
aagggccaa	tgaagtttct	gttacaagag	atgtgtctca	agctgagttc	tccgaactca	44940
acttgtgaca	gatgcagatg	gcgtagcaaa	atgtctcagg	atgattgcct	tggagctaag	45000
gggtctgagag	aagggaatg	ttaagctccc	tctccttcc	cctagttcta	ttgagcagaa	45060
gggaaatctg	gaggtgagaa	gatcacatta	tgaagaaagt	cagaatgaca	aaggaccaga	45120
cacttagatt	acccttccac	aacaccaact	aaacgtcaat	ggagactttc	cagttggaat	45180
tccgttattc	tggtctccac	ttcctgaagg	gaagggtgcg	tttgcctttt	ctctctgggt	45240
tcaagaggaa	agaataggtg	cttatttatg	gacaggtgaa	ttgatctgtt	tctatatcta	45300
cgtatattcc	gattgtcaga	aaaacactcg	ttcctaagta	ccagtggcct	gaagggatac	45360
aggttcccag	caagagaaga	tccaaggaag	gaaggcagat	gagagtcagc	acagagaggg	45420
atgctgaaaa	gtaaaaggga	tggttggtg	gagagaagcc	cgggtctgac	cacccaatgg	45480
ccaatatttt	ggccacaagc	gactaccaga	gacatggaaa	aatggtttct	acatgtggga	45540
caacagatgg	tagaggacct	agagaattga	gagaggggca	atgatgggct	ccactccgca	45600
gatgccttgg	ctttcttcc	ggataccctt	cctgcactga	atagcaagga	gatggagccc	45660
aagcagactg	tagccatctt	gctgaatgga	ggagagggat	tggagtttgg	gatgactgtg	45720
gtagctgaaa	ttttcttagg	tctgctagaa	ataagaactg	gtttgtgtgg	aggaaaagag	45780
ctctacaaat	acgcatagaa	gtctcctcca	gtcgttggcc	tgacatgacg	ctgcctgtgc	45840
acaggaaatg	gttccacgag	aaagtgtggc	aaagaacatt	tactgagaaa	cagcaagtac	45900

ES 2 819 213 T3

aagagcacag gaagctcaat aaagaagaga gagatcacat agcactctgg gatactggag	45960
ttcttcccag ctagaccaga gagtcctcac ggagcacatt gccaatcag tggagacccc	46020
agaacagccg taattttaaag gtacacttag tatattacta gaataaagtc agctgcagac	46080
aacccttgac acagctggaa agcaagtgtc caagcatcaa atcggtttcc aatcaatgaa	46140
gtgcctgtga gaggaaatct caactctctt tagaagtaaa caacaaagtc gattgcctca	46200
gctatgcggt atccgcagag tgagtcctaa atttaaaatc tgactacatg tagaaaagcg	46260
tttcgtgtga cccatgacca ggaaataaat cgggtaatac aaacaggctc aggaatgaga	46320
gaaatgatta gaattgctg aaaatttgac atatcagtat gataactgat ttcaaattt	46380
taaaaaaca acatgcaaga aagcagatat catatcaaga gaaattaaca gtacagaata	46440
gccaaattaa attaaagag tagtataaaa aaagtatgtc ttaattgaaa aaaattactg	46500
tatggccggc tgatcaattt agacgtttca gaggaaaaca ttaccaaca cacaattcta	46560
gagaacctac agaattgagct acacacacac acacacacac acacacaaac tgaaaacaca	46620
cccatactca cacacacgca gaaactcaca agtttctaaca cacacagaca cgcgaccccc	46680
tgaagaaaca gtgaaatata aaattaagcg agcctcacag acatgtagga aaatatgaaa	46740
agatttcctg catgtgggaa gcaagtcaca gtaaagagca agggagtttg gaatagaac	46800
aaataccgga atcaaggatg gctgataact tttcaattac gaagaacatt aaaaaaatc	46860
acagaatcgt gaaactcaag ggatcacata gggaatttcg gaaaaaaaac ccaacctgta	46920
tgatgtactt ttgtacatca cagttcgaag gtaacaaggc aaagatataa taagaagaaa	46980
cctgtcacga gaaactggag gaaaaagagc tgtgtcttcc tacaagtaca ctgatacaaa	47040
ttgccaatgt gttcacctca gaaacactgg aagccagata ccagggaata ttgttaaaat	47100
gataatcagg aacaaaaaga gatcaaccgg gaatgctgaa tccagcaata aaatgccttg	47160
aaggatcatcc atgtcggata aatgcatatt gtgcactgcc ccaaagaaag aaaccggaaa	47220
ctgtaagaat tggaaatcag caggcttatg taacaagaga ggtgaccga aggaattagg	47280
tagaagaaga attgaacaag aaaggaactt tctgcagccc acgtaatgaa gaatccagca	47340
attggcaaatt gtagatagat gtaaatgcaa aatattttct tgatcaaatt tctatatctt	47400
tgtaaatgag agttgactac ttgaaacaaa atgatagcaa gatatttaac ttcagcatat	47460
gtagaggtaa gaatttgaaa tggtagcata aatcacgaag ggattaattc gaagtgtacc	47520
gttgtaagtt tctttacctc atgcacgatg gtgtgtcata ttaataaaag ggtactgtgc	47580
gggttcgaag ggatattgca aatcctagag caatcacaaa ggtttgaaact ctgaggtttt	47640
tggataata agaatagtcc atgcattcaa aagagggaag ccaaggaaga actagaagtc	47700
tttcaagagc tcaggctctt atacatccag ttgctcattg aaccagcttc ctggaatgga	47760

ES 2 819 213 T3

gggtctgggg	ttgagactag	gccacaagtc	tagagtctct	agagagacag	tgttggaacc	47820
ccatggccca	taatacattt	cccattttct	caggcagcca	gaggtcatga	atgtgaggat	47880
actgggaggt	tggaagcaac	ttcttgggag	gcataaggaa	gagcgaatgc	ttcaagatcc	47940
ccgcagccca	aactactcgc	ctgctttgcc	ccctaatagc	tttttctctg	ctgctccgta	48000
gctgtccgac	ctcttcagat	ctcttagtcc	accctgccgt	cttcctttat	gccatgggtc	48060
ccactgttct	ttcaactcat	ccccctttcc	ctcagtcccg	gagtagctgc	ggccagcaga	48120
gggtagactg	agagcaggag	agaaggacct	gcctaggaac	cccttctaga	gatactgcat	48180
cctgcctggg	agcaagtfff	ccagggcagc	tttgagaagt	cttggagaaa	caaacctact	48240
aaacctgaca	gacagtaata	ctatttgcac	aatgcttttc	tgtgggaaag	gtagagcctt	48300
ttcactacgt	attgagtaca	tagagtgtga	gggttgacct	ggaacggcta	tcctcctgga	48360
tgacgtgcgt	tttctgaaga	actacatggt	cggttgcaact	cccacattag	aatatgaagt	48420
cctaccgaga	gagatacgga	gactagacag	atacagatgc	atttgcatgt	gaatacacia	48480
tcccacaata	cagacgtcaa	aaccataacc	agttattcca	gagagatgga	ttgggcagaa	48540
ggcagaagga	gaatactctg	atcgtttttc	ggccacgtgt	gtgtgttata	tcagtgtttc	48600
taagaagcgt	ttgctacttt	agatttttta	tttaaaaaaa	atagtaataa	tctattaagt	48660
atgagagatg	tgacagagag	attagtgtac	gagagccatt	tttgctggtg	gcaatcatat	48720
ggtactttta	atgggaatat	tagaaaggca	ccggtaatga	ccttggttga	gcacaaagga	48780
gagagtgtgg	ggtgcccctg	catgttgtcc	cacctcttgt	gacgtgtata	gttttggaat	48840
ttccagtggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttattg	48900
ttatacgagg	gatcccgggtg	tcagggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	48960
agaagggact	gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	49020
cgaacaaggt	aaggagtctg	tgccagacac	tctacacgct	tcgatgctgg	gatgaaaagc	49080
catggaaatt	cccactgatg	cagccgcctt	caatggtaaa	cggatgctcg	agtgttgctt	49140
gagttctacc	atgtaggagg	aagcctccgt	gcactctctg	ggggagccag	cggagtgatt	49200
tctggtgcaa	cgtggttggg	ctttgtcttt	aggatgggca	caaaccctcc	agggggatcg	49260
acttcaaaat	tcaccttggt	gtaaaacggg	ctacctcagt	gtcccagcca	aaatffffat	49320
tgtaacatgc	tgtcagggtg	gtcactcttt	ccaagccagt	aagcttttcc	ggggatttct	49380
tcaagtagcc	agcattcaga	gcaatcttca	gcattgcaga	ttctgagaaa	tgtggctctg	49440
gagcctgtca	ccctcgagaa	acctaagagg	gctgcattga	ttccatgtgg	ccctgggtct	49500
atggagcagt	acatgagctc	ccagtgtctt	aaggctcttc	agccctaggc	tttgaaggga	49560
gtgatttctc	agtattctta	aacctctttc	tgatgacact	tgtacctgtg	aggggtctag	49620
agagaaagag	tagtagactc	ctactttact	acaattcagg	atgcagggca	tgagaggatt	49680

ES 2 819 213 T3

ccctctctcc	tccaagggaa	gaagcttttg	gcgtgcacac	atccctgaga	agcaaagtgt	49740
ctttgtcttc	agtcagatac	ataggaccgt	tttctgcccc	atggcccgga	agccaaaggc	49800
cttggtcttc	atgatcaacg	gtctagggaa	acatgcaaaa	tttccatgtc	tgtcccaaac	49860
tctgcccccg	acagccaatt	accacctgca	gcccgcattg	ccaaatgcgg	tgccgtttgc	49920
atgaagattc	agtagagttt	cctagaaagg	tgctacctcg	tgagctcact	ttccaatgag	49980
gaatctgata	tgttgtgttt	ctctaagggt	tcaggtgaaa	tatttccaag	aacttactac	50040
agttctagaa	tgggaggaat	ctgttgcttt	ggtgtttgtt	tgttggtcgg	ttttctcaca	50100
tccatctgcc	tatggataag	gaaaagagaa	cggtcgtaat	tctcatagac	tcctttctgg	50160
ttgtgtcaca	aatggcttca	catgtttctc	tatgctcaga	gatactcagc	ttgatttccc	50220
gtgttttcat	ttcagcaccg	actgagcaaa	ggcctggggt	gcaggagtgc	taccatggta	50280
atggacagag	ttatcgaggc	acatactcca	ccactgtcac	aggaagaacc	tgccaagctt	50340
ggtcatctat	gacaccacac	tcgcatagtc	ggaccccaga	atactacca	aatgcgtatg	50400
tctttgttct	ttaccataag	agaagaaagg	gccaagtga	gtttctgtta	caagagatgt	50460
gtctcaagct	gagttctccg	aactcaactt	gtgacagatg	cagatggcgt	agcaaaatgt	50520
ctcaggatga	ttgccttggg	gctaaggggt	tgagagaagg	gaaatgttaa	gctccctctc	50580
cttcctccta	gttctattga	gcagaaggga	aatctggagg	tgaggagatc	acattatgaa	50640
gaaagtcaga	atgacaaagg	accagacact	tagattaccc	ttccacaaca	ccaactaac	50700
gtcaatggag	actttccagt	tgggaattccg	ttattctggc	ttccacttcc	tgaagggaag	50760
gttgcgtttg	ccttttctct	ctgggttcaa	gaggaaagaa	taggtgctta	tttatggaca	50820
ggtgaattga	tctgtttcta	tatctacgta	tattccgatt	gtcagaaaaa	cactcgttcc	50880
taagtaccag	tggcctgaag	ggatacaggt	tcccagcaag	agaagatcca	aggaaggaag	50940
gcagatgaga	gtcagcacag	agagggatgc	tgaaaagtaa	aagggatggg	tggatggaga	51000
gaagcccggg	tctgaccacc	caatggccaa	tattttggcc	acaagcgact	accagagaca	51060
tggaaaaatg	gtttctacat	gtgggacaac	agatggtaga	ggacctagag	aattgagaga	51120
ggggcaatga	tgggctccac	tccgcagatg	ccttggcttt	cttcctggat	acccttctctg	51180
cactgaatag	caaggagatg	gagcccaagc	agactgtagc	catcttgctg	aatggaggag	51240
agggattgga	gtttgggatg	actgtggtag	ctgaaatttt	tctaggtctg	ctagaaataa	51300
gaactggttt	gtgtggagga	aaagagctct	acaaatacgc	atagaagtct	cctccagtcg	51360
ttggcctgac	atgacgctgc	ctgtgcacag	gaaatggttc	cacgagaaag	tgtggcaaag	51420
aacatttact	gagaaacagc	aagtacaaga	gcacaggaag	ctcaataaag	aagagagaga	51480
tcacatagca	ctctgggata	ctggagttct	tcccagctag	accagagagt	cctcacggag	51540

ES 2 819 213 T3

cacattgcc	attcagtga	gacccagaa	cagccgta	ttaaaggtac	acttagaata	51600
ttactagaat	aaagtcagct	gcagacaacc	ccttgccag	ctggaaagca	agtgtccaag	51660
catcaaatcg	gtttccaatc	aatgaagtgc	ctgtgagagg	aaatctcaac	tctctttaga	51720
agtaaacac	aaagtcgatt	gcctcagcta	tgccgtatcc	gcagagtga	tcctaaattt	51780
aaaatctgac	tacatgtaga	aaagcgtttc	gtgtgaccca	tgaccaggaa	ataaatcggg	51840
taatacaaac	aggctcagga	atgagagaaa	tgattagaat	tgcgtagaaa	tttgacatat	51900
cagtatgata	actgatttca	aatattttaa	aaaacaacat	gcaagaaagc	agatatcata	51960
tcaagagaaa	ttaacagtac	agaatagcca	aattaaatta	aagagctagt	ataaaaaaag	52020
tatgtcttaa	ttgaaaaaaa	ttactgtatg	gccggctgat	caaattagac	gtttcagagg	52080
aaaacattac	ccaacacaca	attttagaga	acctacagaa	tgagctacac	acacacacac	52140
acacacacac	acacacacaa	actgaaaaca	caccatact	cacacacacg	cagaaactca	52200
caagttctaa	cacacacaga	cacgcgcacc	cctgaagaaa	cagtgaata	taaaattaag	52260
cgagcctcac	agacatgtag	gaaaatatga	aaagatttcc	tgcatgtggg	aagcaagtca	52320
cagtaaagag	caaggaggtt	tataatagaa	acaataacca	gaatcaagga	tggctgataa	52380
cttttcaatt	acgaagaaca	ttaaaaaaa	tcacagaatc	gtgaaactca	agggatcata	52440
tagggaattt	cggaaaaaaa	acccaacctg	tatgatgtac	ttttgtacat	cacagttcga	52500
aggtaacaag	gcaaagatgt	aataagaaga	aacctgtcac	gagaaactgg	aggaaaaaga	52560
gctgtgtcct	cctacaagta	caactgataca	aattgccaat	gtgttcacct	cagaaacact	52620
ggaagccaga	taccagggaa	tattgtttaa	atgataatca	ggaacaaaaa	gagatcaacc	52680
gggaatgctg	aatccagcaa	taaaatgcct	tgaaggtcat	ccatgtcgga	taaatgcata	52740
ttgtgcactg	ccccaaagaa	agaaaccgga	aactgtaaga	attggaaatc	agcaggctta	52800
tgtaacaaga	gaggtgaccc	gaaggaatta	ggtagaagaa	gaattgaaca	agaaagggaac	52860
tttctgcagc	ccacgtaatg	aagaatccag	caattggcaa	atgtagatag	atgtaaatgc	52920
aaaatatttt	cttgatcaaa	tttctatatc	tttgtaaatg	agagttgact	acttgaaaca	52980
aatgatagc	aagatattta	acttcagcat	atgtagaggt	aagaatttga	aatggtagca	53040
taaatcacga	agggattaat	tcgaagtgtg	ccgttgtaag	tttctttacc	tcatgcacga	53100
tggtgtgtca	tattaataaa	agggtactgt	gcgggttcga	agggatattg	caaatcctag	53160
agcaatcaca	aaggtttgaa	ctctgaggtt	tttggtataa	taagaatagt	ccatgcattc	53220
aaaagagggg	agccaaggaa	gaactagaag	tctttcaaga	gctcaggctc	ttatacatcc	53280
agttgctcat	tgaaccagct	tcctggaatg	gagggctctg	ggttgagact	aggccacaag	53340
tctagagtct	ctagagagac	agtgttgga	ccccatggcc	cataatacat	ttcccatttt	53400
ctcaggcagc	cagaggtcat	gaatgtgagg	atactgggag	gttgagca	cgttcttggg	53460

ES 2 819 213 T3

aggcataagg aagagcgaat gcttcaagat ccccgagcc caaactactc gcctgctttg	53520
ccccctaattg catTTTTtctc tgctgctccg tagctgtccg acctcttcag atctcttagt	53580
ccaccctgcc gtcttccttt atgccatggg tccactgtt ctttcaactc atcccccttt	53640
ccctcagtcc cggagtagct gcggccagca gagggtagac tgagagcagg agagaaggac	53700
ctgcctagga accccttcta gagatactgc atcctgcctg ggagcaagtt ttccagggca	53760
gctttgagaa gtcttgagga aacaaacctc ctaaacctga cagacagtaa tactatttgc	53820
acaatgcttt tctgtgggaa aggtagagcc ttttactac gtattgagta catagagtgt	53880
gagggttgac ctggaacggc tatcctctg gatgacgtgc gttttctgaa gaactacatg	53940
ttcgttgcaa ctccacatt agaatatgaa gtccctaccga gagagatacg gagactagac	54000
agatacagat gcatttgcat gtgaatacac aatccacaa tacagacgtc aaaaccata	54060
ccagttattc cagagagatg gattgggcag aaggcagaag gagaatactc tgatcgtttt	54120
tcggccacgt gtgtgtgtta tctcagtgtt tctaagaagc gtttgctact ttagattttt	54180
tatttaaaaa aaatagtaat aatctattaa gtatgagaga tgtgcagaga cgattagtga	54240
tcgagagcca tttttgctgg tggcaatcat atggtaactt taatgggaat attagaaagg	54300
caccggaat gaccttgttg cagcaciaag gagagagtgt ggggtgccc tgcattgtgt	54360
cccacctctt gtgacgtgta tcgttttggg atttccagtg gcttgatcat gaactactgc	54420
aggaatccag atgctgtggc agctccttat tggtatacga gggatcccg tgctcaggtg	54480
gagtactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact	54540
gttaccocgg ttccaagcct agaggctcct tccgaacaag gtaaggagtc tgtggccaga	54600
catctacacg ctctgatgct gggatgaaaa gccatggaaa tccccactga tgcagccgcc	54660
ttcaatggta aacggatgct cgagtgttgc ctgagttcta ccatgtagga ggaagcctcc	54720
gtgcactctc tgggggagcc agcggagtga tttctggtgc aacgtggttg ggctttgtct	54780
ttaggatggg caciaaacct ccagggggat cgacttcaaa attcaccttg ttgtaaaacg	54840
ggctacctca gtgtcccagc caaaattttt attgtaacat gctgtcaggt gtgtcactct	54900
ttccaagcca gtaagctttt ccggggattt cttcaagtag ccagcattca gagcaatctt	54960
cagcattgca gattctgaga aatgtggctc tggagcctgt catcctcgag aaacctaaca	55020
gggctgcatt aattccatat ggtcctgggt ctatggagca gtatatgagc tccaatgct	55080
ctaaggctct tcagtcctag gctttgaagg gagtgaattc tcagtgttct taaacctctt	55140
tctgatggca cttgtacctg tgaggggtct agagagaaaag gttagtagac ttctccttta	55200
ctgcaattca ggatgcaggc catgagaaga ttccctccct cctccaaggg aagaaggttt	55260
tggcgtgcac acatccttga gaagcaaagt gtctttgcct tcagtcagat atataggatc	55320

ES 2 819 213 T3

gttttctgcc	ccatggcctg	gaagccagag	gccttggtt	tcatgatcaa	cgatctaggg	55380
aaacatgcaa	aatttccatg	tctttccct	cctctgccct	cgacagccaa	ttaccacctg	55440
catcctgcat	tgccaaatgc	agtgcccttt	gtatgaacat	tcagtagagt	ttcatagaaa	55500
ggtgctactt	cgtgagcgca	ctttgcagt	agaaggagtc	tgttctgttc	tgtttttcta	55560
aggatttcag	gtgaaatatt	tcctagaact	tactacagtt	ctagattggt	aggaatctgt	55620
aggtttgctg	tatgtttttt	ggttggtttt	ctcccatcca	tctgcctaca	ggttaaggga	55680
agataacggt	cataattctc	atagactcct	ttctggttgt	gtcataaatg	gcttcacata	55740
tttcgttatt	ctcagagata	ctcagtttat	ttcttgtgtt	ttcatttcag	caccgactga	55800
gcagaggcct	ggggtgcagg	agtgtctacca	cggtaatgga	cagagttatc	gaggcacata	55860
ctccaccact	gtcactggaa	gaacctgcc	agcttggtca	tctatgacac	cacactcgca	55920
tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	gtatgtcttt	gttctttacc	ataagagaat	55980
aaagggccaa	ctgaagtttc	tgtgacaaga	gacatgcttc	aagctgagtt	ctccgaactc	56040
aacttgctgc	agattcagat	ggtgtagcaa	aatgtctcag	gatgatttcc	ttggagctaa	56100
gggtctgaga	gaagagaaat	gttaagctgc	ctcaccttcc	tcctagtttt	gtggagcaga	56160
agggaaatga	ggagcgcagg	agatcacctt	atgaagaaag	tcagaatgac	gaaccaccaa	56220
acacttagat	taccttgcc	caacacccac	taagcgtcaa	tgaagacttt	ccagttggaa	56280
ttccgttatt	ctgacttcca	attcctgaag	ggaagattgt	gtttgccttt	tctgtctggg	56340
ctcatgagga	aagtttatgt	gcttacttat	ggacaggtga	attgatctgt	ttctatttct	56400
acctgtattc	caatagggag	aaaatctctt	ggtcctaagt	accagtggcc	tgaaggata	56460
gaggttccca	gcaagagaag	atccaaggaa	ggaaggcaga	tgagagtcag	cacagagagg	56520
gatgtgaaa	agtaaaagg	atgggtagat	ggatagaagc	cctgggtctga	ccaccccatg	56580
gccaatcatt	tgcccataat	caacaaccaa	agacatggaa	aatgggtttc	tacatgtggg	56640
acaacagatg	gtagaggacc	tagagaattg	agagagggcc	aatgatgagc	tcaactccat	56700
agatgccttg	gctttcttcc	tggtatccct	tcctgcactg	aatagcaagg	agatggagct	56760
caagcagcct	gtagccatct	agctgagcag	aggagaggga	ttggagtttg	ggatgactct	56820
ggtattttct	aggtccgcta	caaataagaa	ctggtttctg	gaggaaagga	gctctacaaa	56880
tacgcataga	agtctcctcc	agtagttggc	ctcacatgac	actgcatgtg	cacagaaaat	56940
ggttctacag	aaagtgtggc	aaagaacatt	tactgagaaa	cagcaactac	aagagaacag	57000
caagctcaat	taagaagata	gagatcacat	agcactctgt	gttattggag	ttcttaccag	57060
ctagatgaga	gagtgtcac	ggaacacatt	gccaatcag	tgagagcccc	agaacagcca	57120
taatttcaaa	gtacaattag	tatattacta	gaataaaggc	agctgcagac	aaccttctgc	57180
acagctgaaa	agcaagtgtc	caagcatcaa	atgggtttcc	aatcaatgaa	gtgcctgtga	57240

ES 2 819 213 T3

gaggaaatct caactctctt cagaagtaaa caacaaagtc aattgcctca gctatgcggt	57300
atccccagag tgagtcctaa attaaaaatt tgactacgtg tagaaaagaa tttcgtgtga	57360
tccatgacca gaaaataaat caggcaatac aaacaggctc agaaatgaca tcgataatta	57420
gaattgcatg aaaatttgac atatcagtat gataactgat ttcagatatt taaaaaaagt	57480
gcaacaaagc aggtatcata tcaagacaaa ttaatagtat agaatagcc aatcaaatta	57540
aagaactatt atacaaaaag tatgtcttaa atgaagaaat tactgtatgt cgcctgaaa	57600
aatttagatg tttcagaaga aaaaattaac caaaaacaat tctgcagaac ctacagaatg	57660
agccacacac acacacattc aaaacacacc catacacaca cacatgcaa aactcacaag	57720
ttctaacaca cacacaaaca cacacacaca tgcacatccc taaagaaata gggaaatata	57780
aaattaaccg accctcagag acatgcagga aaatataaga agatttcctg catgtgggaa	57840
gcaagtcaca gtaaagagca agggagtttg gagtagatac aaataccgga atcacggatg	57900
gctgataact tttcaattat gaagaacggt agaaaaatca cagattcatg aaactaaagg	57960
gatcaaatag gaaatttcga gaaaaaaaac tacatgatgc acttctctac atcacagttc	58020
aaaggtaaac aggcaaggat ataagaagaa gaaacatctc acgagaaact ggagaaaaaa	58080
gagctgtgtc ttcctagagt acagtgatac aaattgctaa tgcgttcacc tcagaaacac	58140
tggaagccag ataccagga atattattaa aatgataatg aggaacaaga agagatcaac	58200
cgagaatgct gaatccagca ataaaatgcc ttgaagatca tccatgttgg ataatgcat	58260
attgtgcact gccccaaaaca aagaaactgg aaagtgtaa actttggaat cagcaggctt	58320
atgtagcaac agaggtgacc cgaaagaatt aggtataaga agaatagaag aattgcatga	58380
aaatttgaca tatgactaag ataactatct caaatattta aaaaaagatg aatatgtaat	58440
aaaacagata aaatatcaaa agaaagtaac agtattgact agccaaatca aattaaagac	58500
ttagtgtaaa aagctatgtc ttaaaagaaa aaattactgg atggctgcct gatcaattta	58560
gacatttctg aataggaaac taaccaaaaa tcaattctac agaaccaact acacacatat	58620
atacacatac aacacaccca tacacaccca cgcaaaaact cacaagttca cacacacaca	58680
cacacacaca caaccctcaa gaaatagtga aatagaaaac caaccgaacc tcacagacat	58740
gttgcaaaat aggaaaagat ttcctgcata tgggaagcaa gtcacagaaa agagaacggg	58800
agattggaaa cagaaacaaa taccggaatc aaggatggcc gaaaactttt cattgatcaa	58860
gaatattaac aaaatcgcaa aaacacgaaa ttcaatgcat caaataggcg tttcgaaaaa	58920
aagaaaaaat ctggtatgat gcacttttgt acttcacatt ttcacggtaa gaagacaaag	58980
atataataac aagaaacttc ttatgagaaa ctggggaaaa acaagctgtt ttttgctaga	59040
agaacagtga taaaaattgc taatgcattc tcgtcaaaaa cactggaagc cagataccgg	59100

ES 2 819 213 T3

gaatgttatt	aatgtggtaa	acaggaacaa	gaagagatca	accaagaatg	ctaaatccag	59160
caataaaatg	ccttgaagat	catccatgct	gcataaatgt	atgtttgtgca	ctgccccaaa	59220
caaagaaacc	ggaaactgta	agaattttgga	atcagcaggc	tgatgtaaca	agagaggtga	59280
cccaaaggaa	ttaggtagaa	gaagaatagt	acaagaaggg	aactttctgc	agcccatgta	59340
atgaagaacc	cagcaattgg	caaattgtaga	tgtaaatgca	aaatattttc	ttgaccaa	59400
ttctatatat	ttttaaatga	gcgttgacta	ctggaaacaa	aatgatagca	atatatttaa	59460
ttttagcata	tgtagaggta	agaattttgaa	caagttagct	aaatcatgta	gggaataatt	59520
agaagtgtac	cattgttaagt	ttcttacctc	atgcacaatg	gtatgtaata	ttaataaaat	59580
gttactgtgt	gggttcaagg	agatattgca	aatcctagag	caatcacaaa	gttttgaact	59640
ctgaggtata	ttgtataata	agaatattcc	atgtattcaa	aagagagaag	ccaaggaaga	59700
aagaaatttg	tcacgagttt	gggctcttag	tacatcctgt	agctcattga	accagcttcc	59760
tggaatggag	ggtctgggat	tgacactagg	ccacatgtat	agagtctcta	gagagacagt	59820
gtttcatccc	catggcccgt	aatacatttc	ccattttctc	aggcagccac	aggtcatgaa	59880
tgtgaggata	gagagaggtt	ggagcaacgt	tcttgggagg	cataaggaag	agcaaagtct	59940
tcaagatccc	cgcagcccaa	actcctacct	gctttgcccc	ctaatagcagt	gttcctccgt	60000
agctgtccga	cctcttcaga	tctcttagtc	taccctgcc	tcttccttta	tgccatgggt	60060
cccactgttc	tttcaactca	tccccctttc	cctcagtgca	gagtagctgc	ggccagcaga	60120
gggtagactg	agagcaggag	agaaggtcct	gcccaggaac	ccattctaga	gatgctgcat	60180
tctgcctggg	agcaagtttt	ccagggcagc	tttgagaagt	cttgcaaaa	caaacctatt	60240
tgaccacat	gatatgggaa	tgacagaaag	taatacaatt	tgacacagtgc	ttttccatgg	60300
gaaaagtaga	gccttttctgc	gagggttttga	gtacatagag	agtgaagggt	gacctggaaa	60360
ggttatcctc	ctggatccca	tgttttttct	gaagaactac	ctgttagttg	caacttgcac	60420
attagaatat	gaagtcctac	cagagagagat	acggagaact	agataaatac	agatactttt	60480
gtatgtgaat	aaacgattcc	acaatacaca	catcaaaatc	cataccagtt	attccagaga	60540
gatggattgg	gcagaaggca	gaaggagaat	actctgatcg	ttttttgccc	acgtgtatgt	60600
attatctcag	tgtttctaag	aagcgtttgc	tacttttagat	ttttttttat	aataataatc	60660
ttttaagtat	gagaaatgtg	cagacaggat	tagtgattga	gagccatttg	tgettgtggc	60720
aatcatatgg	tactttttatg	ggaatattag	aaaggcactg	gtaatgacct	tgttgacgca	60780
caaaggagag	ggtgtgggggt	gcccctgcat	attgtccac	ctcttgtagc	gtgtatcggt	60840
ttggaatttc	cagtggccttg	atcatgaact	actgcaggaa	tccagatcct	gtggcagccc	60900
cttattgtta	tacgagggat	cccagtgta	ggtgggagta	ctgcaacctg	acacaatgct	60960
cagacgcaga	agggactgcc	gtcgcgcctc	caactattac	cccgattcca	agcctagagg	61020

ES 2 819 213 T3

ctccttctga acaaggtaag gagcctgtgg ccagaaacct acacgtttcg atgctgggat	61080
gaaaagccat ggaaattccc actgatgcag cagcctccaa tggtaaaccg atgctcgagt	61140
gttgactgag ttctgtcatg taggaggaag cctccgtgca ctctctgggg gagccagcgg	61200
attgatttct ggtacaacgt tgggtgggct gtgtcttttag aattggcaca aaccctccag	61260
ggtgatcgac ttcacaactc acctcgttga aaaatgggct atctcagtggt cttagccaaa	61320
atTTTTattg taacatgctg tcagatgtgt gactctttcc aagccagtaa gcttttcctg	61380
ggacttcttc aattagccag cattcagtggt aatcttcagc attgcagatt cagagaaaatg	61440
tggctctgga gcctgtcacc cttgagaaac agggctaaca gggttgcatt aattccaaat	61500
caccctggtt ctatggagca gtacatgaac tcccaatgat ctatgtttca ggacttcctc	61560
agtcataggt gggctctgca gccctaggtt ttttaagtga tgactgcccc gtgttctggt	61620
ggcagttgta cctgtgagcg gtctggatag aaagagtcgg agacttctgt attattgcaa	61680
ctcaggatgt gggcatgag aggatttcat ctctcctgca ggggagtaag ctgttcgcct	61740
ccaccatcc ctgataactg aagtgtcttt gtctgcagtc ctgacgaag gactgtgtc	61800
tctcccatgg ccagaagct gaagaccttg ccttttggtta tgaaacgttc attgttttca	61860
tgtctgtccg tttctctgcc cctaaccacc aatcaccatg tatggcctgt acccccaa	61920
gcacgtgct ttgctgtttg ctgccccata gtctcatga acattcagta gaaattcca	61980
taaatgtgct tgcacgtgag cacagtttcc attgagaagc cctctcattt gtcctttttt	62040
tctaagcttt tatgtgaaat atttctaaga acttactaca gttctaaagt gttaggaatt	62100
tgtttctttg gtgtttttgt ttgttggttg gttgttgctt ttctcaagtc catctgccta	62160
caaataaaga aacaagaatg ttacttgtca tattctcctg aggtcataat tctcagagac	62220
ttttttctgg tttgtgccat aagtggcttc acatgtttgt ctcttcttgg aaacactcag	62280
tttgatttct tttcttttca tttcagcacc aactgagcaa aggcctgggg tgcaggagt	62340
ctaccacgga aatggacaga gttatcaagg cacatacttc attactgtca caggaagaac	62400
ctgccaagct tggcatccta tgacaccaca ctgcgatagt cggaccccag catactacc	62460
aaatgcgtat gtctattttc tttaccataa gtgaagggaag ggtcagtgga aatttctggt	62520
agtagagtca tgcttcaagc tgagtgttca ggactcaagt tgtctcagat gaacagtgca	62580
tagcaaaatg tctcaggaac attgtctttg agcaaagagt ctaagagaag acaaatgtta	62640
atctggctct ccttcctcct agtttaatgg agcagaaagg tatctggagg caaggatatc	62700
acattaagaa acaagtcaag atgacaaatg atgaaactct tagagtacct ttccacaaca	62760
cccactaagg ttcaatgcag ccttttctcc ttggaattct attaaactaa actccaattc	62820
ctgaagtga ggttctgttg gggttttctg ttttggttca caaggaaagt atatatgtat	62880

ES 2 819 213 T3

atctatggag	aggcaaatct	atctctttct	atatctacgt	ctattccaat	atgtagaaac	62940
acagtcgggt	ctgaccacca	gtggtctgaa	gggatactgg	ttgttagaga	ataaaaatgg	63000
caggaaggca	gatgagagtc	agcaaagaga	gagatcctgt	aaagtaaaag	ggtggataga	63060
tggacagaag	cccaggtctg	accagcccat	ggccaggctt	taggccataa	gtgacaccaa	63120
agacatggaa	aaatggtttc	tacatgttgg	acaacagaca	gtagtggacc	aaaagaatag	63180
tgacaggggg	aacaatgaga	tcaactccat	agataccttg	gctttcttcc	tggaggccct	63240
tcttgcaactg	aagagcaagg	tgatggagcc	cagatggact	gtagccatct	tcctgaatgc	63300
aggagagaga	ttggaatttg	ggactactgt	ggtagctagg	attttatagg	cctgctgaga	63360
atgagaatgg	atttgtggat	gaaaggagct	ccaggggcac	gcatagtagt	ctcctcgaat	63420
ctttggctaa	acatgacgtt	gcatgtgccc	agaaaaaggt	tccacaagaa	agtagagaaa	63480
agaatatatc	ctgaggaata	gcaactgcga	ttgaacagtg	agctcaataa	agaggacaga	63540
gccctcatag	cattctggga	tactggagtt	ctgaccagct	ggaggagaga	cctcactgaa	63600
cctcttggga	atacagtaga	gactccagaa	aagtcatact	ttaggagtag	aattagtaaa	63660
tttctagaaa	aaaaggcagc	tctagacaaa	ccctggcaaa	actgaaaagc	aagtctccaa	63720
gcattaaaat	catttccaag	tcaattaact	gcctgggaga	ggaaaaccct	ctttagaggt	63780
aaacaacaaa	gtcaagtggc	tcagctatgt	ggtgttcaca	gtgtgagttc	taaattttaa	63840
acttgactac	acatagagaa	gcttttagta	tgaaccatga	ccaggtgaaa	aatcagtcaa	63900
tacaaataga	cctagaaatg	acagaaatga	ttagaatggc	aaaaaatttg	acatatcaat	63960
atgtcaactg	agtttttaggt	tttaagaaaa	catgaatacg	gaatgaagca	gataccatat	64020
caagagacag	taacagtata	gaagagccaa	attaaattaa	agaactagta	taagaaggta	64080
tgtctttaat	gaaaaaatta	ctggatgtat	tccaatgga	gtgagatgtt	tcagaagtaa	64140
aaactaactg	aaaaacaatt	ttataccacc	tacagaacca	gctacacata	cacaaatgac	64200
acacacatat	acacacatac	tcacacatgc	acaggcttag	aaacatgcac	gcacacacac	64260
acacacacac	acacacacct	ccacaaatac	taaaaaatga	aatccactga	tcctcacaga	64320
caggcgggaa	aatataaaaa	gatttcctgc	atgtgggtag	gaagtcacag	aaggagagga	64380
aggagagatt	gctacaggaa	caaatactgg	aagcaaggat	agctaaaaac	ttttcaaata	64440
agaagaatat	taaaaaccac	agattcaaga	agctgaatga	atcagacagg	gaatttccaa	64500
aaaaaaaaaa	aaaaaaactg	tatgattcac	ttttgtacat	caccgttcaa	cagtcagaag	64560
gcaaagatat	aataacaaga	aacatctcat	gagaaactgg	aggaaaaaga	gctgtgtctt	64620
gctagaagaa	cagtataaca	aattgctaata	gcattctcat	cagaaacact	ggaaccacgt	64680
taacagggga	tatcattaaa	atgataaaact	agaaaaaaaa	gagatcaaat	gagaatgcta	64740
catccagcaa	taaaatgcct	tgaagatcat	ccatgttgga	taaatgcata	ttgtgcactg	64800

ES 2 819 213 T3

ccccaataa ataaaccaa aactaataat ttggaatcag caggcttgtg taacaagaga	64860
tggtgccaa agaaaattag ctagaagaag aatagttcaa gaggagaact ttctgcagcc	64920
cacgtaatga agaaccagc aaatggcaaa tgtagatgta aatgcaaaat attttcttga	64980
tcaaatttct atatcttttt aaatgagagt tgactacttg aagcaaaatg atagcaatat	65040
atttaacttt agcatatgta gaggtaaaaa tttgaacata tagactaaat catgtgggga	65100
ataattggaa gtgtaccatt gtaagtttct taccttatcc acgatgggtat gtaatattaa	65160
tgaaaggttg aatttgtggg tccaaaggga tattgtaaat cctaaagcaa tcataaaatt	65220
ttgaattctg agggatatta tataataaga attttccatg tatccaaaag agggaagcca	65280
aggaagaaaa agaagtcttt caagtactca agctctgagc acatccagtt gctcattgaa	65340
ccagcttctt ggaatggagg gtctgggctt gagactaggt cacatgtgta gagtctctag	65400
agagacagtg ttggatcccc atggcccata atacatttcc cgttttccca ggcagccaca	65460
ggtcacgaat gggaggattc tgagagggtg gagcaatgtt cttaggaggc ataaggagga	65520
gtgaatgctc tgagatttcc ccagcctgag gtccctcata gctgccgac ctcttcagac	65580
ctcatagtct gccagctgt ctccctttat gccatgagtg ccactgttct ttcaactcat	65640
ccccattcc ctacgtcccg gaattgctgt ggccagcaga ggatggactg agagcaggag	65700
aggaagtccct gaccaggaac ccacccatga gatactgcat cctgcctgaa agctaggttt	65760
ccagggcagc tttgagaagt cttgcagaaa gaaaccact tgaccacct gatacggtat	65820
cgacagacag gaatactttt tgtgcaatgg ttttacctgc tgaacataga gccttttggc	65880
tacattttga gtacattgaa tgagactgct ggctgggaa ggatatcatg ctggatgcca	65940
tttttttctc tggagaacta tgtgttagtt ccaactcgca cttactata tgaagtccta	66000
cacagagaga tacggagagc tagacagata gagatacttt tgtatgtgca taaccaattc	66060
cacaatacac acgtcaaaat ccataccagt tattccagag agatggattg ggcagaaggc	66120
agaaggagga tattctgac cctttttggc cacatgtatg tataatctca gtgtttctag	66180
gaagtgtgtg ctgcattaga ttttttttct ttaaaaaaag tgataatata ttaagtatga	66240
gaaatgtgca gagaggatta gagattgaga gccatttgtc attgtggcaa ttgtatggta	66300
tctcttttgg gaatatttca aaggcaccag taatgacctt gttgtagcaa aatatacagt	66360
gttcctgcat atgtaccat tttttgtgat gtgtattctt ttggaatttc cagtggcttg	66420
atcaagaact actgccgaaa tccagatcct gtggcagccc cttggtgtta tacaacagat	66480
cccagtgta ggtgggagta ctgcaacctg acacgatgct cagatgcaga atggactgcc	66540
ttcgtccctc cgaatgttat tctggctcca agcctagagg ctttttttga acaaggtaag	66600
aagttgtgcc agacatttac ctgcttggat gctgggatga aaagccatgg atacccccac	66660

ES 2 819 213 T3

tgacgcacaa cccttcagtg ctacactggg tctcgtgtgt tggttctggg tctgccatgt	66720
gggaggaagc cttagcgcac tctctggggg agccagaggt gtgatttttg gtgcaacctg	66780
tgcgagctgt gtcttttagga tgggcggaaa ccattctggg tgctcgactt caccactccc	66840
ctcattgtaa aaggggctat ctcattgtcc tagacaaaat tcttattgta atatgctgtc	66900
agatgtgtgt gtctttccaa gccagtaaac ttttcaggg atttcttcaa gtagacagca	66960
ttcagtgc aa tcttcagcat tgcagattcc gagaaatgtg gctctagatc ctgttatcct	67020
tgagaaacct aactgggttg cattaattcc atatctccct gggctctgtg agtagtacat	67080
gagctccoga agctctatct ctcaggtcct tttcagtcog aggcaggttg tgcagttcct	67140
agctttgaag ggagtgatgt tttcgtgtgc ttttgcctct ttctgatgga acttgtagct	67200
gcgggggggc tggagaaaaa gagtagtaga cttttgcttt attgcaatgc attatgctgg	67260
gcacgagagg attccctatc ttattgtagg tgataagctt ttggcctcca ctcacccctg	67320
agaagtgaag tgttgttgcc tacagtttta gctgcaggac tgttgtctgc cccatcacca	67380
ggagtttaat gctttctttt ttgagcaatc atctagggac acatgcaagg tttttatatg	67440
tccttgctc cccccaaaa aaccatttta atgcttgagg acttgctttt cagctttgcc	67500
aatgcatca ccctttcttc tatgtgttc catgtcgtca tgaacactct gtagagattc	67560
ctagaaatga gcttccatgt tagtgaggtt tccgatgaga agcaatctga tatttctttt	67620
ccactaagtt ttacatgaaa ttttctaag aacttactac agttctagaa tggtaggcat	67680
ctcttacttt cgtgtttgtt tgtgtgtttt ctcatgtcca tttgcctatt aataaagaat	67740
agagaatggt tgtaaatctc agtgactcct ttttggttta tgtcataaat ggcttcctgt	67800
atttttctgt tctaggaaat aataagcttg atgtctcttg ttttaatttc agcactgact	67860
gaggaacc ccgggttaca ggactgctac taccattatg gacagagtta ccgaggcaca	67920
tactccacca ctgtcacagg aagaacttgc caagcttggg catctatgac accacaccag	67980
catagtogga cccagaaaa ctacccaaat gcgtacgtct ttgttcttta ccataagcga	68040
aggaagggcc aatggaagtt tctgttagaa gagtcatgct tcaaggtagc tgcacaggac	68100
tcaacttggc tcagatgcag aggaacattt cctgtgagca aaagtcttta gagaagactt	68160
tgtttttttg agacagagtc ttgctttgtt gccagggctg gagtgacgtg gcatgatctc	68220
ggctcactgc aagctccgcc tcccgggttc acaccattct cctgcttcag cctctctagc	68280
agctgggact acaggcacc accaccacac ccggctaatt ttttgtattt ttagtagaga	68340
cagggtttca ctgttctagc caggatggc ttgggtctct gacctcgtga tccgcctgcc	68400
tcagcctccc aaagtgcctg gattacaggc gtgagccacc gtgcctggct gagaagacat	68460
tttttaagct ggctctcctt cctcctagtt ttatggaagc agaaggatat atggagttga	68520
gaagatctta ttaataaaa acgccgggatg acaaatgacc aaagagttag agtatccttc	68580

ES 2 819 213 T3

tacaacatcg gctgaggggtt aatacaacct tttcaccttg gaattctatc attctaagct	68640
ctagtccctg aagtgaatgt tgtgttggcc ttttgcacatc tgggtcacag ggaattgata	68700
cttgcacatc tatggagagg caaatctttt tctatctact tctttttcaa tgggtacaaa	68760
cacacttggt cctgagcacc agtggctctga agagatacgg tctgcccaga ggagaagaac	68820
aaaggcagga aagcagatga gagtcagcaa aggggcatg ctgaaaagta aaagggcg	68880
gtagatggac agaagccatg atctggccat tctatggcca gtctttcggc cataagtac	68940
taccaaagac acggcaaaac ggtttccaca tgttgaacaa cagatgctag aggaccaaga	69000
gtattgcaag agggagaaaa tgagatcaac ccatcaatgc cttggctttc ttcaaggaga	69060
cccttcctgc actgaagagc aaggagatgg agcccaagct gactgtagcc atgttgctga	69120
acagaggaga gtgattggac tttgggatta ctgaggtagt taggattttc tagccatgct	69180
aagagtaaga atggacttgt ggaggatagg agctccaggc atagaagtct cctcaagtgt	69240
tagtctaacc ataaagcagc acttgcatag aagattttcc acaagaaaat atggcaaaaa	69300
aacaccatat attgaggaac aacaactaca agggaacagt gagcttaata aaggtgacag	69360
agctcacata gtgctctgga atattggagt tttgaccagc tagagagaag agacctcatt	69420
gaaaaacttg ggcattcagt agagacctca gaaaagtcag actttatgag tagactttgt	69480
atattcctag aataaaggca gctccagaaa aaacctagca aagctgaaaa gcaaatctcc	69540
aagcattaaa atggtgtcct agtcaattaa ctgccttcta gaagaaaact caacctctt	69600
tacaggtgaa caacaaagtt aagtgtctga gctatgcaat atccacagtg tgagtcctaa	69660
atttataact ttactacaca taaaaaagca tttagtgtga accataacca ggaaaataat	69720
cagtcaataa aaatagaacc aggaatgata gaaatgattt aaatggcatg agaatttgac	69780
atattagtat cataactgca ttgctggatt taagaaaaca taaacatgga acgtaacaga	69840
tatcatatca agggaaagta aaaggataaa agagtcaaat caaattaaag gactattaaa	69900
aggtatatct taaatgaaaa attcactgga tggctctcca atcagggttag ttgtttccag	69960
ggaaaaaatt aactgaaaa taattcaata gaatctacag aaatagctgc acatatatac	70020
acacaatggc acacgtgcac acaccacac ccacacaggt gtgaatccta gagccacag	70080
agcattgaaa catagagaag taaaaattgt tcattgagga atatgtagca atgctcaatg	70140
tgttttacc taataagagc ttttgtgatg tatgattgaa aaactgacac aactgaagag	70200
agaaatagat aagccacac tctgagttag agatttcctt gattctctca ctatggttat	70260
aatctttcc caaacacaac aggctagaac aaatatgcag aaaattagac atagtatctt	70320
tgttctcaat aaaaacgtcg acctatttaa cattataccg aactaccgag tacacattaa	70380
agtggtcatg gagcattcac tgaggtgtac tctacacatg accttcacgc aagtctccat	70440

ES 2 819 213 T3

agatttaaaa	gaattaaagt	catacagagt	gtgtcacttt	attctcccag	aataaagtga	70500
gatatgaata	atgagaagtt	tgccagcttc	tcaaataattt	gggagtcata	cggtagcattt	70560
caaaataactc	tttgggacaa	agaaaacatc	actaaggaat	ttagaaaagt	tttgaactga	70620
gtaagaatat	aacacaattt	atccaaactt	aggagatgca	gtgaatgtct	ttaggcctttt	70680
acataattttt	agatgctctt	agggaaaaac	agaagcatgt	aataatcaag	atttcaaact	70740
gcaattctca	aagtgtagtc	tagagaaacc	tgaggacctt	tgagtacctt	cagagacagt	70800
ccatgagggtt	aaaggacttt	gctacgtgaa	aagtaagatg	ctattggccc	tttttacttt	70860
cattttccaa	caagagaaga	ggggagtttt	ccagcagtta	cataatatgt	aatggcatca	70920
tgtctctgat	ggctaagaaa	atgggcaatt	gttgactttg	tgtgttaaaa	aaattctcag	70980
tgttggtttc	ttatactata	aatattcatc	tttgtttttg	aaaaagaaaa	gctcttttga	71040
atcccctatg	aacaaagact	ttgacagtgt	ttgatctaag	accacagctt	aaatatctac	71100
acaagaaaaa	aaaaaaaaagc	aaataagagc	caaggaaaagc	agatggaagg	aagtagtcca	71160
aaccagtgc	attcagtgaa	caagaaaaga	gaccaacaag	ggagtaaaact	cttgaaacag	71220
aaagttgatt	ctttgaaaag	atccatatga	ttgaacacag	tctggctaaa	caaatgacag	71280
accaatgagg	gtgcacaacc	atcaccatct	ggagtaaacag	aggagaggtg	ccattactat	71340
agcatcttcc	agttctgaaa	gctgaaaaga	agattttgag	aacaattgta	tgtgaataaa	71400
ttcaggaatg	ttaatcatgt	gggccaatc	ctgaggaaga	caacaaatca	gcaaaccaga	71460
tgctgaatag	ttagtgtagt	cctgtagaga	gacatacaga	gaggctgaca	gagaaatatt	71520
tgtatgtgca	taaaacaatc	tacaagacac	acttcaaaat	caatctcagt	taatctggag	71580
gaacatatatt	cacagaaggt	ggaaggaggg	tattctgatac	ctcttgta	ttgtacaaca	71640
ttgtacaatg	tacagagtat	aattgtacaa	gtacaattga	agttgtacaa	gtacaagtgc	71700
aacttgacac	atgtacagag	taaacattga	tgtttactct	caattttctt	atggagcaca	71760
gatgactttg	gatgtgttac	aatatgaatg	ataattttgtc	tttgagatgt	tcgcagttgt	71820
ttagaagttg	aggaccattt	gtgcatatta	tgggaccttt	agtgaaaata	tttcaaagtc	71880
tctttttaca	ctttgttaca	gcaaaaatgta	gagggcgcta	agtgcccttg	aatcttctcc	71940
catctctggt	gacctgtgtt	gttttgaaat	ttgcagtggc	ctgaccagga	actactgcag	72000
gaatccagat	gctgagattc	gcccttggtg	ttacaccatg	gatcccagtg	tcagggtggga	72060
gtactgcaac	ctgacacaat	gcctgtgtgac	agaatcaagt	gtccttgcaa	ctctcacggt	72120
ggtcccagat	ccaagcacag	aggcttcttc	tgaagaaggt	aggaagtcta	tggccagaca	72180
accacaccct	aggacgttg	gatgaaaaga	gttgcaaaat	cttagtgata	tagaagcctt	72240
ccatgctcac	acaattccaa	gtagaatgtg	gactcagggt	cagccactgg	gaaggaacac	72300
tcagcgcctt	ctctgggaga	accagagctg	tgatgttttg	taccctgtga	aagggtggta	72360

ES 2 819 213 T3

tctataggaa	gggtgcagac	cctctagggc	actggactta	ccactcccct	ggttattcaa	72420
aggatcattt	tagtgtctta	gccagaagaa	tattctaaca	ttttgccaaa	tttgtgaaga	72480
tttaccaagc	tcatgataag	cctttcatgg	tatttcttca	agtagtcagt	gttcattgca	72540
tctttggcct	tgcgggttcg	gaggaatgcg	gtttttgagt	ctgtcatcct	tgagaaacct	72600
aatatgactt	ttcttagttc	catatacttc	tgggtccagg	tagcagtaca	tagccaacaa	72660
atgctccatc	gttctggcct	atctccatct	taagccagtc	ctgcacaact	aggctttgat	72720
gggagggatc	tctcagtgtt	cttgcccctc	cttctcatgg	aacatatatc	tgtgttggtc	72780
tctgagaaga	agagtagtgg	atatctactt	tgttgcaatg	cagaatcctg	ggccaaagat	72840
accagccatc	cctccaaggg	aataaaattt	tggccagtag	ccctctctga	gagacaattt	72900
gtcctttgct	acgagtccta	gatgcaggac	cgcttcctgc	cccatcttca	agaagctgaa	72960
ggctttggct	ttggaggatc	agcagtctag	ggaaatgtgt	gacggtttca	tgtctgtccc	73020
cactgacagt	caatcaccac	ctacaacctg	cacagcctga	tgcatagcag	tctagtttcc	73080
tgccttattc	tcaggaacac	ccagaagatg	tctatattaa	agagcatgca	catgagtgca	73140
attttgactg	ataggcactc	tgatctttcc	tttgggtgcct	gtgtttttaa	ggaaatcttt	73200
ctaagaactc	gttaaagttc	tagaatgcta	tgaatctttg	ggttttatta	ttggtatgtc	73260
catctgcctg	ctagtacaga	acagagcatg	gtagtcttcc	tcagagacaa	tgatcctggt	73320
tcagtcacag	atttcttctg	atgcttctgt	gttctagaaa	ttactcagct	tgatttctcc	73380
tctttgaatt	tcagcaccaa	cggagcaaag	ccccggggtc	caggattgct	accatggtga	73440
tggacagagt	tatcgaggct	cattctctac	cactgtcaca	ggaaggacat	gtcagtcctg	73500
gtcctctatg	acaccacact	ggcatcagag	gacaacagaa	tattatccaa	atgggtacaa	73560
ccttgagttt	tcttcaaaga	cagacagcag	cccccttaca	tttctcttgg	aagggccatg	73620
cttccaacta	acttcttatg	acaaatttat	ctcagatctg	gaatgttggg	tagaatgtct	73680
caggcttctt	tcttcaggca	cagtgtctga	aaggagagaa	atgtcaggcc	agctctcttt	73740
tctcatagtt	gacagaagca	ggaggatatt	tgaagggtgt	gagttctcat	gaatagaaag	73800
ctcaggacac	atggccacgt	gcttagaaat	agcaccatcc	cacaatgccc	actaaagacc	73860
aatgcaatag	ttcaaccagg	gatttctgtc	attctaattc	ccaagtcctg	aagtgaaggt	73920
tgtattagcc	atgttcatct	tgggcaacaa	ataaaggata	tctatgttga	catccagatc	73980
ttccaatcac	tttctcctct	aacctgtacc	tgggttctga	gaacaaggta	tctgaagagc	74040
tatgtgttgc	cagcacatga	ggggcaaaaag	taggaaggca	gctgagagtc	aggaagtata	74100
aagattctga	agagttacac	atgcaggaag	atggacagaa	acccagttca	gaccacgtca	74160
gcgtttctgc	catgaaggac	tatcaaatac	ataggaaaag	tgttttcata	ggttggacaa	74220

ES 2 819 213 T3

cagacatgac	aggcctgaga	aaattcagaa	agggaatcaa	aggagatcaa	ccttatcatg	74280
tccctggcat	ccttccttga	gacccttgaa	gggcaagcag	atggagccca	gctgaccaca	74340
gcagtcttgc	ttaactgagg	agagagactg	gagtttgtga	tgcctcaggc	atctgacgta	74400
ttctaggctg	gctaagaatg	agaggggatt	tgtggaggaa	aggagctcca	agaatacaca	74460
ccgaagtctt	ctcaaggctt	tggctaaata	caaagctgcg	tatgcacaag	gagagttttc	74520
acaaagaaag	aacaataaag	aaaagctact	ggggaaagaa	caactgcaag	ggaacagtga	74580
gctcaatgga	gatgctagag	ctcacatagc	actgggggat	atttgagttc	tgaccactca	74640
gaggagagac	acctcactga	acatcttggg	cattcagtag	aggtcaaaga	aagccataat	74700
ttgggagtag	gatcttcgga	ttcctagaaa	taaggtgact	ccagaaacac	tccagcaacc	74760
cttcttccaa	gccagtctaa	aaggatccaa	atgatttcca	agtaaattaa	ctgccttcca	74820
gaaaaaagta	aactcaaccc	tccttagagg	taaggaaacga	atacaagttt	ctcagttata	74880
tgacatcccc	agagtgcac	ttgcatttaa	aaatttacta	gacacaaaag	aagttttcac	74940
tgtgatccat	aactgggaga	aaaatcactc	aacacaaata	ggcccagaaa	taatagaaat	75000
tatggcattg	gcaagaacat	ttaaaatgca	cctctgagaa	ctgtgtttca	ggaaaatgtc	75060
agcaaaagct	gaccatgaga	gaaatgaatg	cataatatca	gaaaagaaaa	gaattgaaga	75120
gccaaatgga	aattttaaaaa	ctgagaaaag	ttatatctgt	aatgaggaat	tcactggatg	75180
gccttataac	cagtttagat	attatggtag	gaaaagggtga	acgagaaaat	gattcaatta	75240
aagctagaca	aaccacaaga	cagacagaca	gacacaaata	cacatacaca	caatgactga	75300
accaattaat	caacagagcc	tcaaggacat	ctaggaaaac	atccacacat	ttaatatatg	75360
tgttaggcaa	gtcacagaaa	gagaggaaaa	agataatgtg	acagaagtta	tacttgaagc	75420
catgacggct	gacaaatttc	caaacataca	gaaaatgaga	aattcatagt	catgaagctc	75480
aatgactcag	gtatagattt	ttaaagagca	aaactctgat	ttactggggt	acatcatagt	75540
taaattgtct	gatttcaaag	ctaagaagaa	aaaaaggggg	ttcctatgaa	caaacatttt	75600
gacagttgat	ctaagaccac	agcttaaata	tctaggcaag	gaaaagcaaa	taagacacaa	75660
ggaaaagggga	tggatggaaa	tagtccaaac	caatgacatt	cagtgaacaa	gaaaatagac	75720
caacaaagga	gtaaatccat	gaaacagaaa	gttggttcct	tgaaaagatt	catgtgattg	75780
accacagtct	ggctgaacag	atgacagacc	aaggagggag	tacaaccatc	accatttgaa	75840
gtaacagggg	agaggagcca	ttgctatacc	atactccagg	tctgaaagct	gacaagaaga	75900
tatcaagaaa	aactgtatgt	gaataaattc	atgaatgtag	atcatgtgga	tcaattcctt	75960
aggtaaacia	caaatacagca	aaccagatac	tgaatagatt	gggtactcct	atagaagac	76020
atacagatag	ccagacagag	aaacatttgt	acgtgcataa	aacaatctac	aagactcact	76080
tcaaaatctc	tcagttaatc	caaagtaaca	tatttggcag	aagggtgaag	gagggtattc	76140

ES 2 819 213 T3

tgatcctttc ttgtacacat tgatgttttc tctcggtttt cttatggagt atagacgagt	76200
ttggatgtgt tacaataaga atgataatct gtctttgaaa tgttcacagt tgtttagaag	76260
ttgaggacga tttgtgattg ttacaggacc tttagtgaga atattttcaa gtcacttttt	76320
accactttgt tacaacaaaa tgtagaggat gtctggtgcc cttgtatctt ctcccatctc	76380
tggtgaactg tattgttttg taatttgacg tggcctgacc aggaactact gcaggaatcc	76440
agatgctgag attagtcctt ggtgttatac catggatccc aatgtcagat gggagtactg	76500
caacctgaca caatgtccag tgacagaatc aagtgtcctt gcgacgtcca cggctgtttc	76560
tgaacaaggt aagaagtctc tggccagaca accacaccct tggacgttgg gataaaaaa	76620
gttgcaaaat cttagtatac cagaagcctt ccatgctgca cgggaatctg aatgtggact	76680
cagggtcagc caatgggaag gaagcctcag cgccttctct gggggaacca gggctgagat	76740
ttttggcacc ccgtgacagg gtggtgtctt taggaagcgt gcagaccttc tagggcactg	76800
gatttaccac tcccctggtt attcaataga ttatttcagt gtcctagtga aaatggatat	76860
tctaaccatc tgccaaattt gtgatgattt accaagctca tcatgagcct ttcctggtat	76920
ttcttcaagt agacagtact cattgcaaac ttcagcttta cagtttcaga ggaatgtggt	76980
ttttgagtct gtcacacctg agaaacctga tatgacttta cttagttcca tatcctcctg	77040
ggtctaggta acagtacata gccagcaa at gctctatctc cctgtctacc ttaatcttag	77100
gcagggtgctg cacacctagg ctttgatgga agggatttct tagtgttctt gccctcctt	77160
ctcatggaac acgtatctgt gttgctgttt gtgaagaaga gtagtggatg tctactttgt	77220
tgcaatgcag gatcctgggc ccaagatttc ccgccgtccc tccaaggga taaaattttg	77280
gccagtacct ctctctgaga gacaatgtgt ctttgccctgg aagtcctaga tggaggacca	77340
cttctgccc catcttcag aaacttaagg ctttggtctt ggaggatcag tgctctggag	77400
aatgtgtga cggtttcatg tctgccccca ctgacaacca ccacctacag cctgcaccgc	77460
ctgatgcatg gcaactctgt ctctgcctt gttctcagga acacccaaaa gagatctttg	77520
ccaaagaaca ggcacatgag tgcaattttg actgataggc actctgatct gtcctttggt	77580
gcccaggttt taaagaaaat ctttctaaaa actcattgaa gttccagaat gctatgaatc	77640
tttgagcttt gttattggca tgtccatctg cctactaatg tagaacagag catggtcgtc	77700
attttcagag atgatgtcct gtttctatca tggatttttt ttctcatgct tctgtgttct	77760
ggaaattact cagtttgttt tctcctcttt gaatttcagc accaacggag caaagcccca	77820
cagtccagga ctgctacat ggtgatggac agagttatcg aggtcattc tccaccactg	77880
ttacaggaag gacatgtcag tcttggtcct ctatgacacc aactggcat cagagaacca	77940
cagaatacta cccaatggg tatgtctttg agttttctcc caagagaaac agccaccac	78000

ES 2 819 213 T3

ttaaatttct	cctggaagag	ccatgcttcc	agctaacttc	ttatgaccca	atttctctca	78060
gaccagaat	gttgacaga	atgtctcagg	cttcttgctt	tgggcacagg	gtctgagagg	78120
agagaaatgt	caggccagct	ctcttttctc	atagttgata	gaagtaggag	gatacttga	78180
ggtggtgagg	tctcatgaat	agaaagctca	gaagaacata	tgaccatgtg	cttagaaata	78240
gcaccattcc	acaatgcca	ctaaagacca	gtgaaatagt	tcaaccaggg	aattctgtca	78300
ttctaattctc	caagccctgg	agtgaagggt	gtgtttgcc	tggttgcctt	gggtaacaag	78360
tgaaggatat	ctatatggac	ttcgagatct	tccgatcact	ttctcctcta	acctgtataa	78420
acacattggg	ttctgagaac	aagggtgtctg	aaaagctatg	tggtgccagc	ccatgagggg	78480
caaaaggagg	aaggcagctg	agagtcagga	agtatagaga	tgctgaagag	ttacacattc	78540
aggaagatgg	acagaaaccc	atgtctggct	atgccagcct	ttctgccatg	aaggactatc	78600
aaatacatga	gaaaacagtt	ttcacagggt	ggacaacaga	tatggtaggc	ttgagagaac	78660
tgagaaaggg	aatcaaagga	gatcaacttc	atcattaacc	tgtcttcctt	cctggacaca	78720
gtgttggtg	gaaggacaag	cagatggagc	ccagctgacc	acagcagtct	tgcttaactg	78780
aggagagaga	ctggagtctg	cgatgcctca	ggcagctgat	gtgttctagg	ctggctaaga	78840
atgagaaggg	atttgtggaa	gaaaggagct	ccaggaatac	acacagaagt	ctcctcaagg	78900
ctttggctaa	atacaaagct	gcgtatgcac	agggagagtt	ttcataaaga	aagaacaaca	78960
aagaaaagct	acttgggaaa	gaacaactgc	aggggaacag	taagctcaat	ggagatgcc	79020
gagctcacat	agcactgggg	gatatttgaa	ttctgaccac	tcagaggaga	aacacctcac	79080
tacatttttg	gcattcagta	gagaccaaag	aaagctgtat	tttgggattg	ggatcatctt	79140
attcctagaa	tcaagggtgac	tccagaaaaa	ctccaacaac	ccttcttcca	agccagtcta	79200
aaaggatcca	aatgatctcc	aagtaaatta	actgcattcc	acaagaaaaa	aaaaactcaa	79260
cccccttag	aggcaaggga	caaatacaag	ttgctcagtt	atatggcatt	cctattgcgt	79320
tacttctatt	taaaaattta	atagagacac	aagaagcttt	cactgtgata	cataactggg	79380
agaaaaaatc	actcaacaca	aacaggccca	gaaattatag	aattgatgac	attggtgaga	79440
acatttaaaa	tgcacctctg	agaactgtgt	ttcaggaaaa	tgctagcaaa	agctgaccat	79500
gagagaaaca	aaagcagaat	agcaagagaa	aagaaaagaa	ccggagagcc	aatgaaaat	79560
taaagaactg	agaaaaggta	catctcta	gaagaactca	ctggatggcc	ttatcatcac	79620
tttagacatt	acggtaggaa	aggtgacct	gaaaataatt	caataggagc	tacacaaatc	79680
acaggacaga	cagacagacc	aacagacaga	aacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	79740
cacacacaca	cacacacaca	aagactgaac	ctattaatca	acagagcctc	aagggcatct	79800
aggaaaaatc	cacacattta	atatatgtgt	taggcaagtc	acagaaggag	aagaaaaaga	79860
tatcatgaca	gacattatac	ttgaagcgat	gatggctcgc	aacacgcca	atatacagaa	79920

ES 2 819 213 T3

aacaagaaac	tcatagtcaa	gaagctaaat	gactcaggt	tagaatttta	aagagcaaaa	79980
ctctatgatt	tactgggata	tatcatagtt	aagttgcctc	aattcaaagc	taaaaagaaa	80040
aaaagggggt	tcctatgaac	aacagctttg	acagctgttg	atctaagacc	acagcttaaa	80100
tatctaggca	aggaaaagca	aataaggcac	aaggaaagag	gatggaagga	aatagtccaa	80160
accaatgaca	ttcagtggaa	aagaaaatag	accaacaaag	gagtaaatcc	atgaaacaga	80220
aagttaggtt	ctttgaaaag	tctatatgat	tggccaaagt	ctggctaaac	agatgacaga	80280
ccaaggaggg	agcatatcca	tcaccatcat	gagtaacagg	agagagatgc	cattgctata	80340
gcctcctcca	ggtgtgaaag	ctgagaagta	gatattgaga	tcaactgtat	gtaaataaat	80400
tcatgaatgt	agatcatgtg	gatggattgc	ttaggtaaat	aacaaatcag	caaatacaac	80460
actgaataga	tcatgcagtt	ttatagagac	ttacagacag	cctgacagat	aaacatttgt	80520
atgtacgtga	aacaatctcc	aagacacact	tcaaaatccc	tctcggttaa	tccaaaggaa	80580
tgtatttggc	agaaggtaga	aggagggtat	tctgatcctt	tctggtacac	attgatgttt	80640
tctctcagtt	ttcttataaa	gcatagatta	ctttgaatgt	gttacaataa	gaatcataag	80700
ctgtctttga	aatgttgaca	gttgtttaga	agttgaggac	catttgtgag	tgttatggga	80760
ctttagttag	aatatttcaa	atttgcttgt	ttacactttg	ttacaagaaa	acatagaggg	80820
tgccaggtgg	tgctgtatct	tctccaatct	ctggtgacct	gtattgtttt	ggaatttgca	80880
gtggcctgac	caggaactac	tgcaggaatc	cagatgctga	gattcgccct	tgggtgttata	80940
ccatggatcc	cagtgtcaga	tggtgagtact	gcaacctgac	gcaatgtcca	gtgatggaat	81000
caactctcct	cacaactccc	acggtggtcc	cagttccaag	cacagagctt	ccttctgaag	81060
aaggtaaaga	gcctgcagtc	agacaacccat	accctcggac	attgggataa	aaagatttgc	81120
aaaatctttg	tgatgcagaa	aacttccatg	ctgcacagga	agtccaaggt	gaagtcattg	81180
acagccaatg	ggaagggaagc	ttcagtgcct	tctctggggg	gaccagagct	gggatgttga	81240
gtgccttgtg	agggatgggtg	tctttaaag	gggcacagac	cctctaggac	actggattta	81300
tcacttcctt	gttatcaaac	gaatcatatt	agtgtcctag	ccaagatgga	tattctaaca	81360
tcctgcaaaa	cttgtgaaga	tataccaagc	tcctaagcct	gtccagccct	ttcttcaagt	81420
aggcagtgtt	tattgcagtc	ttcagcttta	ccattttgaa	ggaatgccat	ttttgaggct	81480
gttgttcttg	agaaaccta	catgtcttca	ttagatccgt	attgtcctga	gactttgaag	81540
cagtacatag	ccaccaaat	gtttatctcc	ccagcctacc	ttcatcttgg	gcctgccttc	81600
cacacctagg	atttgaggga	agggatttct	cagtgttctc	atccctgctt	ctcatggaac	81660
atttatctcc	gttgtttttt	gagaagaaga	gtagtggatg	tcagctttct	tgtaatgagg	81720
gatcctgggc	ccaagattcc	ctgtctcccc	tcctaggcta	taaaattttg	gcctgtactc	81780

ES 2 819 213 T3

cttctccctg agaggcaatg tgtctttacc tacaagtcct agatgcaaga tccttttctg	81840
ccccacaccc cagaatctga aggcttttgc tttggaggag cagtggctcta gtgtgcaagg	81900
gtttcatgta tccccccac taacagccaa tcaccaccta tagcctgaac agcttgatgc	81960
atggcaccct ggtctcctgc cttgttctca tgaacaccca gaagagggtg aagcaaaaga	82020
ccattcacat gagtgttaatt ttgaagtata ggcactctga tctgtttttt gtttgtttct	82080
ttgtttgttt gttttccagg gttgaattaa aatatttatg actacttatt aaatttctag	82140
aatcctataa gtctatttgt atttttattc tacatttcaa tttgcatgct aatatagaag	82200
agtgtaaatt gttaatcctc agattattcc actttgtgtg tcataatttt tttcacattt	82260
cccttttcta ggcaatactg agcttgattt tctcttttaa tttcagcacc aactgaaaac	82320
agcactgggg tccaggactg ctaccgaggt gatggacaga gttatcgagg cacactctcc	82380
accactatca caggaagaac atgtcagtc tggtcgtcta tgacaccaca ttggcatcgg	82440
aggatcccat tatactatcc aaatgcgtat gtctatcatg ttagccataa aaggaacaat	82500
agtcaactaa aatttctctt agctggccca tgctacaagc tcacttccta ggtccaaatt	82560
tctcatagac tcagagtttg tagcaaaatg tctcaggaaa cttacttttg agcaaaaggt	82620
ctgaatgaag agaagtttta ggattgctat ctttcataac aatttgatgg aagcagcagg	82680
atatatggag gtggtgaagt ctcattaatg taaagctaag gagatcaaat gaccaaatgc	82740
tgagacaaag tatcattcca caatgccac taaaggtcca tgcagtcttt caaccatgca	82800
attctatcat tctatcctcc attccctgaa gtgaaatttg tgtttgccat ttttgacacg	82860
aatcagaagt aacaaattca ggctgggtgc agtggctcag gcctgtgatc ccaacacttt	82920
gggaggacaa gacgggcaga tcaccagagg tcaggagtgc aagaccagcc tggctaakat	82980
ggcaaaaccc catctctacg aaaaattaaa aaattagccg gtcagtgtgg tgggtacctg	83040
taattccaac tacttgggag gctgaggcag gagaaacact tgagcctggg attcagagtt	83100
tgctgtgagc cgagaacatg ccactgcact ccagcctggg tgacagagca agactcaatc	83160
tcaaaaaaaa aaaaaagaa gaagaagaag aaaagaagaa gaggaagaag aagaagagga	83220
agaagaagaa gaagaagaag aggaagagga agaggaggag gaggaggagg aggaagaaga	83280
agaagaagaa gaagaagaag aagaagaaga agaagaagaa gaagaagaag aagaagaaga	83340
aaatagaaat gagtgcataat atttatatat gagtactagc ctgtatgaac aactgggtt	83400
ctaagcacca gttttctgaa gggatatggg ttgtcaggca gagtaaaagc aggaatgcag	83460
atgagagtca ggaagttaac agatgtggtg attaaaatgg gcagggtacat ggacaaaaaa	83520
atgcagtgtc gacaaaaact ggcctcttgc cataagttag tatgaataat atggaaaaac	83580
tgtttgcaca tgttgaacag cagacagtac aacctgagat agtttagaaa gggaaacaaa	83640
taagatcaac ccataatta cccttcctag acttaagggc aaagagtttt aaccaaagca	83700

ES 2 819 213 T3

ttccacagca gtcttgctaa actggggaga gagactggag ttttgtttac taataaaacc	83760
gagattttct aggttaggta ataatgagaa agtatttggt gagaaaagga gctccaggaa	83820
tacacacaga agtctcttca agtctctggc tgaacagaaa gctgtgtatg cacagaaaga	83880
gtttccagag agaaaggaga acaaagaaca gctactgggg aaagaacaac tgctggggaa	83940
cagtgaagctc aatgaagatg ccagagctca catagcactg ggaggtatgt gagctctgac	84000
cagcctgagg agagacactt cattgaacat cttgggcatt cagcaaagac cccaaaaaac	84060
catacttcag gagtagaatt aatgcattcc tagaataaag tctactccag aaacacccta	84120
gaaaagctta gaaaccaagt ctaaaaagat ccaaagatc tccaagtaaa ttaattgcct	84180
gtcagaagaa aacaacctct tcagaggtaa acaacaaaat taaattgctc aattatatag	84240
tatgcacaat gtgtggcata catttaaaaa tttgctaaac atacaaaaag catttagtgt	84300
gaccataac caggagaaaa atcagtcaat acaaatagac ccaaaaatga taaaaataac	84360
agaattggca aggagattta aaatgtatgt atcataattg tgttcaagga tttaaagaaa	84420
gcgtggacaa gaaataaata aatggataat atcaacagaa agaaaaattg taaaaggacc	84480
aaatggagag tcaagaactg aaaaaaaga catctcttta atgagaaaat cactacatgg	84540
ccttataatc atattagata gtacagatga taaagctaac tagaaaatat taggggtgtg	84600
caaaccatag cacgcttata caaagcctga gaagataaac agagcctcaa ggacatctat	84660
gaaaatatca aaatatthta tatttgthta aagcaagtca cagaggaagg gaaagagata	84720
ttggaacaga aaaaatactt gaagcagtga tggctgatga ctttctaaat atggaaaaaa	84780
tgataaaactc acatagtcaa gaagctcaat ggatcagata taggatttta aaaagtaag	84840
ctgtatgatt tatttggaac catcataatt aaattgtcca taatcaaaga tagaaagtaa	84900
aatcttattt gaagcccaag ggaaaaaaca tacctttaca tagagtaaca gtgacacaaa	84960
tgactgatgc cttctcatca gaaacaacac aaatcagaaa caatagaata acacctttag	85020
agtggtaaga agaaaaaaag atcaaatcag aaacaacaaa ataacacgtt tagagtggta	85080
aggaggaaaa caagatcaaa tcagaaacaa tggaataaca cttttagagt gtaagaaaga	85140
aaaaaagatc aaatcaggaa caacagaata acgccttcag agtggtaaga aggaaaacaa	85200
gataaaatca gaaacaatga aataacacct ttagagtagt aagaagaaga aaagatcagg	85260
tcagaaaaaa tggaataata tgctaagaag aaaaaaaaag atcaagtcag aaacaatgga	85320
ataacacctt tagagtgaag agaaggaaaa aaaccagca agcttaaagc ctatgcacag	85380
caaacaattc cactgaaaat gaatgttacg taagtacata ttctgtcctc ctaaaaacaa	85440
agaacaaata aaagaatgtt tcatcagcag gattatgtaa taaaagatgt gaaagaatgc	85500
tatgtaagta gaagaaaaat aataccatat gggaattggc atcaaaacca caaaatacta	85560

ES 2 819 213 T3

tcaaaacaaa	aaaactttat	tgataaaatt	aacacaatat	gcaaaagaac	tataccatgt	85620
atactacata	acattggtga	gaagaaaatt	agaagatcta	aataaagaca	catcatgctt	85680
atagattaaa	aaatccaatg	tcacttttca	caaaactgat	ctttagtttc	aaccacaccc	85740
caagcagaat	tcctgcagtc	ttttcttgaa	aacctaacag	aatgtatatg	ctagaatcac	85800
caagacaatc	tttaaaaaaga	ataaaaaact	tggaataaaa	tcacaagttt	gtgggataga	85860
tgcatatggt	aatatggaaa	ttctcataaa	gacacagtaa	tcaagacatg	tggtattggc	85920
tgggagcgctt	ggctgtaatc	ctaacacttt	gggaggccaa	gatgagagga	ttgcctgaga	85980
tgaggagttg	cagacaagcc	tgggcaacat	agcaagaccc	tcactctctac	aaatatttaa	86040
aaaaattagc	caggttttgg	gccatgtgcc	tgtagtccca	gctattcagg	aagctgaggt	86100
gggaggatca	ctggagccca	tgagggtggag	gctgaaatga	gccatgattg	tgctactgaa	86160
ctttagcctg	ggagacagat	taaaaccttc	cctctctctc	tcaaacaac	aaacaaaaaa	86220
tacatatgtat	tgggcaaac	atatgcaaac	aaaaacagaa	aagggtcagc	ataaatttac	86280
atatatggtc	aatttatttt	caatacaggt	agcaaagcaa	tttaatgagg	aaattttttt	86340
ccaaaatttg	tctgaacaa	ctggatagcc	atagaaaaaa	actataacaa	atgtgacgct	86400
tgaatcctac	tgtatgactc	aaattaaatt	aatttgagat	agctcttaga	cctcaatgta	86460
acagctaatt	ctgaggctga	aatataagac	tgctatgaaa	aagtatagta	tcttataacc	86520
ttggagaagg	aaaaattttt	tgagggaaga	accagaaaac	actaactgta	aaagaaaaca	86580
aatgataatg	tggaacattc	ttgaataaaa	acttatgctc	accaaatatg	actgttaaga	86640
aaataaataa	gtaagtaaca	cactggaaga	aaaacactct	catccatata	tctgacaaat	86700
ggcctgtatc	cagagtatag	aaacatttct	cccactcact	aatcagagga	caaacaacct	86760
aatcaaatg	ggcaacaggc	ttgaatagtc	atttcttagg	agaagatgca	cacagagcca	86820
acaatcacct	gaaaaagtgc	acaacatctt	agccatcaaa	aatcaagagt	tataaccctc	86880
ataagatgac	actgaacatc	cagtgtacat	ggatatcatt	aagaagacac	aataataagt	86940
ggtgtcaccg	atttgagct	agaatgtgcc	actctctcat	atgctggtgg	aagttcaaaa	87000
tcatacaaca	aattaaaaaa	tcagtctgat	gctttcttat	aaagttcgat	aaatatgcat	87060
ctatcctaca	aacctgtaat	tctattcttg	aatatttacc	ccccaaaatg	aaaacataag	87120
tccacaaaaa	tctatataaa	tattcatagc	agctttatgt	tttataaaact	caaaataaaa	87180
actatttcaa	tgttttcatc	aaaagaaaat	gaaaactatt	taaatggttt	catcaaaaaga	87240
aatgaaaaa	agaattttcca	gtatatttat	acaaaggaat	actattcatc	aacaaggaac	87300
aagttactga	tagtctcaga	agcatgaaca	aacctcaaaa	atatattaag	gaaagaagcc	87360
agacgtcaaa	gtgtatagtc	tgtatgagtc	cattcatgtg	agtttataga	aaacacaatt	87420
tatggtgaaa	gaaaccaata	gcatttgaca	ctggccgtgg	gaagagggtg	gcagagattg	87480

ES 2 819 213 T3

attgagcagc cacacaaggg agtttctggg gtggtgaaaa tgttctgcat tgtgagggca	87540
gtgtgggcta cacaagtata tgtatttatac aaatctcatc cagctacatt taagatctgt	87600
gcatctcact ctatgtgaaa atatactcaa ctgaaaaaca gagcaggat ctgtttcagg	87660
tgctacatca cttgatacgt ccagttgtgt taaaaaccac tgcctaacat cctcaaattg	87720
gggatctggg cttgagacta ggtcacatgt gtagagtctc tacagagacc gtgttgatt	87780
cccatgctcc ataatacgtt ccaagtttctc tcagacagcc acaggtcatt aatgtgagga	87840
ttctgagagg ttggagcaac gttcttgga ggcataatgg ggaaggcatt ctccaagatt	87900
cctccagcct ggggtcttca cctgctgtgc ctcttactgc attgttttct gactcatcca	87960
tagccacttg accccttcag atcccatagt ctacctagcc gtctcccttt atgccttggg	88020
tcccgtctgt ctttcaactc atcaccatt ccttcagtcc cagagtggct gcagccagca	88080
gaggatggac tgagagcagg agaggaggtc gtgcccata acccatccta gagaagcagc	88140
atcctgcctg ggagctagtt ttccaggga gcttttataa gtcctgtaga cccaaacca	88200
cttgctctac cagatacagt atttatagta atactatctt catgattatt ttatattgca	88260
aatgtagagc atttatgcta cactatgagt aaatagagta agggggctgg catgggaatt	88320
atataatctt ggatgccact tcttccttgg ggaaatgtat ttgagttcca acttacatat	88380
tactatatag tcttatagag agagagacaa agagctagac agacagagat atctttgtat	88440
gtgcattaaa aaatctaaga tacatatctc aaaatctgtg tcattttattc tggaggaaag	88500
tatttggcag aaggtgaaag gaagatattc tgatccttctc ttgtacagac atgtattatc	88560
tcagttttca tagagagcat atactacttt tgatgtttta aaacaaaaat tataatctgt	88620
gatgtgtcca cagttgttta aaagttgaag ctgaagacca tttgtgcttg tggcaatatt	88680
attgtggtat aatgggaata tttcaaaggc acttggttaac actttgttac agcaaaatgt	88740
agaggcgct aagtgccctt gaatattctc ccatctctgg tgacctgtgt tgttttgaaa	88800
tttgagtggt cctgaccagg aactactgca ggaatccaga tgctgagatt cgcccttgg	88860
gttacacat ggatcccagt gtcagggtgg agtactgcaa cctgacacga tgtccagtga	88920
cagaatcgag tgcctcaca actcccacag tggccccggt tccaagcaca gaggctcctt	88980
ctgaacaagg taagaaattt gtggttagac atctatatac tgggatgaaa aaccatggaa	89040
aatcttactg atgcagaagc cttcagtggt aactggagg gttggttgag ggtctgcaat	89100
gtggaggaaa gcctcagcgc cctctctggg ggatccagaa ctgtgatttt tggcacgctg	89160
tgaggaggca gtgtcttttag gaagggcacg gtgtcttttag gaagggcaca gaccgcccag	89220
ggcactggac ttaccactcc cctggttatt aaatgggtca tttcagtgct ctagccaaaa	89280
tggatattct aacagcctgc caaatatgtg aagatttcca agccaataag cctttccagt	89340

ES 2 819 213 T3

gatttaaagt	agactttttt	cattgcaatc	tacagtttgc	agtttcttaa	gaacatggcc	89400
tttgagtatg	atatcctaga	gaaacctaag	gagactgcat	tatttttcta	ttgtcctggg	89460
gctgcatagc	aggaggtaac	caacgaatgc	tgtctctccc	tggcctatct	cagtctttca	89520
caggctctgt	tcacctcagc	tttgaagtta	gaaatttcta	ggtgttcttg	cctcttcttc	89580
tcatgaaacc	tgcattggca	gtgagtctac	agaagaagag	gaagagaatt	ctgctttgtt	89640
acaattcagg	actctgggca	ctagaagatt	ccctatctct	cctccaaggg	aataagttgt	89700
ttgtctctaa	ccctccttga	gaaacaatga	gtctttgcct	gcactcctaa	atgtaggatg	89760
atttcctgcc	caaattttca	aaagattaag	cottttgcct	tggtatgagc	aatggctctag	89820
ggaaatgcgc	aagggtcttg	tgtcggcccc	tgactgacca	ccagtcacct	cctacagcct	89880
gcaccaagga	atgcattgca	ttctggtcct	ctgccctgtg	gttctcatga	aaaccagcag	89940
agattcatat	gatggagctg	cacatgaatg	taatttccaa	tgtccagcat	tctcctctgt	90000
tctttatctt	tagatttaaa	aataatgttt	ctatgaactt	attaaaattc	tagaatacta	90060
tgaatctact	gggtcttttc	acatcctttt	gctactagta	gaaaaaagaa	tagtaataat	90120
tttcagaggc	tactgtccag	tatgtgacat	aaattgtctc	ccatgtttct	ctgctcatgc	90180
aattactgag	tatgatattt	tttattttta	tttcagcacc	acctgagaaa	agccctgtgg	90240
tccaggattg	ctaccatggg	gatggacgga	gttatcgagg	catatcctcc	accactgtca	90300
caggaaggac	ctgtcaatct	tgggtcatcta	tgataccaca	ctggcatcag	aggaccccag	90360
aaaactaccc	aaatgcgtat	gtatttgatt	aaaaccataa	gaggagcaac	agccaactca	90420
aatattgggt	agaagaccca	tgttttaagc	tcacttccta	gggacaaatt	tctcttagac	90480
tcacattttg	gcaaaaatgtc	tcaggacott	tgtttttgag	caaagagtct	aagagaagag	90540
aaatttttag	cctgctattt	ttcctaatag	ttttatggaa	ggagtagaat	atacggaagt	90600
ggcgaagtca	tattaatgta	aagctcagaa	gataaatgac	caaagcttaa	acacagcacc	90660
attccacaat	gcccaactaaa	aatcaatgtc	atctttcact	cgtgcaattc	tgtcattcta	90720
aatttcaatt	cccgaagggt	tgtttgccat	ttttgtcatg	ggttaataagt	aaaaaaaaaa	90780
aaattaagat	gtgtatatat	atatatatat	atatatatat	acacacacac	acacacacac	90840
aaacatctga	atatttatat	atatgtctga	atatttatat	acttgtgtat	aaaacttata	90900
tttaaatttt	tgcataaatt	tatatatttt	taatatattca	ttaaaaatta	tattgtttca	90960
ctatgtatgt	ctgagtattt	ttatatattt	taataataca	ttttaaatat	ttatatataa	91020
atattcagg	atgtaactga	atattcattt	acacacacaa	atatatgtgt	gcatgtgtgt	91080
atatatatat	ataccatata	atatatatat	atatatatat	acatatatat	atatatatat	91140
atatgtatat	atatatatat	atatatatat	acacacacac	acacacacac	atacatacag	91200
gtataaacac	actgggcctg	aagcaccagt	ggtctgaaag	gacatgtgtt	gccaggactt	91260

ES 2 819 213 T3

gaagagcaaa agcaggaagg cggatgagag tcaggaggta cacaaacgct gaaaagtaaa	91320
atggacaagt acatggacaa aaagcaggta taagcataac agccttttgg aagtaaatga	91380
ctataaaata tatgaaaata ctgttttcac aagttgcaca acagatagta gtgtattgag	91440
ataattttaga acagaaaaca aatgtgatca accccataag tgtgctgtat ttcacatcatgg	91500
attgaaggaa aaagagatgg agccaagaa gaccacagca gtcttgatga actgagagac	91560
accagagttt gggattacaa aggcagctgg gatttttctac acttggtaat aatgagaaag	91620
aatttgtgga gataaagagc tacagtcacg tacctagaag tcacctcagt gtaatataaa	91680
tctgcatatg cacagggagt gattccacaa tgaaagtagg acaaagaaca gctactgggg	91740
aaagaataac tacaaggga caatgagttc aatggagatg gcagagctca caaagcactg	91800
ggggatattt gagttcttac cagctagaaa agagacctca ttgcaaactc tgggcattca	91860
gtagagaccc cagaaaagcc actcttttga aacagagttg atgtatttta agagcaaaat	91920
ctactccaca aaaatcctag caaaattgaa aagcaagtca gaaagaccaa aatcctctca	91980
acataaatta gttgcccatac agaagaaagc ttaacctctt cataggtaaa caataaaatc	92040
aaattgctca gttatctggc atccacaata tgtgacataa atttaaaaat ttactagaca	92100
tacaagaagc atttagtgtg atccataacc aggagaaaaa tcattcaata caaatagacc	92160
cagaaatgac agaaatgata gaattagcaa aaacatttaa aatatacata tgatcatttg	92220
atcttgtgat cagatatcac aagagaagaa agagatactt gaacagaaaa aatgcctgaa	92280
gcaatgatgg ctgaaaactt tccaaatatg aagaaaaaaa agctcacaga ttcaagaaaa	92340
ctaataaatc agaaatatga ttttgaaaag taaaaatgta tgatttactt tggcaaactc	92400
tcttggttaa attgtctaaa atcaaagaaa gctaggaaaa ttttataagc cagaggaaaa	92460
aagattgttt atataaagga acagttacac aaatgactga tgccttctca tcagaaacaa	92520
tgaaagtcag aaacaataaa gtaacatctt taaagtaata gaagaaaaac ccaagaggtg	92580
agggatcgtg gcagacagga ggcaggacta gattgcagct ctggacagag cagcatgcag	92640
aggctcatat tgtgaatttt agccccatat tgactgcaag aacagaccag caatcctgag	92700
aggaccaca gaccgtgtga aggaagcaga ctgctcctgc aggataaggg agacacccca	92760
aatactgtga gttccccaac tgcagaagtg gaaaaggag gccttactcc ctcaaacaca	92820
ccccacaact ggagaagctg aaagtctgtt tgcaggagaa gttcccaact ttacctgggc	92880
ctcagtaaat ttagagagct gagccaagca aaatataggg gtagaggaag cagcagagaa	92940
gacctcagag cttgctggat cccaagcag ctcatcctg cctggcacca cagagatcca	93000
tcagaagtgt ggccaaagga acagagggta aaactccaca tggaggactg ctctacctga	93060
actttctaac aatttgaaca gggggagaag cctcctggcc agaacttggg ggagggcatg	93120

ES 2 819 213 T3

aatctggttt	gcagacttca	caggtggggg	aaggactaaa	gcccttttct	ttcacagctg	93180
ggaggtggaa	agcctcaggc	aagttttcaa	gcctgacttt	ccccccacct	ggaaacagac	93240
ttggagctgt	tgcggggttg	ggggcatggt	gggagtaaga	ccagcccttc	agtttgcatg	93300
ggtgctgggt	gaggcctgtg	actgacagct	tccttcact	tccccgacaa	ctcagatgac	93360
tcagcagagg	cagccataat	cctcctaggt	acacaactcc	agtgacctgg	gaacttcacc	93420
cccacaccat	acagaagctt	cagtaagacg	tgcccaagga	aagtctgagc	tcagacacgc	93480
ctagtccac	ccccaaactga	tggtccttcc	ctaccacccc	tggtagcaga	agacaaagag	93540
catataatct	ttggagttct	agggcccacc	cacctctagt	ccctctccac	actagtatag	93600
ctgatgcagg	aggccaacca	gcacaaaaat	agagcattaa	accaccaaag	ctaggaaccc	93660
ctatggagtc	cattgcaccc	tcctccacct	ccaccagaac	aggcactggg	atccacagct	93720
gagagaccca	tagatggttc	acatcacagg	actctgtaca	gacagtcccc	agtaccagcc	93780
cagagctggg	tagacttgct	aggtggcaag	accagaaga	caggcaataa	tcactgcagt	93840
tcagctcaca	ggaagccaca	tccataggaa	aagagggaga	gtactacatc	aagggaacac	93900
cccatgggat	aaaaacatct	gaacaacagc	cttcagccct	accttccttc	tgacacagtc	93960
tacccaaatg	agaaggaacc	agaaaaccaa	ccctggtaat	atgacaaaac	aaggctcatc	94020
acactcccag	ttcaccagca	atggatccaa	accaagaaga	aatccctgat	ttacctgaaa	94080
gagaattcag	gaggttagtt	attaagctaa	tcagggaggg	accagagaaa	ggcaaagccc	94140
aatgcaagga	aatccaaaaa	aaaaaaggta	taagaagtaa	aaggtgaaat	attcaacaaa	94200
atagatagct	taataaaaaa	acaataaaaa	attcagtaga	ctttggacac	acctttggaa	94260
atgtgacatg	ctctggaaag	tctcagcaat	agaactgaac	aagtagaaaa	aataaattca	94320
gagctcaaag	acaaggactt	caaattaacc	caatccaaca	aagacaaaga	ataaaggata	94380
agaaaatatg	aacaaagcct	tcaagatgtc	tgggattatg	ttaaatgacc	aaatataaga	94440
ataatcgtgg	ctcctgagga	aaaagacaat	actaaaagct	tggaacacat	atttggggga	94500
ataactgggg	aaaacttacc	tggccttgct	ggacacctag	acatgcaaat	acaagaaaca	94560
caaagaacat	gtaaatacaa	gcagcacaaa	gaacacctgg	gaaattcatc	acaaaaagat	94620
cttagcctag	gcacattctc	atcaggttat	gcaaagttaa	gacgaaggca	agaatcttaa	94680
gagctgtgag	acagaagcac	caggtaatgt	ataaaggaaa	ccctatcaga	ttaacagcca	94740
gtttttcagc	aggaactgta	caagctataa	aggattggag	ccctatcata	gcctcctcaa	94800
acaaaacaat	tatcagtcaa	gaattttgta	tccagcgaaa	gtaagcatca	tatatgaagg	94860
aaagatacag	tcgttttttg	acaaacaaat	gctaagagaa	ttcaccatta	ccaagtcacc	94920
actagaagaa	ctgctaaaag	gagctctaaa	tcttgaaaca	aatcctagaa	acacatgaaa	94980
acagaatctc	tttaaagcat	aatcacaca	ggacctataa	aacaaaagta	caagttaaaa	95040

ES 2 819 213 T3

aacaaaaaca aaaaacaaaa ccaaagtacg gaggaataa agaatatgat gaatgcagtg	95100
gcacctcaca tttcaatgct aaaattgaat cttaatggcc taaatgctcc acttaaagga	95160
tacaaaaaga gttggtggct ggcaagatgg ctgaatagga acagctccag tctgccgctc	95220
cccgtgagat caacacatag ggtgggtcat ttctgcattt ccaaccaagg taccgggctc	95280
atctcattgg gactgggttag acagtgggtg cagcccacag agggtgacct gaagcagggt	95340
ggggtgtcac ctcacctggg aagtgaagg ggtcaggga ctcctcccc tagccaaagg	95400
aagccgtgag ggactgtgcc gtgaagacca gtgcattctg gcacaaatac tatgcttttc	95460
ccacggtcct tgcaacctga agaccaggag attccttggt gtgcctacac caccagggcc	95520
ctggatttca agcccaaac tgggctggca tttgggcaga cactaagcta gctgcaggag	95580
ttttttttca taccocagtg gtccctggaa tgccagcaag acagaacctt tcacccccgt	95640
gaagaaaggg ctgaagccag ggagctaagt ggtctttctc agtggatccc acccccatgg	95700
agcccagcaa gctaagctcc actggcttga aattcttgct gccagcacag cagtctgaag	95760
ttgacctggg acgctcaagc ttggtgggag gaggggtatc cacaataact ggggcttgag	95820
taggaggttt tcccctcaca gtgtaagcaa aaccgctagg aagtttgaac tgggcagggt	95880
gcactgcagc ttggcaaac cattgtagca agagtgcctc tctagattcc tctctctgg	95940
gcagggcac cctgaaagaa aggcagcagc cccagtcaga agcttataga taaaactccc	96000
atctccctgg gacagagcaa ctggaggaag ggggtggctgt gagtgcagct ccagcagact	96060
tagtttcctg cctgccagct ctgaaaagag caccagatcc cccaacacag cactagagct	96120
ctgataaggg acagactgcc tcctcaagtg ggtcctggtt tcagaagata ataagaaact	96180
cctctgagct aaaggagcat gttctaacac aatgcaagga agctaagaac cttgaaaaag	96240
gtcagaggaa ttgctaacta cagtaagcag tttagagaag aacataaatg accttaggga	96300
gctgaaaaac acagcacgag aacttcatga cacatacaca agtatcaata gcaaatcga	96360
tcaagtggaa gaaaggatat cagagattga aaatcaactt aatgaagtaa agcgtgaaaa	96420
caagattaag gaataaagaa tgaaaaggaa tgaacaaatc ctccaagtat gggactatgt	96480
gaaaagattg aacctacgtt tgattggtgt acctgaaagt gatgggagaa tggaaccaag	96540
ttggaaaaca ctcttcagga tattatccag gagaacttcc ccaacctagc aagacaggcc	96600
aacattcaaa ttaaggaaat acagagaata ccacattcaa attcaggaaa tacagagaac	96660
accacaaaga tactcctcaa gaagagcaac ctgaagacac ataatcgtca gattcaccaa	96720
ggttgaaatg aaggaaaaaa atgttgaggg cagccagaga gaaagtttg gttaccaca	96780
aagggaaacc catcagacta acagtggatc ttctgcaga aactctacaa gccagaagag	96840
agtgaggagg caatattcaa cattcttttt tactattatt atactttaag ttctagggtta	96900

ES 2 819 213 T3

catgtgcaca aggtgcagggt ttgttacata tgtatacatg tgccatgttg gtgtgctgca	96960
cccatthaact cttcatthtac attaggtata tctcctaata ctatccctcc ccaactcccc	97020
catcccatga caggcccccgg tgtgtgatgt tccccactct gtgtccatgt actctcattg	97080
ttcaattccc acctatgagt gagaacattc ggtgtttgga tttctgtcct tgtgatagtt	97140
tgctgagaat gatggtttcc agcttcatcc acatccctac aaaggacatg aagtcaccc	97200
tctttatggc tgcatagtat tccatgggtgt atatgtgcca catthttctta atccagtcta	97260
ccattgatgg acgtttgtgt tgggtccaag tctttgctat tgtgaatagt gccgcaataa	97320
acatatgtgt gcatgtgtct ttatagcagc atgatttata atcctttaga tatatatcca	97380
gtaattgtat ggctgtgtca aatggatatt ctagttctaa atccttgagg aatcacccga	97440
ctgtcttcca caatggttga actagtttac agtcccacca ccagtgtaaa aatgttccta	97500
tttctccaca tctctctag catctgttgt tctctgactt tttaatgac accattctaa	97560
ctggtatgag atggtatctc attgtggttt tgatttgcac ttctctgatg gccagtgatg	97620
gtgagcactt tttcatgtgt ctcttgactg cataaaagt ttcttttgag aattgtctgt	97680
taatatacct tgccaacttt ttgatgggggt tgtttgattt tttttcttgt aaatttgttt	97740
atgttctttg tagattctgg atattagccc ttgtgcagat gggtagattg taaaaatttt	97800
ctcccattct gtagcttgcc tgttcattct gagggtagtt tcttttgctg tgcagaagct	97860
ctttagttht attagatccc attggtcaat ttgggctttt gttgctattg cttttggtga	97920
tttagtcatg aagtccttgc ccatgcctat gtccatgaat gtattgctta ggttttcttc	97980
tagggtttat atggtttttag gtctaacatt taagtcttta atccatcttg aattaatttt	98040
tatataaggt gtaaggaagg gatccagttt cagctttcta catatggcta ggcagttttc	98100
ccagcaccat gtattaaata gggaaacctt tccctatttc ttgtttttgt caggtttgct	98160
atagatcaga tggttgtaga tgtgtgggtat tatttctgag ggctctgttc tgttccattg	98220
gtctatatct ctgttttggg accagtacca tgcgtttttg gttactgtag ccttgtaatg	98280
tagtttgaag tcaggcagag tgatgcctcc agctttgctt ttttggtcta ggattgtctt	98340
ggcaatgcat gctctttttt gttccatatg aactttaaag tagttttttc caattctgtg	98400
aagaaagtca ttggtagctt gatggggatg gcattgaatc tataaattac cttaggcagt	98460
atggccattt tcacaatatt gattcttctc atccatgagc atggaatgtt cttccatttg	98520
tttgtgtcct cttttatttc attaagcagt ggtttgtagt tctccttgaa gaggtccttc	98580
ccatcccttg taagttggat tcctagggtat ttattctctt ttgaagcaat tgtgaatggg	98640
agttcatcca tgtccctaca aaggacatga agtcatgtat gggaatgctt gtgatttttg	98700
cacattgatt ttgtatcttg agactttgct gaagttgctt atcagcttaa ggagattttg	98760
gtctgagaag atggggtttt ctaaataaac aatcatgtca tctgcaaaca gggacaattt	98820

ES 2 819 213 T3

aacttcctct tttcctaact gaataccctt tatttccttc tcctgcctaa ttgccctggc	98880
cagaacttcc aacactatgt tgaataggag tggtagagaga gggcatccct gtcttgtgcc	98940
agttttcaaa gggaatgctt ccagtttttg cccattcagt atgatattgg ctatgggttt	99000
gtcataaata gctcttatta ttttgagata tgtcccatca atacatagtt tattgagagt	99060
tcagcatgga gagctgttga attttgtcaa aggccttttc tgcactctatt gagataatca	99120
tgtgggtttt gtctttggtt ctgtttatat gatggattac atttattgat ttgcatatgt	99180
tgaaccagcc ttgcatccca gggataaagc caacttgatc atggtggata agctttttga	99240
tgtgctgctg gattcgggtt gccagtattt tattgaggat ttttgcacat atgttcatca	99300
tggatgttgg tctaaaattc tcatttttgt tgtgtctctg ccaggatttg gtatcaggat	99360
gatgtcggcc tcataaaatg agttaggag gattccctct ttttctatga ttggaatagt	99420
ttcagaagaa ttggtaccag ctctctcttg tatctgtggt agaattcggc tatgaatctc	99480
tcctggactt tttttggtg gtaggctctt aattattgcc tcaatttcag agcctgttat	99540
tggtctattc aaggattcaa tttctttctg gtttagtctt ggtaggggt atgtgtccag	99600
gaatttttcc atttcttcta gattttctag tttatttgca cagaggtgtt tataaatatc	99660
tctgatggta gtttgtattt ctgtgggatt ggtagtgata tcccctttat ctttttttat	99720
tgcactctatt tgattcttct ctcttttctt ctttattagt cttgctagtg gtctatcaat	99780
tttgttgatc ttttcaaaaa accagctcct ggattcattg atgttttgaa ggtttttttg	99840
tgtctctatc tccttcagtt ctgctctggt cttagttatt tcttgccttc tgctagcttt	99900
ttaatgtgtt tgctcttgct tctctagttc ttttaatggg gatgttaggg tgtcaatttt	99960
agatctttcc tgctttctct tgtgggcatt tagtgctgta aatctcccc tacacactgc	100020
tttaaatgtg tcccagagat tctggtatgt tgtgtctttg ttgtcattgg tttcaaagaa	100080
tatctttatt tctgccttca tttcgttaca taccagtag tcaactcagg gcaggttgtt	100140
cagtttccat atagttgagc agtttttaat gagtttctta atcctgagtc ctagtttgat	100200
tgcactgtgg tctgagagac agtttgttat aatttctgtt cttttacatt tgctgaggaa	100260
tgcctcactt ccaactatct ggtcaatttc agaataagtg cgatgtgggt ctgagaagaa	100320
tgtatattct gttgatttgg ggtggagagt tctgtagatg tctattaggt ctgcttggtg	100380
cagagctgag ttcaattcct ggatatccat gttaactttc tgtctcattg atctgtctaa	100440
tgttgacagt ggggtgttaa agtctcccat tattattgtg tgggagtcta agtctctttg	100500
taggtctcta aggacttgct ttatgaatct aggtgctcct gtattgggtg catatatatt	100560
taggatagtt agctcttctt gttaaattgg tccctttacc attatgtaat ggccttcttt	100620
gtctcttttg atctttgtta gtttaaagtc tgttttatca gagactagga ttgcaacccc	100680

ES 2 819 213 T3

tgcttttttt gttgttttcc atttgcttgg tagatcttcc tccatccctt tattttgagc	100740
ctatgtgtgt ctctgcacgt gagatgtgtc ttcagaatac agcacactga tggatcttga	100800
ctctttatcc aattttccag tctgtgtctt ttaattggag cathtagccc atttacattt	100860
aaggtaata tttttatgtg tgaatttgat cctgtcatca tgatgttcgc tggttatttt	100920
gctcattagt tgatgcagtt tcttcctagc atcgatgggt tttacaattt ggcatgtttg	100980
tgcagtggct gataccgatt gtttctttcc atgttttagtg ctcccttcag gagctcttgt	101040
aaggcaggcc tgggtgtgac aaaatctctc agcatttgct tgtctgtaa ggattttatt	101100
tctccttcac ttatgaagct tagtttggct ggatatgata ttctcagttg aaaattcttt	101160
tctttaagaa tgttgaatat tggctgccac tctcttctgg ctgttagagt ttctgctgag	101220
agatctgctg ttagctgat gggcttccct ttgtgggtaa cccgacctt ctggtgaatc	101280
tgacaattat gtgtcttggg gttactcttc tcgaggagta tttttgtggc attctctgta	101340
tttctgaat ttgaatgttg gcctgccttt gtaggttggg gaagttctcc tggataatat	101400
cctgaagagt gttttccaac ttggttccat tctcctcgtc actttcaggt acaccaagca	101460
gatgtagatt tgggtctttc acatagtccc atatttattg gaggtcttgt tcatttcttt	101520
ttactccttt ttttctctaa acttctcttc tgccttcatt tcattcattt gatctttaat	101580
cactgatacc ctttcttcca cttgattgaa tcaactactg aaacttgctt atgtgtcacg	101640
tagttctcgt gccatggttt tcagctccat tagatcattt aaggctctct ctatgctgtt	101700
tatttttagtc tgccattcat ctaaactttt tcaaggtttt tagcttcttt gcaatgggtt	101760
cgaacatcct tctttagctc ggagaaattt gttattacag atcgtctgaa gccttcttct	101820
ctcaactcat caaagtcatt ctctgtccag ctttgttctg ttgctcgtga ggagctgcgt	101880
tccttcggag gagaagaggc accctgattt ttagaatttt cagctgttct gctctggttt	101940
ctccccatct ttgtggttta tctacctttg gttcttgatg atggatgatg acagatgggg	102000
ttttggtgtg gatgtctttt ctgtttgtta gttttcttcc taacagtcag gacctcagc	102060
tgcaggtctg ttggagtttg ctggaggtcc actccagtc ctgtttgcct gggattacc	102120
agtggaggct gcagaacagc aaatattaca gaacagcaaa tgttgctgcc tgattcttcc	102180
tctggaagct tcatctcaga ggggcaccca gctgtatgag gtgtcagttg gcccctactg	102240
ggaggtgtcc ccagtttagg ctactcgggg gtcacggacc cacttgagga ggcagtctgt	102300
ccattctcag atctcaaact ctctgctggg agaaccacta ctctcttcaa agctgtcaga	102360
cagggatgtt taagtctgca gaagtttctg ctgccttttg ttcagctatg ccctgcccc	102420
agaggtggag tctacagagg caggcaggtc tccttgagct gtggtgggct ccaccagtt	102480
tgagcttctc ggtcgtcttg tttacctact caagtctcag caatggcaga cgcctctccc	102540
ccagctttgc tgccgccttg cagttcggtc tcagactact gtgctagcag ttcaatctca	102600

ES 2 819 213 T3

gactgctgta ctagcagtga gcaaggctct gtgggcatgg gacctctga gccatgtgca	102660
ggatataatc tcctggtgtg ccgtttgcta agaccattgg aaaagtgcaa tattaggggtg	102720
ggagtgtccc gatthttccgg gtacatctgt catggcttcc cttggctagg aaaggggaatt	102780
ccctgacccc ttacacttcc cgggtgaggc aatatcccgc cttgcttcgg ctcaactctcc	102840
gtgggctgca cccactgtct gacaagcccc ggtgagatga acccagtacc tcagctggaa	102900
atgcagaaac caccatctt ctgctttgct catgctggga actgtggact ggagctgttc	102960
ctattcggcc atcttgaaac ctcccctctc tcacgatcac aaggtoeccac aataggccgt	103020
ctgcaggctg aggagcaaga aaagccagtc tgaattccaa aactgaagaa attggagtct	103080
gatgttcaag ggcaggaaac atccagtgcc aaagaaagat gtagaatatt caacattctt	103140
aaagaaaata attttcaacc tagaatttca tatccagcca aactaagctt tataacaaag	103200
gagaagtaaa atcctttaca aacaagcaaa tgctgaggaa ttttgtcaac accaggcctg	103260
ccttacaaga ggtcctgaag aaaacactaa atatggaaag gaaaaaccag taacagctac	103320
tgcaaaaaca taccaaattg taaacaccat caacactata aagaaactgc atcaactaat	103380
gggcaaaaata gccagctagc atcataatga caggatcaaa ttcacacata acaatattaa	103440
ccttaaatgt aaatgggcta aatgcccacaa ttaaagaca cagactggga aattgaataa	103500
agagtcaaga cccattggtt tgctgtgttc agaagacca tctcagggtg aaaagacata	103560
catgggtcga aaataaagaa atgaaggaat atttaccag caaatggaaa gaaaaaaaaa	103620
gcagcgggtg caatcttagt ctttgatgaa acagacttta aaccatcaaa gatcaaaaaga	103680
gacaaaggag ggcattacct aatggtaaaa gtatcaatgc aacaagaaga tctgactgtc	103740
ctacttatat atgcacccaa tacaggagca cccagattaa taaagcaagt tcttagagac	103800
ctacaaagag acttagactt ccacacaaaa atagtgggag actttaacac cccacagcca	103860
atattagatc gacgtgacag aaaattaaca aggatattca ggacgtgaat tcagctctgg	103920
accaagctga cctaatagac atctacagaa ctogacacca caaatcaaca gaatatacat	103980
tcttctcagc accacattgc acttattcta aaattgacca cataattgga agtaaaacac	104040
ttctcagcaa atgccgtaga atggaaatca taacaaacag tctctcagac caaagtgcaa	104100
tcaaactaga actcaggatt aataaactca ctcaaaacca cacaactata tggaaactga	104160
acaacctgct cctgaattac tactgggtaa ataacaaaat taaggcagaa gtagataagt	104220
tcttagaaac caaagagaac aaagacacaa tgtgccagaa tctctggtac acagctaaag	104280
ccatgtttag agggaaattt atagcactaa atgccacag gagaaagcgg gaaagatcta	104340
aatcaaacac cctaacatca caattcaaag aaccagagaa gcaagagcaa acaaatacaa	104400
aagctagcag aagacaagaa ataactaaga tcagagcaga actgaagggg ataaagacac	104460

ES 2 819 213 T3

gaaaaccctt taaaaaatta ataaatccaa gagctggttt tttgaaaaga ttaacaaaat	104520
acatagaagc ctagccagac taataaagaa gaaaatagag aagaatcaaa tagacacaat	104580
aaagaataat aaaggggata tcaccaatga tgccacagaa atacaaacta ccatcagaga	104640
atactttaaa cacctctatg caaataaaat agaaaatcta aaagaaatgg ataaattcct	104700
ggacacatac accctcccaa gactaaacca ggaagaagtc aaatccctga atagaccaat	104760
aacaagttct gaaatcgagg cagtaattaa tagcttacca accaaaaaa gccagacca	104820
gagggattaa cagtcaaatc ctaacagagg taaaaaagag agctagtact attccttctg	104880
aaactattcc acacaataga aaaagaggga ctctgccta actcatttta tgaggccagc	104940
atcattctga taccaaaacc tggcagagac acaacaagaa aagaaaattt caggccaaca	105000
tccctgatga acatcaatgt gaaaatcctc aataaaatac tggcaaatg aatccagcag	105060
cacatcaaaa agcttatcca ccatgatcaa gttggcttca tccctgggat gcaaggctgg	105120
ttcaacatat tcaaatcaat aaacataatc catcacataa acagaaccaa tgacaaaaac	105180
cgtatgatta tcgcaataga cgcagaaaag gcctttgata aaattcaata cccaatcatg	105240
ctaaaaactc ttaataaact aggtattgat ggagcatgtc tcaaaataat aagagctact	105300
tatgacaaat gcatagccaa tatcactatg aatgagcaga agctggaagc attccttttg	105360
aaaaccagca caagacaagg atgccctctc tcaccactcc tattcaacat agtattggaa	105420
attctgtcca gggcaatcag gcaagagaaa gaaataaagg tattcaagtg ggaagagagg	105480
gagtcaaatt atttctcttt gcagatgaca tgattgtata tttagaaaac tctatcatct	105540
cagcccaaaa tctccttaag ctgataagca acttcagcaa agtctcagga taaaaatca	105600
atgtgcaaaa atcacaagca ttcctatata ccaataagag acacagagcc aaatcctgag	105660
tgaattccca ttcacaattg ctacaaagag aataaaatat acctaggaat ccaacttaca	105720
agggatgtga aggacctctt caaggagaac taaaaaccac tgctcaagga aataagatag	105780
gacacaaaaca aatggaaaaa cattccatgc taatggattg gaagaatcaa tattgtgaaa	105840
attgccatac tgcccaaagt gatttataga ttcaatgtta tccccatcaa gctaccattg	105900
atttcttcac ataattagaa aaaactactt tcaatttcat atggaataga aaaagggcct	105960
gtatatccaa gacaacctaa gcaaaaagaa caaagctgga ggcacatgc tatctgactt	106020
caaaatatac tacaaggcta cagtaacaaa aacagcatgg tatggtactg gtacaaaaac	106080
agatatatag accaatagaa cagaacagag gcctcagaaa taacaccaca catctacaac	106140
tattggatct ttgacaaact ggacaaaaat aagcaatggg gaaaggattc cctatttaat	106200
aatgggtgtt gggaaaactg gctagccata tgcagaaaac tgaaactgga tcccttcctt	106260
acaccttata cacaaattaa ctcaagatag attaaagaat taaatgtaag acctaaaacc	106320
ataaaaaccc tagaagacac tttgggaggc cgaggtggat ggatcacgag gtcaggagat	106380

ES 2 819 213 T3

cgagaccatc ttggctaaca cagtgaagc ccatctctac taaaaataca aaaaattagc	106440
tgggtgtggt cgtgggcacc tgtagtccca gctacttggg aggctgaggc aggagaatgg	106500
catgagctga ggaggttgag cttgcagcaa gccaagattg tgccactgca ctccagcctg	106560
ggcaacagag tgagactcca tcaaaaaaac aaaaacaaaa acaaaaaatc aaaccctaga	106620
agaaaacata ggcaatacca ttcaggacat aggcattgga gaagacttca tgactaaaac	106680
agcaaaacca atggcaacaa aagccaaaat ttacaaatca gatctaatta aaataaagag	106740
cttctgcaca gcaaaaaact ctcatcagag tgaaaaagca acctatggag aaaaattctg	106800
tggctctagc atctgacaaa gggctaattg ttagaatgta caagcaactt aaacaaatgt	106860
acaagaaaaa aaaaacaacc ccatcaaaaa gtgggcaaaag gatatgaaca gacacttctg	106920
acaggaagac ctttatgtgg ctgacaaaca tgaaaaaagc tcatcatcac tgtaattag	106980
agaaatgcaa atcgaaacca caatgagata ccatctcatg cccgttagaa tggcgatcat	107040
taaaaagtca ggaaacaaca gatgctgaag aggatgtgtg gagaagagg aacacattta	107100
cactgttggg gggagtgtaa attagttcaa ccattgtgga agacagtgcg gtgattcctc	107160
aaggatctag aaccagaagt accatttgac ccagcaatcc cattactggg tatataccca	107220
aaggattata aatcattcta caataaagac acatgcacac gtatgtttat tgtagcacta	107280
ttcacaatag caaagacttg gaaccaactg aaatgcccat caatgataga ctggataaag	107340
aaaatgtggc acatatacac tgtggaatac tatgcagcca taaaacagga tgagttcatg	107400
tcttttgag ggacatggat gaagctggaa accatcattc tcagcaaact aacacaagaa	107460
cagaaaacca aacaccatat gttctcactc ataagtgtga gttgaacaat gagaacacat	107520
ggacacagga aggggaacat cacacacagg ggcctgttgg ggagttgagg ctaggggagg	107580
gattggatta ggagaaatac ctaatgtaga tgatgggttg ctgggtgcag caaaccacca	107640
tgacacgtgt atacctatgt aacaaacca cacattctac acatgtatct cagaacttaa	107700
agtataataa taataagata cagaactgca gaatgaataa gaactcacca accatctgct	107760
gccttcagga gactcattta agacataagg actcacataa acttaaagta aatgggtgga	107820
aataataata agtgggtgtca ctgatgtgga ggtagattat aaaactctta tcatatgctg	107880
gtggaagatc aaaatgataa aacgaattaa aaaatcagtc agatgggttc ttaaaaagtt	107940
ccatcaatat gcctctatct tacaacctg caattctatt cctgaatctt tatcccaagg	108000
aatgaaaaa gtaagtccac aaagagttct atatgaatat ttataggagc tttatttatt	108060
ataattcaaa ctgtaaaaat aatttcaatg ttcatcaata acaaaatgaa aaaataattt	108120
gcaacctact ggtacacttg aatactattc agcactgagt atcttaaata gcatggatgg	108180
agctcaaaaa tatactcagg aaagaagcca tgtatattct gtatgagttc atttacatga	108240

ES 2 819 213 T3

gatcattttac atttcctcca aaagaggaaa aactaatctt tggtgaaaga aaccaatgta	108300
tttgccctctg gcagtggttaa gggggtagca cagattaatt gggtagggac tcaagagagt	108360
ttctgggggtc acagaaatgt tccgtgtggt gatgggagtt tgggctccac aggtataggt	108420
gttgatccaa aatcatcaaa aaaacaacat tgcagatctg tgcactctcac tctgtgggaa	108480
agtatatctc aactgtaaaa agggcagaaa ttgcttttaa acgctcagcc ttttagcaca	108540
tccagttgct tggagaacca gcttactcaa atgggggtct aggctggaga ctaggtcaca	108600
ggcatagagt ctctaaactt tcccattgca cataatacgt ttcaggtttt ctacagagagc	108660
tgcaggttag taatctgagg attctgacaa gttgggtcaa cgttcctagg aggcattgaat	108720
gggagtgcat tctctaagat ccctccacc cagggtcctt gctttctgtg cctcttactc	108780
cattgttttc tgactcctct gtagccactc gacctcttca gatcccattg tctaccagc	108840
catcgccctt tatgacttgg gtcccactgt tctttcatct catcctccat tccctcagtt	108900
tccgagtggtc tgccgctagc agaggatgga ctgagagcag gagaggtggt cctgcccagg	108960
aaccatcct agagaaatgg catcctgtct gggagctagt tttttagggc aggttttata	109020
agtcttgtaa agccagacac acttgatcta cctggtagt tatttacagt aatactatct	109080
tcataattgc ttttactct aaaagtagag ccttttagct aactgtgag taaataaagg	109140
ggctggcctg ggaatggtat catgttggt gttgtttctt ccctgaagta atatatatca	109200
gttacaattt acatgttact gcagagctct agagagagac acagagaatg agacagatac	109260
caatacattt ttatgtgcat taaaaaatc taaggccagg cgcagtggt cacacctgta	109320
atcccagcac tttgggaggc cgaggtgggt ggatcacgag gtcaggagat tgagaccatc	109380
ctggctaaca cgggtgaaacc ctgtctctac taaaaatata aaaaattagc caggcgtggt	109440
ggcggggcgc tgtagtccca gctactcagg agactgaggc aggagaatgg cttgaaccca	109500
ggaggcagac cttgcagtga gccgagattg cgccactgca ctccagtctg ggcgacagag	109560
cgagactccg tcacaaaaaa aaaaaaaaaat ctaaaatgca ctcttcaaaa tctatgtcat	109620
ttattctgga ggaatgcagt tggcagaagg aggaagatat tccgaatttt tcttgatac	109680
atttatgtat gatctcagtt tttttatgga tcatagacca attttgatat tttaaaataa	109740
aaattataat ctatcttga aatttacatg gttctttaga acttgaggac cgtttttgct	109800
tttcggaata ttattgtacc taaaatggga atattacaac gtcacttttt aacactttgt	109860
tataacaaag ttttagacagc gctgggtgcc cctgaatttt ttcccgctc ttgtgacctg	109920
tggtgttttg gaatttgagc tggcctgacc gagaactact gcaggaatcc agattctggg	109980
aaacaaccct ggtgttacac aaccgatccg tgtgtgaggt gggagtactg caatctgaca	110040
caatgctcag aaacagaatc aggtgtccta gagactccca ctgttgttcc agttccaagc	110100
atggaggctc attctgaagc aggtaagaag tctgtggcca gatatctaca catttgaaca	110160

ES 2 819 213 T3

ttgggatgaa aagagatgga aaatctgact gatgcagaag ccttccatgc tacacagaaa	110220
cttgagggta tggcaggtgg aaagaagcct cagcactctc tctggtggag caatttttgg	110280
cgcaacgtgc gtgggcggtg acttcaggaa tgggtgcaaac ccacctgggc acttgactta	110340
ccactcactt tgttatgaaa ggggttatct cggtgttcca gacaaaattc caattctaac	110400
atcaggccaa atttgtgcca aatttcacac tagtgagtgt ttccaggcat ttattaaaat	110460
ggacagtgtt cattgcaatc ttcagcattg cagttgctga ggtatgtggc cgctgagttt	110520
gtcatcctgg ggaacctaata tatgatgata tttattccat ctaatcctgg ggctatttgg	110580
cagtaataac cacagaatac actatttctc tggcttattt cagtcttagg taggctctgc	110640
acacctatgc ttggaaggca ggaatttctt ggtgttcttg tgccttcttc tcatggaacg	110700
tgcactcttg gtgtgtgttg agaggaaggg tagtagactt ctgctttgtt gcaatgcagg	110760
atgctggaac aagaggattc cctgtctcta ctgtaaggga ataagatttt agcctccatc	110820
cttctctaag aagcaatgtg tctttgcctc caagtactag atgcaggacc atgaactgcc	110880
ccgtccacca gaagcttaag gctttggctt ttcaggagca atcatctagg gaactgtgca	110940
gggttttcat gtctgtcccc tactgacagc caatcaccat acagcctgca taacctaatc	111000
catcatcgtc tggtttctg cctcattgtt ttcattgaaca accagtagag agccatacga	111060
aagagcttgc acatgagtct ttgttccaat tgtaagagca ctgataggtc cttttccac	111120
caggttttga atataaaatt tctaagaact tattaataata ttagaatgtt attaatctat	111180
tgtttttgct tcagcatgct cttctgcttg tgagtatact aaagagaaca gtcataattc	111240
tgaactact gtccgtgttg tgcataaat tgcctcacat gtttctgcat actagtagtt	111300
actcagcttg attttgtcta ttttcagcac caactgagca aacctctgtg gtccggcagt	111360
gctaccatgg taatggccag agttatcgag gcacattctc caccactgtc acaggaagga	111420
catgtcaatc ttggtcatcc atgacaccac accggcatca gaggaccca gaaaactacc	111480
caaatgagta tgtctttgat gttacttgta agaggagcaa cagccaactt aagttcctcc	111540
tagaagagcc ttgcttcaag ctaacttggt aggacaaatt tcccttagac ccagaagggtg	111600
tgtcaaatg tccagacaac tttgcttttg atcaaagagt ctgagagaat aggtatttta	111660
ggcttgctat cttttctaata agtctgatgg aagcagaagg ctacatggag ctgatgaggt	111720
ctttttaata taaagctcaa gagatcaaat gatcaaatac ttagagtgcc attctacaag	111780
gctcataaaa gatcaatgca ctctttcacc catgcaattc tatcattcta acctcccttc	111840
tctgaaatga aggccttttg ccatttttgt catgggtcac aagtaaataa ttcacatgta	111900
tatgagtata tatataacca ggtgtgttta ttcagactag tatgtatata tatacatata	111960
tatgttcata taagttagta ttcatatata tgttcatata tatatgttca tacagactag	112020

ES 2 819 213 T3

tattcatata tatatacata tatatatata cacacatata tatatatata tatatgttct	112080
agggaaacat gcaaggtttt tatgtctgtc cctgactgat gaccaaatac cctatagcct	112140
gcacagctgc aagctgtata gccatacaat ttgcaggaca cacacacata cacacacaca	112200
cacacacaca cacacactaa catataaatat aatataaatat aatataaatat aatataaatat	112260
aatataaatat aattaatata tataaacctg tgtgaacaca ctgggttcta agctccagtt	112320
ttctgaaggg atatggggtt ccaggagagg aagagcaaaa gcaagaatgt agatgagaat	112380
taggaagtaa acagatatgg agattaaaat gggcaggtag atggacaaaa aaccagggtct	112440
gacaaaaact ggctttctgc cataaatgac tataaaagat attaaaaaac actttccaca	112500
tgttgagcaa gagacagtac aggactgaga taatttagaa aaggaaatga atgagcgcaa	112560
ctccgtaact attatgactt tcttcctgga gaaccttctt ggactgaagg gcaaggaatt	112620
ggagccaaag ccaaccacag cagtcttgct gaactgagga aagagactgg agtttgggat	112680
agctaagaaa atgtgtatth tctatgctag gtaataatga gaaagaatth gtggtgaaaa	112740
ggagctgaag gaatatgcat ggaagtctaa tataaactgc atatgcacag ggagaaatth	112800
tacaaagtgg gacagagaac cactactggg gaaaggacaa attcagggaa acagtgagct	112860
caatggtgac gccagagctc acgtagcact gggggatacc ggggttctga tcagcccgag	112920
gagagacacc tcattgaaca tctcgggcat tcagtagaga cccagaaaa gtcatactth	112980
aggagtagga tttatgcctt cttagaataa agactacccc agaaacaccc tagtaaagct	113040
taaaaaccaa gtctaaaagg acccaaatga tctccaagta aattaactgc ctgacagaag	113100
aaaactcaac catcactgga ggtaaataac atgattacag tgctctgtaa tgttgcatth	113160
acaaggagtg acatcattht aaaatthtg aggcaggaaa aagcaatthg tgtgatccat	113220
aactaggaga aaaaccagtc aatacaataa gaccaagaaa tagtagaaac gatggaatth	113280
acaaagaaat taaaactgta tatatgataa ttgtgttcaa agatthtaag aaaacatgaa	113340
catgagggaa acaaatgcag aatataaaaa aaagcaaatg cgtaaaacaa ccaaatggaa	113400
attaagaac tacaaaaaag tataacctta ataaaatact cactggatgg ccttaatatth	113460
agtttatata ttacagaaga aaaagtgaac cagaagataa ctcaatgaaa gccatacaat	113520
ctgtaagaca cacacacacg cacacgcgcg cgcgcgacaca cacacacaca cacagagaga	113580
gagagagaga gaaagagaga gagagaaagg ctgaaaaaaa taaatagaac cttaaggata	113640
tcagtgaaaa tagcaaaaaga tthaatatat gggtaaaagca agtcacagaa ggacgggaag	113700
gagatatthg gacagaaaaa aatactcaaa gcaatgatgg ctgaagactth tacacgtatg	113760
aagaaaatga taaactcaca gtcaagaagc tcaatgaatc agaaatagta tthttaaaag	113820
caaaaactcta tgatthactth gggtagatta tagataaatc gtccaacatc aaagataaca	113880
aggataatct tataagccag aggaaaaaca tatcatthac atagagggac agtaaatgaaa	113940

ES 2 819 213 T3

gtgaccgatg ccttctcctt ggaaacaatg gcataacatc tttaaagtga taaagagaaa	114000
taaaaacaga tcaacctagg acgacatgtc cagccaaaac aaacaaataa acaaaaaaac	114060
cctttaaaat aaacgtgatg taaatacgta ttctgccacc tccagaggaa acaagcaaaa	114120
aaacaaaaga atgtttccaa ggcaggcttc tgtattaaaa gattttaagg aaagttattc	114180
aggtagaaga aaaataatac cagatgggaa ctttaatcca tactaagtaa tgaagagccc	114240
tggaaatggc aaatggcaat gtcaatataa aatactctta tttatctaata ttttaaatgt	114300
atttaaagga caatttgtga tattaattaa aataatagga atatatgtt gtttcaacgt	114360
atgtagtagt aaaattcata aaaacagtag cacaaataat gcagatgata actggaagta	114420
tactgttaat gagttttttg cattatccat gaagttatat aatattaata gatggttgaa	114480
tgtgatagtt taagggtggga tattataaat cctaggacaa ccaaaaaaat ttaaaactgag	114540
aggaatggat agtaagagga atagtccttt tatgcaaaag aaggaagaaa aagaggaata	114600
aagaatataa aagatatggt gtaaacagaa aatacatagc attattgtag acacaaactg	114660
aactacctta tgagtataatt aaatataaaa ggattaagca ttacaaataa aaggcagaga	114720
ttgtaaatg aataaaaacc acagctaagt gtgttctttt tagaataaat actctttaag	114780
tgtaaagatc tacttttaac accaaaatat gaaaaaggat atataccatg aaaacctgaa	114840
tcataaataa gctggagtgg tgattaatgg atgcaggcac tcctaaagac taataagtga	114900
atgtggtcaa attgaagaaa caaaagtata tacgtgctca atgtgcaaaa actttttctg	114960
tatacatgct atgatccttt ggaaaattaa agttttaaaag caatatcact gacaatagta	115020
tcaaaaccaa aaaatattta gtgataaatt tcacacacta tgctcaagga ctatacacct	115080
tgcactagaa aacaatgttg aggaaagaat taaaagatct aaatatacac catgcttata	115140
gattaaaaga ctccatatca gttctcgtga aattgatctt tggatgaaac ccacacccaa	115200
gcactattgc aacagtcctt ttttgaaaa aaaaattgga ggacttatat acctaatat	115260
aaagacttat aaaagtacag gaatcaagac atgtggtatt ggcttgccc cttggctcat	115320
gcctgttacc ccaacatttt gggaggctga gtctggagga tggcttgagc ccagatgttc	115380
aagaccagcc ttagcaacag agtgagaccc tctctctaca aaaaataaac aattagatcg	115440
atgtgatgac ttgcacatgt agtttcagct actcggaatg ctgaggtgag aggattgctt	115500
gactcaggag gtctagccat gagtgagcat tgatcatgcc tctgcattcc agcctggatg	115560
atggaatgag acactgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaagg atatgtgtta ttggccaaaa	115620
aagtatgcaa acctaaaaag ggatggccca ccaccagacc cacatacata tatggtaaat	115680
ggattttccg tatagatggc aaagcaattc aatggagaca aaaatgtttt acaaaatcat	115740
tctgaaccat ttggatatcc atgatacaaa aaaaagcag aacttgactt ttgcttttca	115800

ES 2 819 213 T3

tctcaaatta	ttttgatata	tcttccacct	aagtgtcaga	gctaaaactg	aacctgaaat	115860
atgaaagttc	catgaaaaaa	tataaaatct	tcacaacctt	ggagaaggca	aacttttttg	115920
aggcaggagt	ctgtaaacac	tcactataaa	ataaaacaaa	ttataatgtg	ggctttcatg	115980
aaaactcatg	cttaccaaaa	gtcattgtta	agaaaataaa	taggcaagta	acacatgaga	116040
agaaaaatgc	tctctgtcca	tatatctgac	aaatggcttg	tgtccagaat	ataggaacat	116100
ttctcccact	cactaaacag	aggacaaaca	actaatgggc	aacagattga	ataggcattt	116160
cttggggata	gatagatgta	cacatagcca	ataagcacct	gaaaaaatgt	ccagtatctc	116220
agccatgaaa	aataaagagt	tataatcatc	atgagatgtc	accaaacacc	caatggacat	116280
ggatattatt	aagaagacac	cacagtaact	gatgtcactg	atgtagagca	aggatgtgaa	116340
actctctcat	atgctggtga	aagtgcacaa	tgatacaacc	acttttgaaa	tcagtctgat	116400
agtttctcca	aaagttcaat	aaatgcactt	ttaccctaca	aacctgcaat	cctgtttgtg	116460
aatattttacc	ccacagaaat	ggaaacataa	gtccacgaag	acatctccaa	gaatattcat	116520
agcagcttta	ttttttataa	ccccaaactg	tagacaatth	caatgtcaat	caataagaaa	116580
atgaataaat	aattttgtgaa	ctagtcatat	aatggcatac	tgttcagcaa	taaaaggagg	116640
catgtttttg	atactctcaa	atagtatgga	agatgtctca	aaatattaca	ttaaagaaa	116700
atgccagata	acaaaaatga	acattatgta	tgagtctatt	gatgtaaggt	tccagaaaag	116760
taaaactaat	ttctggtgaa	agaaaccaat	atcatttgcc	tctggccatg	ggaagagagt	116820
agcagagatt	gattgagcag	taaaacgaag	tttttttctg	gggtgatgta	aatgtcctgt	116880
attgtgattg	aagtgtgagt	tacacaagtg	tacatgttca	tcagaagtca	tcaaactaca	116940
tctaagatct	gtgcatttga	ctatacatga	aaatatacct	cagttgaaaa	tagatcaata	117000
acctccctca	tatactatac	ttgctaacac	agccagctgc	ttggagaacc	agcttgctgg	117060
aatggagaat	ctgggcttga	gactgggtca	catgtataga	gtctctacag	agacaatgtt	117120
gcattcccac	ggtacataat	acatttcaag	gtttctcaga	cagccacatg	tcatgaatgt	117180
gaggattctg	agaggttggg	gcaacattcc	tgggaggaac	gaaggggagc	acattctcca	117240
agatccccc	ccaccggggt	cctcacgggc	tgtgcttttt	tttttttttt	tcttgacaga	117300
gtctcgctct	gtcgccaggc	aggagtgtaa	tggcccaatc	tcggctgatt	gcagcctcca	117360
actccagggt	tcaagagatt	ctcctgcctc	agcttcatga	gtagctggga	ctacagatgt	117420
gcgccactgc	gccagctaa	tttttgtatt	tttagtagag	acgggggttt	gccatgttgg	117480
ccaagatggt	ctcgctctgt	tgacctcgtg	atccaccgcg	cttggcttcc	caaagtgctg	117540
ggattacagg	cgtgagccaa	agcaccagc	ctgtgcctct	cacttactca	attgtttttc	117600
tgaacctctc	atagctgggtg	gaccttttca	gatcccatag	tctagccagc	cctctcactt	117660
tatgccttgg	gtcccactgt	tccttcatct	catccccctt	ctgtcagtc	cgcagtggct	117720

ES 2 819 213 T3

gtggccagta gaggatggac tgagagtagg agaggaggtt ctgcccagga acccatccta	117780
gagaaacagc atcctgcctg ggacctagtc ttccagggtca gcttttataa gtcttttaga	117840
ctcaaaactca cttgaccacac ctgaagtggc attgacaata atgctatctt catgggtgtt	117900
tttactgtga aatgcagagc ctttttagcta cacgactagt acagagagta agggaggctg	117960
gcctgggaat gatatcatct tggatggcat ttcttccttg gagaaatata tgtagttcc	118020
aactcacatg ttactataca gtcctgtaga aagagataca gagagttaga caggataga	118080
cgcatttgta tatgcataac aatctataag acacacatca aaatccgtat accggttcct	118140
ctaggggtat gtgcttgga gaaggtagaa ggagggtatt ctggttcctt tcttttgac	118200
atttatgtat gatctcagtt tttatatgga gcattgatag ggtttggcta tgtccccacc	118260
caaaatctca tcttgacttg taatctctat aatcctgata atccccatgt gtcaaggga	118320
ggaccagggtg gaggtaactg gatcatgggg gcagtttctc ccaggctgtt ctcatgacag	118380
tgagagagtc tcttgagatc tgatgggttt gtaagtgtct ggcatctccc ctacttgac	118440
ttactctgtc ctgccgctg tgaagaaggc gcctgtttct cccttgctt ctgccatgac	118500
tgtaaatctc cagaggcctc cccagcaatg tggaactgtg agtcaattaa aactcttttc	118560
tttgtaactt acccagctg tctcgggtat ttctcatag caatgtgaga acgggcta	118620
acaagcatat actacttttg atattttaaa ataaaaatta tcatctatct ttgaaaggca	118680
tgcacaaatg ggaagttgag gaacatttgt gttgtggcaa ttgtatgata cttttaatgg	118740
gaatatttca aagacacttg ttaagacttt gttagaacaa aatgtagagg gtgctggatg	118800
tcctgaata ttcttcgcc tctgttaact tgtattgctt tggaatttcc agtggcctga	118860
caatgaacta ctgcaggaat ccagatgccg atacaggccc ttggtgtttt accatggacc	118920
ccagcatcag gtgggagtag tgcaacctga cgcgatgctc agacacagaa gggactgtgg	118980
tcgctcctcc gactgtcatc caggttccaa gcctagggcc tccttctgaa caaggtaaga	119040
agtctgtgtc ttacctgtgc tagcacatac ctctctatgt gcttggacaa cgggatgaaa	119100
agacatgaaa aaccacactg atgcagaagc ctttagtgct acacgggagc tcgagtgttg	119160
gttgagggtc tgccatgacc aagggaagtct cagtccgctc cctgggaaag ccagagctgt	119220
gatttttggc acaacttggt ggagtagtga ctttaggact ggcgcaaaac ctccagggtg	119280
ctcaacttaa ccaactcacct tattctaaaa tgggttatct cagtgtcca gtcaaattcc	119340
tattctaaca tgctgtcaac tgtgtgatta tttccaagcc aataagcatt tccagtaatt	119400
tcttaaaata gtgttcattg cagtcttcag cgttgtggct cctgagggat gtggcccctg	119460
attctgtcgt cctagagaag cctgacatga ctgcattgat tctgtatcgt cctgggtcta	119520
tgtggctgcc tggctgtctg taatcatctg ttttattttt attttttct acagactgta	119580

ES 2 819 213 T3

tgtttgggaa	tggaagga	taccgggca	agaaggcaac	cactgttact	gggacgcat	119640
gccaggaatg	ggctgccag	gagcccata	gacacagcac	gttcattcca	gggacaaata	119700
aatgggcagg	tctgaaaaa	aatgtaagcc	actttgat	ggactctttt	tccctttgct	119760
gacaaatctt	ttcaaacaga	agaggggag	aggaaaatac	tggaaagact	tcaggaggct	119820
aagcgtaatt	agccttagca	tggaaagtgc	aagcagcaca	ggccagcaaa	gccccacgcg	119880
tgtgggggtt	ctcaggcctc	ttctcttttg	acatttcttt	actgtttcca	ttgttgggtg	119940
ctgtttctcg	tttctagtgc	ttgtcctcta	agccagggtt	ccccactcca	gtactggtac	120000
tggtactggt	actggaactg	gtaattatct	gtggcctggt	aggaactggg	ctgcacagca	120060
ggaggtgagc	ttcgggggag	caaacaaagc	ttcatctgta	ttttctgctg	cttcccatca	120120
ctctcatagc	tgctgagct	ctgccagctg	tcagatcaga	ggcagcatta	gattatcata	120180
gcacaaaccc	tattgtgaac	tgacatgtg	aggaatctag	attgcatgct	ccttatgaga	120240
atctaagtc	tgatgatctg	tcatgcttcc	atcaccccca	gatgggacca	cctacttgca	120300
ggaaaattag	ctcagggtc	ccactgattt	taccttatgg	tgagatgcac	atttatttca	120360
ttatatatta	caatgtaata	ataattgaaa	taaagtgcac	gataaatgga	aggtacttga	120420
gtcatccttt	aaccatcgcc	ccctcacccc	aggtgcacag	aaaaattgcc	ttttatgaaa	120480
ctggtctctg	gtgccaaaaa	agttggggaa	ccacactgct	ctgggttcta	gtagtcagag	120540
atgccctcta	tgaggttaa	gtcagatctt	tctagaaaag	atttggatgg	gccatcaggt	120600
caccatgaga	cttcccttag	cctcatgcat	tctctgtgat	ggtttacttt	ggggcctatg	120660
aatagggaag	actgagatat	aggaaaaacc	aaagtgtctg	tgttccccc	ctctcacacc	120720
catgtaacat	aacacttctc	acaccagata	tggggggatt	tctcctcaca	ccccaaagca	120780
gtctccagca	gataccagct	gggtgtccta	caatgtaact	cggtcctgac	actctatctg	120840
gagacagtgt	cagatcccac	aagttaaggc	tcagtcttac	aagactgccc	cactgcagat	120900
gccaatccca	agttgcaggc	tgtgacctgt	acttctgccc	agctggataa	agatctgttt	120960
ttctatatga	ccctccatgg	gtttgattac	tttgctagag	tggtcacag	aactcaggga	121020
aacacgttac	ttttattttac	ccatttatta	taaaagatat	taaaaaggat	cctggtgaac	121080
agccagggtg	aagagatgca	cagggaagg	cacgtgggaa	ggggctcaga	gcctctatgc	121140
cctctccagt	gcaccagtcc	ccagtacctt	aagtgttcag	caaccagaa	gctctccaag	121200
tgcagtcttg	ttgggttttt	atggaggctt	cattacagag	gcacagtga	ttacatcatt	121260
ggccatcggt	gatcggtca	ccttcggccc	ctcttccctc	cctggagggt	ggagggtggg	121320
gctgaacagt	tccaaccctc	aagtcacatg	gttgggtccc	ttggcaacca	gcccctgggg	121380
ctatccagga	accaccaag	agttgcttca	ttgcagctcc	cttcaccag	gaaactccaa	121440
gggatttagg	agctctgtgt	taagaactgg	ggggcagaga	cccaatatac	atttcttatt	121500

ES 2 819 213 T3

ctatcacaat atcacaggaa gctaaggatg atactgcctt tgtgtgtctt ggctgtggat	121560
gggtgcataat gcatggaagt aagcatttct gaatcaacag caaacaggct ttatcaggta	121620
gaagacccct cagcgcccca gggacaaagc tcatcaatga tgtcccaactg tcctctgagg	121680
ctctagctct aagacctcca gtgggtcaag ctcttgaga agtggcacat tctccaaaga	121740
cccttcaggg tcaccacacc ctggttaagg gtgtggcctc ataactcctt ttgactatga	121800
ctgatggctt acagcataga aagaaataac tttgtcaaaa aatataataa tgatagaaag	121860
gaagaaggaa cgctcccttt tgtcttctaa gaatagatgt gaaatgtgtg tgccttagaa	121920
tatcttctcc ctctctgct ccacgtgagc tggagcttac atgcctgctt gttttcagta	121980
ctgccgtaac cctgatgggtg acatcaatgg tccttggtgc tacacaatga atccaagaaa	122040
actttttgac tactgtgata tccctctctg tggttaagttg ccttctgttt tggttaaggaa	122100
actgcttct taatatggat ttggaaaaaa aaaagcaaaa aaaacagaaa atggcttttg	122160
agctgagtgc ttctggggag gagatggctg ccctctccac cagagcctgc ttttcatcat	122220
ggccaccttg aacctgccct actattggcc ccatttggtta ggaaaacacc cgccccctcc	122280
accacacaca cataaataaa ataaatgtca aattcccaaa gggcaaactt agaggtgatc	122340
taatcagccc gggatagtcc caccgaacct ttctttgtct agcgtgggat gcatgaaaaa	122400
caaatttaga gtcattatga tgaaaaactg tcctcttctg cagctgagaa gaaaaaaaaa	122460
atacgagcag caggaaacag ctaagcatgt aatgcacatt gtaaacctca gatggccatc	122520
ctaggaaatc aatgaagggt agtgcagctc tttagcccca gatggccttt ctcgtaagat	122580
tactactcat gagtcccat agcgacattg cttagagact gcttgtagg ttcttctctc	122640
attgctctga gactcttatt gggagtatga ggcttgatc aggggaagg gaattgacat	122700
tagatcttaa atgattggg taacaaatcc atgggggaaa aaaagccact tgtacttgtt	122760
ccctattttc ttctgctga ccaatcaact tgtctgtccg agttacagaa caccacctg	122820
gacttttctt ttgtgtaatt tgggtgcttg tgggtgggtc tgccatgtga agggacctg	122880
agctggggga agaagggttg cctccaagtc cactgaagac cagcatcctg agattgcctg	122940
gggaggtggt acagggcagt gatgaagatc atgggagcca cactgcccac cgtcacattt	123000
gggccactcc tggggagagc aagagggaag aaggagaggt tagggtgata ggaaagattc	123060
tacttgcca atattattat aatgtggcat tgtggtctct ggatttagtg tgagttgata	123120
gctgactttt ttctcgagt ggtgcttttg ttctattttg tcggtgctat tgcagaagca	123180
tccttggtgt tcctctacct caaagtctct tgatggggtc agttccagtt ctccgcttct	123240
ggccccatct agtacacgcc actgcctctc actgcctggg ctctctatcc ttgacaggct	123300
gccttgaatt taagcccagt ctgacttacc tgccctcaaac acccacagta gtgcctggga	123360

ES 2 819 213 T3

ctcatgcacc	tttgactccc	atggaagga	agtgcagtag	cttcccaggt	gcaattctgc	123420
tgtcctcacc	cacattgagg	atgtatgaga	atcaggttct	tagagattgg	agaaagaagg	123480
aagaatggga	acaagatttc	ttccaatgga	ctgtgagggt	ccccacctta	ctttgatgta	123540
agacaagtga	ggttaacccc	aagcctggtg	aggagggttc	ccatcagaca	cttggaatc	123600
ctgaggactg	tttctgcag	aaggatgtgg	ttggtgggat	attcaggttt	gactcatgat	123660
tgagaaagt	agagcctctg	gttgagaaa	gagtttaata	actatttcat	ttccaccaac	123720
acattcagta	ogaataataa	ataagtaaaa	ataaatagaa	acattcagtt	ttattttgaa	123780
tagtaggagt	agggtataat	ttctgtagtt	actcttttag	tacaatgatg	catgtttact	123840
gtatgtaagg	catactagca	gaaattgagc	tcagcactag	aaaagatgat	tgcattccat	123900
gccatgcttc	ttttttacaa	aagacttcta	tagatagatt	ctcaaaacaa	cccacagcaa	123960
atgaaaagt	atttgaaaa	ctcaggttcc	agattcactg	gagtgtagaa	tctctggttg	124020
gttggggagg	aatttcctct	tgcagttggt	attaataatt	atatgaataa	ttattaacta	124080
tattaatatt	tatagttttg	aagacctga	agggtggag	acaacagaga	agcatttttg	124140
aacacctct	gtagccctg	cactgttgta	ggcattgatg	ggtggtacca	aagatgggac	124200
actttcccta	cctccagaga	ccttgtgggc	ttgctgcaga	gagaaggcag	ggaggaggaa	124260
aagaagaata	gaggcacatg	tgtgtaaatt	acccccacag	cagtcagtta	gtcatgggag	124320
gctccccaga	agaactgtcc	tgaagctggc	tgagagaagg	caacatttca	acataggaca	124380
gttatccttg	ctacataaaa	tcacatacac	acatgcacat	atgtccacac	acagagactc	124440
acatgcaaaa	gaatcctttg	tgcccttcag	taaactttac	atggtttaga	aagaacttat	124500
atttccttga	aaggagagtg	tcctttgttg	tttactacca	ctttttaaac	ttagaaagaa	124560
aaatctaag	agtgtttatg	attttaccat	ttaatttcac	ctttgagatg	tgaaaaacta	124620
gtgcttgga	ttcgtcctga	attaaacgac	acaattgcta	acttggaactc	aaatgcgact	124680
tcttttccca	ccttgtgcca	cagcatcctc	ttcatttgat	tgtgggaagc	ctcaagtgga	124740
gccgaagaaa	tgtcctggaa	gcattgtagg	ggggtgtgtg	gccaccacc	attcctggcc	124800
ctggcaagtc	agtctcagaa	caaggtaaga	acaggcccag	aaaccatcta	tactgtcctt	124860
ccatgtaagc	cccacaaaac	ccttctacat	ttacacagaa	cccacacagc	tgatgcatca	124920
atacctgcct	ctctgttttc	tgaaggagga	aaaaatatag	aaaaattaaa	aaaagttata	124980
ttattatag	ttctctactt	ggaaaatagc	caaaatacaa	atctttttct	tgatctgggc	125040
agttccatca	aaatctgtag	gcacagtgat	ttgcaccaag	ttccaatact	tttgaaaaat	125100
attgaagatg	ctctgagggt	ttctatggat	atccattgtc	tactgtcag	atgaaaagaa	125160
aggggaagttt	ttagaaatgt	gacactttgc	agtgagggag	gacaagagca	aacttaccta	125220
cagtctatca	caggcacaga	ttttttttta	cactttttgtg	aatcattgaa	ttcaatgccg	125280

ES 2 819 213 T3

aggctattca tctattcaca aacacatgaa caaattatgg gttgtgatcc ccataaatga	125340
agagtaatca gtccgaaccc acagaacctg gacatthttgg gtatcgthttc agtggaacat	125400
gcaattcgta agttcagthtt gcttggtgt ctcttaggaa gaacacatag gacacagacc	125460
catctgcctg catgtthttgc thctcatct cctthttaca ccagggcacc tgtgctcaat	125520
tgctgtthtc ctctaaagag actthctthtc gtaagthttgt gaaatgccat cgacaaacct	125580
gatcgcatcg catthtcatc tgctgttgag thgaththttc thtactthtat cgtthtgtaac	125640
thcttgctct acagagctth cactthccac atathttcaga thcatthctth cctaaactgt	125700
gtggtggtct atgtctctac tgactatcaa catactgcca tcatgcactt cctatctcta	125760
thctctthtc thgcaatctg gctccaagtg gctcacacca thattctgat ctatcaactg	125820
cctacacagt cctagaaagt aagtgagtca agaaacatcc cccaaaagta aactthttcag	125880
gtaagatcag aagacctca tgagtcactg ctgctcagga tcttatctgg ctctthgaag	125940
agtgacctg catagatctt gtcataaaaa atgaaagaga ccttggaag gtcttggtct	126000
ggtcactthtt gtcagagthcc agggctgtgg ggtgaaagcc acagctatag agctthcttc	126060
tggagtcact tagctthgtct ctctgggga caggctgtgc ctattctthtc ctcaggcatc	126120
aaaaaaagt gacagatgg gccctthtga aaaatctcac tactggagca cagctcgaag	126180
thtctactat cctgacgtg ggcggtagtc cthtgctthg ggaatatgaa catgatcaaa	126240
actgagtga cthgtctthc tggctthtctg tacaatgaag tagaacaac catccaatth	126300
gaccaaagcc thggcatgth thctthtctag gthtggaag cactthctgtg gaggcactt	126360
aatatcccc gagtggtgth tgactgctgc tctactgctg aagaagtacg thtaaggga	126420
aactgacatg ggtctthtc thcaagactt thtthctccc thctthctc catccctth	126480
thctthccc cctccctth cthctccc acctctth cththctgga aggaacacta	126540
ggaaccagg aatgcatgca gaatctgag gcagaatth cagggaatt ggatgagaga	126600
ggagggaagt gthtctagag ggaatctgca gaggaagac ccagtgaag tgaththttg	126660
gacctgtata aaccgcagga cagagctgth cactaccaga ggcataatc thgtattgcat	126720
tgctctagag caatatctga ggctgaataa thtataaaga aaagagthta attggcacat	126780
gthtctgcag gctthacag aagcaggatg ctgtcatct cthtgctthct gtgtgggcct	126840
aaggaagatt acaatcatgg tggagggaag agtgaggca ggcatgtcac atggccagag	126900
caggagcaag agacagagag agatgggtg ggggtgctgc acaataccaa atgaccagac	126960
thtgcaagaa ctaagagtga gagtcactg atcaccatga agatgtggcc caagccatth	127020
aagagggatg cactctatg atccaaacct cthtccagag ccatagctcc atcactgggg	127080
actacagthg aacacgagat thagtgggg acaaatatac aaactatth acagthctctg	127140

ES 2 819 213 T3

atgaaacaga ttgagaacag accttaactg tcagtttcca gcaaattgtg aattttgttt	127200
cttgccactc ataagtcact gattctgggt ggccgagggt gtcagaggga cagcgccaag	127260
ttcatggcac agaggatacc tgaaggggct ggaccatatt tttctcttga catcctcatc	127320
ttttctaggt cctcaaggcc ttcatcctac aagggtcatcc tgggtgcaca ccaagaagtg	127380
aacctcgaat ctcatgttca ggaaatagaa gtgtctaggc tgttcttgga gccacacaa	127440
gcagatattg ccttgctaaa gctaagcagg tactcgctca cctgtggtct tcacccacg	127500
ctggtgaaga tatttgcttt atgtctgggt tttatgggcc atggccactg catggcagtg	127560
gggaggaact gtctatcaca tgaaaggctc aagggtcttg gggacagcat caatcttcaa	127620
ccccagccct gccacatgtt agttgtgctc tttaaaaagg cagaaggatt cgtttcctca	127680
cgtggaaaaa gagataccct gttacccgta aaacttactt aatgttcacc agttcatcca	127740
cattcatgat cagggaagg ttgttattcc aggctaacta ttctccttcc ataataatat	127800
gctggagaga atcaaatgag attgcatttc aaagcgcttg aaaaaccacc atatcgagcc	127860
atgcttagtg tgggcgcctc taatcactgc tattcaggag gctgacgagg aagaattgct	127920
tgagcccagg acttcaaggc tgtaggcagc tatgattgtg ccactgcaact ccaggctggg	127980
tgacagatca agacctgtc tcaacaaaag aaaagaaaac aaaacaaatg aacagaaata	128040
ttccacaatg tcaaaaaaaa aaaaaaccca cacaacatac aatttacaaa tgcaaataat	128100
aatattattg ttgtcttctt tgattttctc tttcctgggt aaattttgtt ttattaagcc	128160
tgacaaagtg atacctttgc ttacatcact taaagttagt ctatttggac ctaggtgaca	128220
gtacaatcag ctaagaaaca gtattttagt gagaggcagg tttgggacag gtgacaaggc	128280
atgtggggtg ctcgctgtgc tgggtggtct ggaaggcagg gtgtcaatgc agacagggat	128340
gagcatggcc tggttgggaa ggcatggggc aggagcaggc ctgagctgct ctctggggcc	128400
tggtcacaag cccatggcag cttctctggg tctgtgaact gaggggtgat gtcctggaat	128460
cctctgacac tctaggaagg agagaagggc ctttctggct cagcctttat aaacagtagc	128520
tgatctccct cttgctcccc agggtcctcc ccaccatccc agcaaattgtg caaatacaag	128580
atctctgctc ctcatgggtc tcagagagct ggggtgttct gatggcttga acaagtcact	128640
taggaaatgt ggggttttg aggcattctc tgataggctg atacgttttg agtttagagt	128700
tcccaccgca catccccaca cccctagagt ctagggcatt tagtgctcca tgagggaacc	128760
tgtagagtga ggacatctgc atcacaggct gggccttcta gtgtccagaa gcagaaagtg	128820
tgtctgcttc aaagttgggt ctaatgatga tttttgttca gaatacggca tttctcattt	128880
ccattccttt atccccttga acttactaaa gtagaatcag gtctaaaaac cagagttcta	128940
atctttaaga gtccctggga ttctaaggta tatgaatgtc cttggaaaac aataccattt	129000
agttcatgca aggtgcttat ttcccatcct ctttcatttg atgtctagca ttttactgca	129060

ES 2 819 213 T3

ttcttaccac	cacggtttag	taacattcac	gaggaggaag	tggaggatcc	agatggagca	129120
acttgctctg	ggcacacaag	gcatttgcaa	ttttataccc	tcttgatgat	gtctcagcca	129180
gacattctgc	ccagtcacat	atgccctctt	caattaatat	gaaaggacac	acttggcacg	129240
agattccaat	cgtgcacaga	atatacatga	gaagtgtgcc	tttgtcatcc	ctactttcaa	129300
aggctaaggc	caccctcagt	ttcttgcatg	caactgatgc	ctttcaaagt	aaaccttaca	129360
tctgtgtagt	ccataggcaa	ccacaggcaa	atgtgagggg	gaaacgctgt	gttctacatt	129420
gttctgtgtc	agtgaagcaa	ggcagtgcca	gctcagaggg	ctctggggct	tcaaggcagg	129480
gatgcctggt	tgtaggtact	gccacttcca	gctgggcagt	gaaacataac	tgctaatact	129540
ttccttacag	gcctgccgtc	atcactgaca	aagtaatgcc	agcttgtctg	ccatccccag	129600
actacatggt	caccgccagg	actgaatggt	acatcactgg	ctggggagaa	accaaggtg	129660
agatcaattc	cattgcccac	gtaacaaatt	gtttttgacc	ttcagtgcat	gttacaaaat	129720
gagcattttg	gagatagttg	tacaaattcc	taccatgaa	tgtggtctac	ccactcctga	129780
ctttgcctgg	acacctgtct	atgtctccat	aatcagtcct	caagggaact	gggcaagggg	129840
agcggtgcca	tttccctgag	tctctctctt	ttttgttttc	agaatctttt	aatttttttt	129900
gtaatgattg	tatgtttccc	ttacaacaaa	aacaaacacc	agtagaggtc	tttgagtctc	129960
ttaatcataa	tttcagcatt	catattgctt	cccaggtaa	gtgggggttt	gaccagccc	130020
tcaagttaag	ggtgttagat	tatttttcat	gtgaaattag	acagactgcg	tttctaaaca	130080
tggtgcaaaa	cagtaacgac	aaaagttgta	attaaactat	tcttcttccc	aaatacccac	130140
atgtctaagt	tgtgtgtgag	ggtgttaggc	aggggacctg	aagctggggg	agaggcagac	130200
agttcccatg	gccccagtc	taggatggca	tttggtattg	gttgatgggt	gagagcaaga	130260
gagggaatat	ttttgtgcat	gatgtggtat	cagcacctgt	actacatttt	atggattcct	130320
tcttctcttt	gcggtatgcc	ctgacaataa	ttatatccgt	cagccttacc	cccttggcag	130380
taggaaaact	gaaactgtct	taaagtctca	gctctacttt	ctcagagggt	caggcaaggg	130440
cactgggagt	ctggggccct	ggaaaactgt	tctgactctg	ccacttgcca	gatagacctg	130500
aactagacac	gttacctctt	tgtaccactt	ggctctaata	ccttatctgt	aaaaccagca	130560
ttttcaaagt	gtgctttgca	catcagcctt	ttgcataagc	tttgatttga	taaaatgttt	130620
tttgtgtttt	taaaaagatt	aaaaaccaca	ggtttagata	atttcaaagt	aggcttccct	130680
ttttctgtca	ttttcctatt	atttttaaaa	cctcacctcc	ttgactcctt	gttccctttt	130740
tctgcactgc	tgagtctggg	agcactgagg	ccaggtaaaa	ggaaaacttg	caaagtgggg	130800
gcacctatgg	gtgtgggagg	ctgctcctgg	tgtttgcata	ttttaaaatt	taaatgctac	130860
aaaccactgt	gagttaggta	ttattgttcc	tattttacca	ttgaggaagc	tggggctcag	130920

ES 2 819 213 T3

agaaggtgga ggggtgtaca gacaaacctg aattggaacc ctggctcctg cctatgggct	130980
gtcaggactt agaaaagtcg tgagctctcg ctgattgttt cctcagctga tgtgggctgc	131040
agggctgtta tgggggaaat aataagaaag tgcatacaagt gctgagcaca tcctaagcac	131100
tccatcatgg cagctcctac tactaataaa gaatagaatt atatctaaca tgattctttc	131160
ttgcaagtga cagaaaatcc aactcaaatt ggattaagca aaacaaggga aattcttagt	131220
gagctgcaaa gttttcaggc tcacatgatg gcccctaaatc ccaggctcctc ccaatcatgg	131280
agtaggcact atttgggggc acaaagggtga cattcccatg gctgcagatg ctgtgggtgt	131340
gtggctgtac cgggaaagaa taagaaaggc cactctccca attatgtgaa caatagtctg	131400
cccactctga gaagtcaaac ttgggtcaca gtccctgcccc tgaaccatc actgactggc	131460
tctgacctgc accaattgtt ccatgttggg ggtgaaggca agacccact aatacccata	131520
aggggcacaaa gttagataga tccttcaaga ggattatggg aggtagggca aaaagctgt	131580
gggcagccag aaagcaaaca gagcctctat gatacctcaa ctgatgaaag catgaagcta	131640
aatcataag gatctgggtg tgagttctgg ctctcccatc ttccatgtga cattgggcag	131700
ttatttaatc tcttttagcc tccgctttct catcttacat atgagataat tgtgaggatt	131760
aagattacac ataatcatca tcatcacgt ccaccactac caccatcatc cccatcaaca	131820
tcacgcccac cactatcatc attcttactg gcactaccat caccatcacc accattccac	131880
caccatcacc aatatcatca ctgtcaacat cattaccacc atcaccatca ccaccaccat	131940
catcattact accactacca ctactaccac catcaccatc accaccattc caccaccatc	132000
accaatatca tcactctcaa catcatcacc atcaccatca ccaccaccat catcatcatt	132060
actaccacta ccactactac caccatcacc atcaccactg tcccactact atcagcatga	132120
catcaccatc accaccacca tcatcattac caccgtact accaacatca ccatcaccac	132180
aattctactg ccatcaccat taacattacc accaccatca tcactatcac catcaccacc	132240
atcatcacca ctgccattat cactgccacc atcatcacta tcctctatat ttctctatct	132300
gtattatcat tactaccacc atcactatca ccaccatgt caccatcata atcaccatca	132360
acaccatctc caataccacc atcactgtaa ccatcatcac caccaccatg atcactatca	132420
ccatcatcac aatgatcact gtaaccatca ttactacca ccaccatcac cactactcca	132480
ccaccatcac cattatcatt accatcacca ttatcaccac catcatcatc accagcacca	132540
ccatcatcac cagcaccacc atcaccatca ccatcattaa caccatcact atcaccattg	132600
gtttaatcat caccaccatc atcataaata aacatcacat aaccagggtg tagctgggtg	132660
ttgaccccag agcccactca ctgtttcctc tctcccaccc ccatccacac atttctaacc	132720
accatcctgc actgggctcc cagtctcctc tgggtctcacc cacatgtcca ctgagaaaag	132780
gattttcaga acaccaacta gaccaggagg agccacatac ataactcagg cctgcttata	132840

ES 2 819 213 T3

aactttctac atgttaataa tgacatcaga tcaatgggtg ttctcagctt ctcagaagga	132900
gggtcaaaatt ctccccctct ccccttcatg tgtccagacc ttcccggtatt tggatgtacc	132960
aagtgcagag tgggtgttag gccaaagggc tcatccatgt aagtctcatc tgcaatcact	133020
gggctgatcc cgtggccctg tctccagggc gccatcagag agggcttcaa tctcaggtt	133080
acctgtggcc caccctgccc tcagaggtgc catctctaca ttggccacga gatggcagca	133140
catactcata gactgcatta atttcccagc aactcctggg gggttttccc tcttatcagg	133200
atgtttgcct tgctcagaga gcaaactctga gagcagtgc acctaactta actttcagca	133260
aaatatatttg agaaggtgc ccctttacac atctgtgcag tccaggtgat gcatcccatg	133320
cccaatgctc ggtagtcagg aggagcttcc tccatgcagc tctgcggaag agactcttcc	133380
acgctgctca tgtaaactcc agattcgggtg tcagttttct gacaccgaag acaatgatct	133440
aagtgcagtc aagggtcttg gggaaagcag gagagagtgc ctgagttcta gcctgtgcca	133500
tgcttgcaaa gttttgcaaa attctaataga gagctgggct tgcaacattg gaaacttgga	133560
ttattttgta gagcactgag aaatccctgg gcatgtccat ctggaaaaac agcatttcct	133620
ctggcacttt agcagaggtt ctgtttcaat ttggcgaagg aaattaagca gtttttcaca	133680
aaagaagaac tacaacgagg agaattgtcc ctagtatttc ttctccctaa ttgtcaagga	133740
agtgtaaatt agaaaatgaa tcaggacaat ttccacctac tatgttagct aatatttta	133800
aaattgaata tcacaagggt gaggcaaagt aattgttttc cagtgcatt ttccactgtc	133860
acaccctttt agagaataat ttggcaatgt tactgtgaga tagaaatatg tctatataat	133920
tatgggaact gagacttcag aaagtaataa ggaataagaa tgaaatttat gaacaaacat	133980
gtggaagggt ggaagcaaga gtggggccaa cacgcatggg gaggaagcat ttgggcagcg	134040
actccgcaga cccagactca agctgagcta tacaacctcc ttacgcctca gtttcctcaa	134100
ctgaagaaca ggaatgacaa gtgcctgttt cataggaccg ttgtgaggat taagtgagat	134160
ataccacatt atgagcttgt gcctggaaag gttgattctt agtaaatgat gactattctt	134220
ttttattgca ataaaattta tacaacatag agttactatt ttaaccattt ttgcaggtac	134280
cactgagtg cttcagtagc attcacaatg gtgtgcaacc gtcaccatat ttccaggaca	134340
tttttctcat ccccaaagga aacctcatgc ccattaagca gtcactcctc attaaaatat	134400
tagttatgaa gactgtagca tttttttaa aactcatgat ataacattga ttgaaaaaat	134460
cagtatagga aattgtgcat tatgatgtaa tagtaaaaga agcatataaa aatctgaaaa	134520
aagtatataa aaagaatagc aattgtattt ctgagactct ctttacattg taaaaatcat	134580
ttttagatgct tcaaaagaaa agcaaaaagt acacaaacaa caaccaaccc caaagcagca	134640
tgacaaaagcc cagattgttg aatccaggtc ttgggaacat aaaatcttat atgacatttg	134700

ES 2 819 213 T3

cactttaatg ggtcagagag tccagtggca ttgggagctg ccttggtgttc tgcagcctca	134760
cggacagaca ggaggtccag ctccactgct ctgttcttct ggaatttcct cgtgaacaag	134820
ccttgccctc agtaaccatt tctttcatct ttttaaacaac aggtaccttt gggactggcc	134880
ttctcaagga agcccagctc cttgttattg agaatgaagt gtgcaatcac tataagtata	134940
tttgtgctga gcatttggcc agaggcactg acagttgccca ggtaagaaaa gatcaataga	135000
tcaaagtctt gtgctctccc gtctcagtct cagtcctta gacgtcagtc ccaaagtggc	135060
aaattcagga aggttttgtc agtggagac cccagtctaa gtgttgctca gaaactcccc	135120
agatctgtcc ctgaatgcat attcagatca tctaaggaga cgtcttgggg cttgagttcc	135180
agatccatag caaggagacc gtaagtgccca taactacctc aggccactca ccttcctggt	135240
gtgtgctggt caccagtgc tgaagtgggt gcttttccag tagagaggaa ggtagagggt	135300
acaggaccga gacaaattac acacacttaa caatgatgtc caggctagcc cagtctaaag	135360
gaaacaccaa gttaggaagc aatgcatgca ggattcaca gggattatct tttttccag	135420
gaaaaaacta agtgatgtgg ttttgttgaa tagactttgc taagtactta agcactgcag	135480
atgcttgagt aatatgctca taagttcctt tctgatttga attactggga aaatgtacat	135540
atggataaga gaaggatggc atcccatatt aaaaggttgg cagcttaaag ctcacatgaa	135600
ttttcccta cctctgttta ggggtgacagt ggagggcctc tggtttgctt cgagaaggac	135660
aaatacattt tacaaggagt cacttcttgg ggtcttggct gtgcacgccc caataagcct	135720
ggtgtctatg ctctgttttc aaggtttgtt acttggattg agggaatgat gagaaataat	135780
taattggacg ggagacagag tgaagcatca acctacttag aagctgaaac gtgggtaagg	135840
athtagcatg ctggaataa tagacagcaa tcaaacgaag acaactgttc cagctaccag	135900
ctatgccaaa ccttggcatt ttttgtatct ttgtgtataa gcttttaagg tctgactgac	135960
aaattctgta ttaagggtgc atagctatga catttgtaa aaataaactc tgcacttatt	136020
ttgatttgaa ttaatttttg ttttggctct caaaattttc atgctctttt catcccatct	136080
atttttatct ttatttttta gactttacgt cctggggtac atgtgcagaa tgtgcagggt	136140
tgttacatag atgtacacgt gccatggtag ttgtctgcac ccatcaacct gtcactaat	136200
tcggtatttc ttttagttct atccctcccc tagccctcca ccccttgaca ggcccagggt	136260
tgtgatgttg ccctccctgt gtccatgtgt tctcattgtt caactcacac ttatgagtga	136320
gaacatgccg tgtttgtttt tctgttcttg tgttagtttg ctgagaatga tagtttccag	136380
cttcatccat gtccctgcaa aggacatgaa ctcatccttt tttatggctg catagaattc	136440
catggtgtat atgtgccaca ttttatccaa tctaacattg atgggcaatt gggttggttc	136500
caactctttg ctattgtgaa tagtgccaca ataaacatac gtgtgcatgt gttttcatag	136560
cagaatgatt tataatcctc tgggtatata cccagtaatg ggattgcagg gtcaaagtgt	136620

ES 2 819 213 T3

gtttctggtg	ctagatcttt	gaggaatcac	cacactgtct	tccacaatgg	ttgaactaat	136680
ttatgctccc	accaacaata	tcaaggcatt	cctatttctc	cacatcctct	ccagcatctg	136740
ttgtttcctg	actttttaat	gatcgccatt	ctaactggca	tgagatggta	tctcattgtg	136800
gttttgattt	gcatttctct	aatgatcagt	gatgatgagc	ttttctcata	tgtttgttgg	136860
ctgcataaat	gccttttttg	gagaagcatc	tgttcatatc	ctttgcccac	tttttgatgg	136920
tgttgttttt	ttctggtaaa	tttgtttaag	ttctttgtag	attctggata	ttagcctttt	136980
gtcagatgga	tagatggcaa	aaattttatc	ctattatgta	ggttgcctgt	tactccgat	137040
gatagtttct	tttgcgtg	agaagctctt	tggtttaatt	agatctcatt	tgtctatttt	137100
ggcttttggt	accattgctt	ttagtgtttt	agtcatgaag	tcttctccca	tgctatgtcc	137160
tgaatgggat	tgccaaagt	ttcttccagg	gtttttatgg	ttttagggtt	tgcatttaag	137220
tctttaatcc	atcttgagtt	aatttttgta	taagtaatgc	ccttctttgt	ctcttttgat	137280
ctttgttggc	ttaaagtata	ttttatcaga	gactagaatt	gcaatccctg	cttttttttt	137340
tctttttgct	ttccttttgc	ttggtaaata	ttcttccatc	cctttatttt	gagcctatgt	137400
atgtctgcac	atgagatagg	tttcctgaat	acagcacacc	aatgggtcct	gactctttat	137460
tcaatttgcc	agtctgtgtc	ttttaattgg	gggcatttag	tccatttaca	tttaaggtta	137520
atattgttat	gtgtgaattt	gatcctgtca	ttatgatgct	agcgggttat	tttgccatt	137580
agttgatgca	gtttcttcat	agtgtggatg	gcctttacaa	tttggtagt	tttgcatggg	137640
ctggtaccaa	ttgttctctt	ccatgttttag	tgcttcgttc	aggagctctt	gtgaggcagg	137700
ccttggtgtg	acaaaatcct	tcagcatttg	cttgtctgta	aaggatttta	tttctccttt	137760
gcttatgaag	cttagtttcg	ctgggtatga	aattctgggt	tgaaaattat	tttcttttag	137820
aatgttgaat	attggccccc	actctcttcg	ggcttggttg	gtttctgcag	agagatccac	137880
tgtagtctg	attggcttcc	ctttccgggt	aacccaacct	ttctctctgg	ctgcccttag	137940
aaatttttcc	ttcatttcaa	ccttggtgaa	tctgacgatt	atgtcttgag	gtggctcttc	138000
t						138001

<210> 4

<211> 13938

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctgggattgg	gacacacttt	ctggacactg	ctggccagtc	ccaaaatgga	acataaggaa	60
gtggttcttc	tacttctttt	atttctgaaa	tcagcagcac	ctgagcaaag	ccatgtggtc	120
caggattgct	accatggtga	tggaacagag	tatcgaggca	cgtactccac	cactgtcaca	180
ggaaggacct	gccaagcttg	gtcatctatg	acaccacatc	aacataatag	gaccacagaa	240

ES 2 819 213 T3

aactacccaa atgctggctt gatcatgaac tactgcagga atccagatgc tgtggcagct	300
ccttattgtt atacgagggg tcccgggtgc aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc	360
tcagacgcag aagggactgc cgtcgcgcct ccgactgtta ccccgggttc aagcctagag	420
gctccttccg aacaagcacc gactgagcaa aggcctgggg tgcaggagtg ctaccatggt	480
aatggacaga gttatcgagg cacatactcc accactgtca caggaagaac ctgccaaagct	540
tggatcatcta tgacaccaca ctcgcatagt cggaccccag aatactaccc aaatgctggc	600
ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag ctccctattg ttatacgagg	660
gatcccggtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacgcaat gtcagacgc agaagggact	720
gccgtcgcgc ctccgactgt taccgggtt ccaagcctag aggcctcttc cgaacaagca	780
ccgactgagc aaaggcctgg ggtgcaggag tgctaccatg gtaatggaca gagttatcga	840
ggcacatact ccaccactgt cacaggaaga acctgccaaag cttggtcatc tatgacacca	900
cactcgcata gtcggacccc agaatactac ccaaagtctg gcttgatcat gaactactgc	960
aggaatccag atgctgtggc agctccttat tgttatacga gggatcccgg tgtcaggtgg	1020
gagtactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact	1080
gttaccggcgtt tccaagcct agaggctcct tccgaacaag caccgactga gcaaaggcct	1140
ggggtgcagg agtgctacca tggtaatgga cagagttatc gaggcacata ctccaccact	1200
gtcacaggaa gaacctgcc agcttgggtca tctatgacac cacactcgca tagtcggacc	1260
ccagaatact acccaaatgc tggcttgatc atgaactact gcaggaatcc agatgctgtg	1320
gcagctcctt attgttatac gagggatccc ggtgtcaggt gggagtactg caacctgacg	1380
caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc gcgcctccga ctgttaccgc ggttccaagc	1440
ctagaggctc cttccgaaca agcaccgact gagcaaaggc ctgggggtgca ggagtgtac	1500
catggtaatg gacagagtta tcgaggcaca tactccacca ctgtcacagg aagaacctgc	1560
caagcttgggt catctatgac accacactcg catagtcgga cccagaata ctacccaaat	1620
gctggcttga tcatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg tggcagctcc ttattgttat	1680
acgagggatc ccgggtgtcag gtgggagtac tgcaacctga cgcaatgctc agacgcagaa	1740
gggactgccg tcgcgcctcc gactgttacc ccggttccaa gcctagaggc tccttccgaa	1800
caagcaccga ctgagcaaag gcctgggggtg caggagtgtc accatggtaa tggacagagt	1860
tatcgaggca catactccac cactgtcaca ggaagaacct gccaaagcttg gtcactatg	1920
acaccacact cgcatagtcg gacccagaa tactacccaa atgctggctt gatcatgaac	1980
tactgcagga atccagatgc tgtggcagct ccttattgtt atacgagggg tcccgggtgc	2040
aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc tcagacgcag aagggactgc cgtcgcgcct	2100

ES 2 819 213 T3

ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	2160
aggcctgggg	tgcaggagt	ctaccatggt	aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	2220
accactgtca	caggaagaac	ctgccaaagt	tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	2280
cggaccccag	aatactaccc	aaatgctggc	ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	2340
gctgtggcag	ctccttattg	ttatacgagg	gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	2400
ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggact	gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	2460
ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	2520
tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	2580
acctgccaa	cttggtcac	tatgacacca	cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	2640
ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	2700
tgttatacga	gggatcccg	tgtcaggtag	gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	2760
gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	2820
tccgaacaag	caccgactga	gcaaaggcct	ggggtgcagg	agtgtctacca	tggtaatgga	2880
cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	gtcacaggaa	gaacctgcc	agcttgggtca	2940
tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	tggtttgatc	3000
atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgtttatac	gagggatccc	3060
ggtgtcagg	gggagtactg	caacctgacg	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	3120
gcgctccga	ctgttaccoc	ggttccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	3180
gagcaaaggc	ctgggggtgca	ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	3240
tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	caagcttgg	catctatgac	accacactcg	3300
catagtccga	ccccagaata	ctaccctaat	gctggcttga	tcatgaacta	ctgcaggaat	3360
ccagatgctg	tggcagctcc	ttattgttat	acgagggatc	ccggtgtcag	gtgggagtac	3420
tgcaacctga	cgcaatgctc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	3480
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caagcaccca	ctgagcaaag	gcctgggggtg	3540
caggagtgtc	accatggtaa	tggaacagag	tatcgaggca	catactccac	cactgtcaca	3600
ggaagaacct	gccaaagctt	gtcatctatg	acaccacact	cgcatagtcg	gacccagaa	3660
tactacccaa	atgctggctt	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	3720
ccttattgtt	atacagggga	tcccgtgtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	3780
tcagacgcag	aagggtactgc	cgtcgcgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	3840
gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	aggcctgggg	tgcaggagt	ctaccatggt	3900
aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	caggaagaac	ctgccaaagt	3960
tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggaccccag	aatactaccc	aaatgctggc	4020

ES 2 819 213 T3

ttgatcatga actactgcag gaatccagat gctgtggcag ctcccttattg ttatacgagg	4080
gatccccggtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacgcaat gctcagacgc agaagggact	4140
gccgtcgcgc ctccgactgt taccgccggtt ccaagcctag aggctccttc cgaacaagca	4200
ccgactgagc aaaggcctgg ggtgcaggag tgctaccatg gtaatggaca gagttatcga	4260
ggcacatact ccaccactgt cacaggaaga acctgccaaag cttggtcatac tatgacacca	4320
cactcgcata gtcggacccc agaatactac ccaaagtctg gcttgatcat gaactactgc	4380
aggaatccag atgctgtggc agctccttat tgttatacga gggatcccg tgtcaggtgg	4440
gagtactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact	4500
gttaccgccg ttccaagcct agaggctcct tccgaacaag caccgactga gcaaaggcct	4560
ggggtgcagg agtgctacca tggtaatgga cagagttatc gaggcacata ctccaccact	4620
gtcacaggaa gaacctgcc aagcttggta tctatgacac cacactcgca tagtcggacc	4680
ccagaatact acccaaagtc tggcttgatc atgaactact gcaggaatcc agatgctgtg	4740
gcagctcctt attgttatac gagggatccc ggtgtcaggt gggagtactg caacctgacg	4800
caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc gcgcctccga ctgttaccgc gggtccaagc	4860
ctagaggctc cttccgaaca agcaccgact gagcaaaggc ctgggggtgca ggagtgtac	4920
catggtaatg gacagagtta tcgaggcaca tactccacca ctgtcacagg aagaacctgc	4980
caagcttggc catctatgac accacactcg catagtcgga cccagaata ctacccaa	5040
gctggcttga tcatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg tggcagctcc ttattgttat	5100
acgagggatc ccggtgtcag gtgggagtac tgcaacctga cgcaatgctc agacgcagaa	5160
gggactgccg tcgcgcctcc gactgttacc ccggttccaa gcctagaggc tccttccgaa	5220
caagcaccca ctgagcaaag gcctgggggtg caggagtgtc accatggtaa tggacagagt	5280
tatcgaggca catactccac cactgtcaca ggaagaacct gccaaagctt gtcatctatg	5340
acaccacact cgcatagtcg gacccagaa tactaccaa atgctggctt gatcatgaac	5400
tactgcagga atccagatgc tgtggcagct ccttattgtt atacgagga tcccggtgc	5460
aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc tcagacgcag aagggactgc cgtcgcgcct	5520
ccgactgtta ccccggttcc aagcctagag gctccttccg aacaagcacc gactgagcaa	5580
aggcctgggg tgcaggagtg ctaccatggt aatggacaga gttatcgagg cacatactcc	5640
accactgtca caggaagaac ctgccaagct tggctcatcta tgacaccaca ctgcgcatagt	5700
cggaccccag aatactaccc aaatgctggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat	5760
gctgtggcag ctcccttattg ttatacgagg gatccccggtg tcaggtggga gtactgcaac	5820
ctgacgcaat gctcagacgc agaagggact gccgtcgcgc ctccgactgt taccgccggtt	5880

ES 2 819 213 T3

ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	5940
tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	6000
acctgccaa	cttggtcata	tatgacacca	cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	6060
ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	aggaatccag	atgctgtggc	agctccttat	6120
tgttatacga	gggatcccg	tgtaggtgg	gagtactgca	acctgacgca	atgctcagac	6180
gcagaaggga	ctgccgtcgc	gcctccgact	gttaccocgg	ttccaagcct	agaggctcct	6240
tccgaacaag	caccgactga	gcaaaggcct	ggggtgcagg	agtgtctacca	tggtaatgga	6300
cagagttatc	gaggcacata	ctccaccact	gtcacaggaa	gaacctgcc	agcttgggtca	6360
tctatgacac	cacactcgca	tagtcggacc	ccagaatact	acccaaatgc	tggttgatc	6420
atgaactact	gcaggaatcc	agatgctgtg	gcagctcctt	attgttatac	gagggatccc	6480
ggtgtcagg	gggagtactg	caacctgacg	caatgctcag	acgcagaagg	gactgccgtc	6540
gcgcctccga	ctgttaccoc	ggttccaagc	ctagaggctc	cttccgaaca	agcaccgact	6600
gagcaaaggc	ctgggggtgca	ggagtgtctac	catggtaatg	gacagagtta	tcgaggcaca	6660
tactccacca	ctgtcacagg	aagaacctgc	caagcttgg	catctatgac	accacactcg	6720
catagtccga	ccccagaata	ctaccctaat	gctggcttga	tcatagaacta	ctgcaggaat	6780
ccagatgctg	tggtcagctcc	ttattgttat	acgagggtac	ccggtgtcag	gtgggagtac	6840
tgcaacctga	cgcaatgtc	agacgcagaa	gggactgccg	tcgcgcctcc	gactgttacc	6900
ccggttccaa	gcctagaggc	tccttccgaa	caagcaccga	ctgagcaaag	gcctggggtg	6960
caggagtgtc	accatggtaa	tggacagagt	tatcgaggca	catactccac	cactgtcaca	7020
ggaagaacct	gccaaagctt	gtcatctatg	acaccacact	cgcatagtcg	gacccagaa	7080
tactacccaa	atgctggctt	gatcatgaac	tactgcagga	atccagatgc	tgtggcagct	7140
ccttattgtt	atacagggga	tcccgtgtgc	aggtgggagt	actgcaacct	gacgcaatgc	7200
tcagacgcag	aagggactgc	cgtcgcgcct	ccgactgtta	ccccggttcc	aagcctagag	7260
gctccttccg	aacaagcacc	gactgagcaa	aggcctggg	tgcaggagt	ctaccatggt	7320
aatggacaga	gttatcgagg	cacatactcc	accactgtca	caggaagaac	ctgccaaagct	7380
tggtcatcta	tgacaccaca	ctcgcatagt	cggacccag	aatactaccc	aaatgctggc	7440
ttgatcatga	actactgcag	gaatccagat	gctgtggcag	ctccttat	ttatacagg	7500
gatcccggtg	tcaggtggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gctcagacgc	agaagggact	7560
gccgtcgcgc	ctccgactgt	taccccggtt	ccaagcctag	aggctccttc	cgaacaagca	7620
ccgactgagc	aaaggcctgg	ggtgcaggag	tgctaccatg	gtaatggaca	gagttatcga	7680
ggcacatact	ccaccactgt	cacaggaaga	acctgccaa	cttggtcata	tatgacacca	7740
cactcgcata	gtcggacccc	agaatactac	ccaaatgctg	gcttgatcat	gaactactgc	7800

ES 2 819 213 T3

aggaatccag atgctgtggc agctccttat tgttatacga gggatcccgg tgtcaggtgg	7860
gagtactgca acctgacgca atgctcagac gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact	7920
gttaccocgg ttccaagcct agaggctcct tccgaacaag caccgactga gcagaggcct	7980
ggggtgcagg agtgctacca cggtaatgga cagagttatc gaggcacata ctccaccact	8040
gtcactggaa gaacctgcc aagcttggta tctatgacac cacactcgca tagtcggacc	8100
ccagaatact acccaaagtc tggcttgatc atgaactact gcaggaatcc agatgctgtg	8160
gcagctcctt attgttatac gagggatccc ggtgtcaggt gggagtactg caacctgacg	8220
caatgctcag acgcagaagg gactgcgcgc gcgcctccga ctgttaccoc ggttccaagc	8280
ctagaggctc cttccgaaca agcaccgact gagcaaaggc ctgggggtgca ggagtgtctac	8340
catgtaatg gacagagtta tgcaggcaca tactccacca ctgtcacagg aagaacctgc	8400
caagcttggc catctatgac accacactcg catagtccga cccagaata ctacccaaat	8460
gctggcttga tcatgaacta ctgcaggaat ccagatgctg tggcagctcc ttattgttat	8520
acgagggatc ccggtgtcag gtgggagtag tgcaacctga cgcaatgctc agacgcagaa	8580
gggactgccg tcgcgcctcc gactgttacc ccggttccaa gcctagaggc tccctccgaa	8640
caagcaccga ctgagcaaag gcctgggggtg caggagtgtc accatggtaa tggacagagt	8700
tatcgaggca catactccac cactgtcaca ggaagaacct gccaaagctg gtcactctatg	8760
acaccacact cgcatagtcg gacccagaa tactacccaa atgctggctt gatcatgaac	8820
tactgcagga atccagatgc tgtggcagct ccttattgtt atacgaggga tcccgggtgc	8880
aggtgggagt actgcaacct gacgcaatgc tcagacgcag aagggaactgc cgtcgcgcct	8940
ccgactgtta ccccggttcc aagcctagag gctccttccg aacaagcacc gactgagcag	9000
aggctggggg tgcaggagtg ctaccacggt aatggacaga gttatcgagg cacatactcc	9060
accactgtca ctggaagaac ctgccaagct tggatcatcta tgacaccaca ctgcgatagt	9120
cggaccccgag aatactaccc aaatgctggc ttgatcatga actactgcag gaatccagat	9180
gctgtggcag ctccctattg ttatacaggg gatcccgtg tcagggtgga gtactgcaac	9240
ctgacgcaat gctcagacgc agaagggact gccgtcgcgc ctccgactgt taccocggtt	9300
ccaagcctag aggtcccttc cgaacaagca ccgactgagc agaggcctgg ggtgcaggag	9360
tgctaccacg gtaatggaca gagttatcga ggcacatact ccaccactgt cactggaaga	9420
acctgccaag cttgggtcatc tatgacacca cactcgcata gtcggacccc agaatactac	9480
ccaaatgctg gcttgatcat gaactactgc aggaatccag atgctgtggc agctccttat	9540
tgttatacga gggatcccgg tgtcaggtgg gagtactgca acctgacgca atgctcagac	9600
gcagaaggga ctgccgtcgc gcctccgact gttaccocgg ttccaagcct agaggctcct	9660

ES 2 819 213 T3

tccgaacaag caccgactga gcagaggcct ggggtgcagg agtgctacca cggtaatgga	9720
cagagttatc gaggcacata ctccaccact gtcactggaa gaacctgcc a gcttgggtca	9780
tctatgacac cacactcgca tagtcggacc ccagaatact acccaaatgc tggcttgatc	9840
atgaactact gcaggaatcc agatgctgtg gcagctcctt attgtttatac gagggatccc	9900
gggtgtcaggt gggagtactg caacctgacg caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc	9960
gcgcctccga ctgttaccctt ggttccaagc ctagaggctc ctccgaaca agcaccgact	10020
gagcagagggc ctgggggtgca ggagtgtac cagggtaatg gacagagtta tcgaggcaca	10080
tactccacca ctgtcactgg aagaacctgc caagcttgggt catctatgac accacactcg	10140
catagtccga cccagaata ctaccctaat gctggcttga tcatgaacta ctgcaggaat	10200
ccagatcctg tggcagcccc ttattgttat acgagggatc ccagtgtcag gtgggagtac	10260
tgcaacctga cacaatgtc agacgcagaa gggactgccg tcgcgcctcc aactattacc	10320
ccgattccaa gcctagaggc tcttctgaa caagcaccaa ctgagcaaag gcctggggtg	10380
caggagtgtc accacggaaa tggacagagt tatcaaggca catacttcat tactgtcaca	10440
ggaagaacct gccaaagctt gtcatctatg acaccacact cgcatagtcg gacccagca	10500
tactacccaa atgtctgctt gatcaagaac tactgccgaa atccagatcc tgtggcagcc	10560
ccttgggtgtt atacaacaga tcccagtgtc aggtgggagt actgcaacct gacacgatgc	10620
tcagatgcag aatggactgc cttcgtccct ccgaatgtta ttctggctcc aagcctagag	10680
gctttttttg aacaagcact gactgaggaa accccgggg tacaggactg ctactacat	10740
tatggacaga gttaccgagg cacatactcc accactgtca caggaagaac ttgccaaagt	10800
tggatcatcta tgacaccaca ccagcatagt cggacccag aaaactacc aaatgctggc	10860
ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggtg ttacaccatg	10920
gatcccagtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacacaa gcctgggtgac agaatacaagt	10980
gtccttgcaa ctctcacggg ggtcccagat ccaagcacag aggtctcttc tgaagaagca	11040
ccaacggagc aaagccccgg ggtccagat tgctaccatg gtgatggaca gaggatcga	11100
ggctcattct ctaccactgt cacaggaagg acatgtcagt cttgggtctc tatgacacca	11160
cactggcatc agaggacaac agaataattat ccaaatggtg gcctgaccag gaactactgc	11220
aggaatccag atgtctgagat tagtccttgg tggttatacca tggatcccaa tgtcagatgg	11280
gagtactgca acctgacaca atgtccagt acagaatcaa gtgtccttgc gacgtccacg	11340
gctgtttctg aacaagcacc aacggagcaa agccccacag tccaggactg ctaccatggt	11400
gatggacaga gttatcgagg ctcatctctc accactgtta caggaaggac atgtcagtct	11460
tggctctcta tgacaccaca ctggcatcag agaaccacag aataactacc aaatgggtggc	11520
ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttgggtg ttataccatg	11580

ES 2 819 213 T3

gatcccagtg	tcagatggga	gtactgcaac	ctgacgcaat	gtccagtgat	ggaatcaact	11640
ctcctcacia	ctcccacggt	ggcccagtt	ccaagcacag	agcttccttc	tgaagaagca	11700
ccaactgaaa	acagcactgg	ggccaggac	tgctaccgag	gtgatggaca	gagttatcga	11760
ggcacactct	ccaccactat	cacaggaaga	acatgtcagt	cttggtcgtc	tatgacacca	11820
cattggcatc	ggaggatccc	attatactat	ccaaatgctg	gcctgaccag	gaactactgc	11880
aggaatccag	atgctgagat	tcgcccttgg	tgttacacca	tggatcccag	tgtcaggtgg	11940
gagtactgca	acctgacacg	atgtccagtg	acagaatcga	gtgtcctcac	aactcccaca	12000
gtggccccgg	ttccaagcac	agaggctcct	tctgaacaag	caccacctga	gaaaagccct	12060
gtggtccagg	attgctacca	tggtgatgga	cggagttatc	gaggcatatc	ctccaccact	12120
gtcacaggaa	ggacctgtca	atcttgggtca	tctatgatac	cacactggca	tcagaggacc	12180
ccagaaaact	acccaaatgc	tggcctgacc	gagaactact	gcaggaatcc	agattctggg	12240
aaacaaccct	ggtgttacac	aaccgatccg	tgtgtgaggt	gggagtactg	caatctgaca	12300
caatgctcag	aaacagaatc	aggtgtccta	gagactccca	ctgttgttcc	agttccaagc	12360
atggaggctc	attctgaagc	agcaccaact	gagcaaacc	ctgtgggtccg	gcagtgtctac	12420
catggtaatg	gccagagtta	tcgaggcaca	ttctccacca	ctgtcacagg	aaggacatgt	12480
caatcttggg	catccatgac	accacaccgg	catcagagga	cccagaaaa	ctacccaaat	12540
gatggcctga	caatgaacta	ctgcaggaat	ccagatgccg	atacaggccc	ttggtgtttt	12600
accatggacc	ccagcatcag	gtgggagtac	tgcaacctga	cgcgatgctc	agacacagaa	12660
gggactgtgg	tcgtctctcc	gactgtcatc	cagggtccaa	gcctagggcc	tccttctgaa	12720
caagactgta	tgtttgaggaa	tgaggaaagga	taccggggca	agaaggcaac	cactgttact	12780
gggacgccat	gccaggaatg	ggctgccag	gagccccata	gacacagcac	gttcattcca	12840
gggacaaata	aatgggcagg	tctggaaaaa	aattactgcc	gtaaccctga	tggtgacatc	12900
aatggtccct	ggtgctacac	aatgaatcca	agaaaacttt	ttgactactg	tgatatccct	12960
ctctgtgcat	cctcttcatt	tgattgtggg	aagcctcaag	tggagccgaa	gaaatgtcct	13020
ggaagcattg	taggggggtg	tgtggcccac	ccacattcct	ggccctggca	agtcagtctc	13080
agaacaaggt	ttggaaagca	cttctgtgga	ggcaccttaa	tatccccaga	gtgggtgctg	13140
actgctgctc	actgcttgaa	gaagtcctca	aggccttcat	cctacaaggt	catcctgggt	13200
gcacaccaag	aagtgaacct	cgaatctcat	gttcaggaaa	tagaagtgtc	taggctgttc	13260
ttggagccca	cacaagcaga	tattgccttg	ctaaagctaa	gcaggcctgc	cgatcatcact	13320
gacaaagtaa	tgccagcttg	tctgccatcc	ccagactaca	tggtcaccgc	caggactgaa	13380
tgttacatca	ctggctgggg	agaaacccaa	ggtacctttg	ggactggcct	tctcaaggaa	13440

ES 2 819 213 T3

```

gccagctcc ttgttattga gaatgaagtg tgcaatcact ataagtatat ttgtgctgag 13500
catttgcca gaggcactga cagttgccag ggtgacagtg gagggcctct ggtttgcttc 13560
gagaaggaca aatacatttt acaaggagtc acttcttggg gtcttggctg tgcacgcccc 13620
aataagcctg gtgtctatgc tcgtgtttca aggtttgtta cttggattga gggaatgatg 13680
agaaataatt aattggacgg gagacagagt gaagcatcaa cctacttaga agctgaaacg 13740
tgggtaagga tttagcatgc tggaataat agacagcaat caaacgaaga cactgttccc 13800
agctaccagc tatgccaaac cttggcattt ttggatattt tgtgtataag cttttaaggt 13860
ctgactgaca aattctgtat taagggtgtca tagctatgac atttggtaaa aataaactct 13920
gcacttattt tgatttga 13938
<210> 5
<211> 23
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Cebador
<400> 5
acagcaatca aacgaagaca ctg 23
10 <210> 6
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
15 <223> Cebador
<400> 6
agcttatata caaaaatacc aaaaatgc 28
<210> 7
<211> 27
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sonda
<400> 7
25 tcccagctac cagctatgcc aaacctt 27
<210> 8
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
30 <220>
<223> Cebador
<400> 8
ccacagtggc cccggt 16
<210> 9
35 <211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Cebador
40 <400> 9
acagggttt tctcaggtgg t 21
<210> 10
<211> 28
<212> ADN

```

```

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sonda
<400> 10
5  ccaagcacag aggctccttc tgaacaag  28
   <210> 11
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
10 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 11
   ggcaggtcct tcctgtgaca  20
   <210> 12
15 <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
20 <400> 12
   cctgtgacag tgggtggagta  20
   <210> 13
   <211> 20
   <212> ADN
25 <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 13
   tcctgtgaca gtggtggagt  20
30 <210> 14
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
35 <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 14
   cttcctgtga cagtgggtga  20
   <210> 15
   <211> 20
40 <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 15
45 ccttcctgtg acagtgggtg  20
   <210> 16
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
50 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 16
   tccttcctgt gacagtgggtg  20
   <210> 17
55 <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 17
5  gtccttcctg tgacagtgg  20
   <210> 18
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
10  <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 18
   ggtccttcct gtgacagtgg  20
   <210> 19
   <211> 20
15  <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 19
20  aggtccttcc tgtgacagtg  20
   <210> 20
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
25  <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 20
   caggtccttc ctgtgacagt  20
   <210> 21
30  <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
35  <400> 21
   gcaggtcctt cctgtgacag  20
   <210> 22
   <211> 20
   <212> ADN
40  <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 22
   tggcaggtcc ttcctgtgac  20
45  <210> 23
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
50  <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 23
   ttggcaggtc cttcctgtga  20
   <210> 24
   <211> 20
55  <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>

```

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 24
 cttggcaggt ccttcctgtg 20
 <210> 25
 5 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 10 <400> 25
 gcttggcagg tccttcctgt 20
 <210> 26
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 26
 tcttcctgtg acagtgggtg 20
 20 <210> 27
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 27
 ttcttcctgt gacagtgggtg 20
 <210> 28
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 28
 35 gttcttcctg tgacagtgggt 20
 <210> 29
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 29
 gggttcctcct gtgacagtgg 20
 <210> 30
 45 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50 <400> 30
 aggttcttcc tgtgacagtg 20
 <210> 31
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

```

<400> 31
caggttcttc ctgtgacagt  20
<210> 32
<211> 20
5  <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 32
10 tggcagggttc ttcctgtgac  20
   <210> 33
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
15 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 33
   ttggcagggtt cttcctgtga  20
   <210> 34
20 <400> 34
   000
   <210> 35
   <211> 20
   <212> ADN
25 <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 35
   cttggcagggt tcttcctgtg  20
30 <210> 36
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
35 <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 36
   agcttggcag gttcttcctg  20
   <210> 37
   <211> 20
40 <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 37
45 actatgcgag tgtgggtgtca  20
   <210> 38
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
50 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 38
   gactatgcga gtgtgggtgtc  20
   <210> 39
55 <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 39
5 cgactatgcg agtgtggtgt 20
  <210> 40
  <211> 20
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
  <220>
10 <223> Oligonucleótido sintético
  <400> 40
  ccgactatgc gagtgtggtg 20
  <210> 41
  <211> 20
15 <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
  <220>
  <223> Oligonucleótido sintético
  <400> 41
20 tccgactatg cgagtgtggt 20
  <210> 42
  <211> 20
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
25 <220>
  <223> Oligonucleótido sintético
  <400> 42
  gtccgactat gcgagtgtgg 20
  <210> 43
30 <211> 20
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
  <220>
  <223> Oligonucleótido sintético
35 <400> 43
  ggtccgacta tgcgagtgtg 20
  <210> 44
  <211> 20
  <212> ADN
40 <213> Secuencia artificial
  <220>
  <223> Oligonucleótido sintético
  <400> 44
  ggggtccgact atgcgagtgt 20
45 <210> 45
  <211> 20
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
  <220>
50 <223> Oligonucleótido sintético
  <400> 45
  ctgctcagtc ggtgcttggt 20
  <210> 46
  <211> 20
55 <212> ADN
  <213> Secuencia artificial
  <220>

```

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 46
 cctctgctca gtcggtgctt 20
 <210> 47
 5 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 10 <400> 47
 gcctctgctc agtcggtgct 20
 <210> 48
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 48
 cttccagtga cagtgggtgga 20
 20 <210> 49
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 49
 ttcttccagt gacagtgggtg 20
 <210> 50
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 50
 35 gttcttccag tgacagtgggt 20
 <210> 51
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 51
 gaccttaaaa gcttatacac 20
 <210> 52
 45 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50 <400> 52
 gtcagacctt aaaagcttat 20
 <210> 53
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

```

<400> 53
tgtcagtcag accttaaaag    20
<210> 54
<211> 20
5  <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 54
10 gaatttgtca gtcagacctt    20
   <210> 55
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
15 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 55
   agaatttgtc agtcagacct    20
   <210> 56
20 <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
25 <400> 56
   ccttaataca gaatttgtca    20
   <210> 57
   <211> 20
   <212> ADN
30 <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 57
   gctccgttgg tgcttgttca    20
35 <210> 58
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
40 <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 58
   tgctccgttg gtgcttggtc    20
   <210> 59
   <211> 20
45 <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 59
50 ttgctccgtt ggtgcttggt    20
   <210> 60
   <211> 20
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
55 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 60

```

```

    tttgctccgt tgggtgcttg  20
    <210> 61
    <211> 20
    <212> ADN
5   <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 61
    ctttgcctcg ttggtgcttg  20
10  <210> 62
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
15  <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 62
    tcctgtaaca gtggtggaga  20
    <210> 63
    <211> 20
20  <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 63
25  ttcctgtaac agtgggtggag  20
    <210> 64
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
30  <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 64
    cttcctgtaa cagtgggtgga  20
    <210> 65
35  <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
40  <400> 65
    ccttcctgta acagtgggtg  20
    <210> 66
    <211> 20
    <212> ADN
45  <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 66
    tccttcctgt aacagtgggtg  20
50  <210> 67
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
55  <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 67
    gtccttcctg taacagtgg  20

```

<210> 68
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 68
 tgtccttcct gtaacagtgg 20
 <210> 69
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 15 <400> 69
 tggagccaga ataacattcg 20
 <210> 70
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 70
 cctctaggct tggagccaga 20
 25 <210> 71
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 71
 agttcttcct gtgacagtgg 20
 <210> 72
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 72
 40 gtccgactat gctggtgtgg 20
 <210> 73
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 73
 ggtccgacta tgctggtgtg 20
 <210> 74
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 55 <400> 74
 ggggtccgact atgctggtgt 20
 <210> 75

```

<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
5 <223> Oligonucleótido sintético
<400> 75
cctctaggct tggaatcggg 20
<210> 76
<211> 20
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 76
15 gttcagaagg agcctctagg 20
<210> 77
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
20 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 77
tggtcagaag gagcctctag 20
<210> 78
25 <211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
30 <400> 78
gcttggtcag aaggagcctc 20
<210> 79
<211> 20
<212> ADN
35 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 79
tgcttggtca gaaggagcct 20
40 <210> 80
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
45 <223> Oligonucleótido sintético
<400> 80
gtgcttggtc agaaggagcc 20
<210> 81
<211> 20
50 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 81
55 ggtgcttggt cagaaggagc 20
<210> 82
<211> 20

```

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 5 <400> 82
 tgggtgcttgt tcagaaggag 20
 <210> 83
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 83
 gctcagttgg tgcttggtca 20
 15 <210> 84
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 84
 tgctcagttg gtgcttggtc 20
 <210> 85
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 85
 30 gcttggatct gggaccaccg 20
 <210> 86
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 86
 gcctccatgc ttggaactgg 20
 <210> 87
 40 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 45 <400> 87
 gctcagttgg tgctgcttca 20
 <210> 88
 <211> 20
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 88
 cctcgataac tctggccatt 20
 55 <210> 89
 <211> 20
 <212> ADN

```

    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 89
5   tcctgtgaca gtggtggaga   20
    <210> 90
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
10  <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 90
    gtaggttgat gcttcactct   20
    <210> 91
15  <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
20  <400> 91
    cgtttgattg ctgtctatta   20
    <210> 92
    <211> 20
    <212> ADN
25  <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 92
    ctctgtgctt ggatctggga   20
30  <210> 93
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
35  <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 93
    cctctgtgct tggatctggg   20
    <210> 94
    <211> 20
40  <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 94
45  gcctctgtgc ttggatctgg   20
    <210> 95
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
50  <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 95
    agaagcctct gtgcttggat   20
    <210> 96
55  <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 96
ttcagaagaa gcctctgtgc    20
5  <210> 97
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
10 <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 97
    gctccgttgg tgcttcttca    20
    <210> 98
    <211> 20
15 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 98
20 <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 98
    tttgctccgt tggtgcttct    20
    <210> 99
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
25 <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 99
    gctttgctcc gttggtgctt    20
    <210> 100
30 <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
35 <400> 100
    ggctttgctc cgttggtgct    20
    <210> 101
    <211> 20
    <212> ADN
40 <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 101
    gggctttgct ccgttggtgc    20
45 <210> 102
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
50 <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 102
    ccttcctgtg acagtggtag    20
    <210> 103
    <211> 20
55 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>

```

```

    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 103
    tccttcctgt gacagtggta    20
    <210> 104
5    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
10    <400> 104
    tgtccttcct gtgacagtgg    20
    <210> 105
    <211> 20
    <212> ADN
15    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 105
    cctctaggct tggaaccggg    20
20    <210> 106
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
25    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 106
    tgcttggtcg gaaggagcct    20
    <210> 107
    <211> 20
30    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 107
35    gtgcttggtc ggaaggagcc    20
    <210> 108
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
40    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 108
    gcttggaact gggaccaccg    20
    <210> 109
45    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
50    <400> 109
    ctgtgcttgg aactgggacc    20
    <210> 110
    <211> 20
    <212> ADN
55    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético

```

```

<400> 110
ctctgtgctt ggaactggga    20
<210> 111
<211> 17
5  <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 111
10 cctgtgacag tgggtgga    17
   <210> 112
   <211> 17
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
15 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 112
   tcctgtgaca gtggtgg    17
   <210> 113
20 <211> 17
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
25 <400> 113
   ttcctgtgac agtggtg    17
   <210> 114
   <211> 17
   <212> ADN
30 <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 114
   cttcctgtga cagtgg    17
35 <210> 115
   <211> 17
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
40 <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 115
   ctttcctgtg acagtgg    17
   <210> 116
   <211> 17
45 <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
   <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 116
50 tccttcctgt gacagtg    17
   <210> 117
   <211> 17
   <212> ADN
   <213> Secuencia artificial
55 <220>
   <223> Oligonucleótido sintético
   <400> 117

```

```

gtccttcctg tgacagt 17
<210> 118
<211> 17
<212> ADN
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 118
ggtccttcct gtagacag 17
10 <210> 119
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
15 <223> Oligonucleótido sintético
<400> 119
ccgactatgc gtagtgt 17
<210> 120
<211> 17
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 120
25 gtccgactat gcgagt 17
<210> 121
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
30 <220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 121
ggtccgacta tgcgagt 17
<210> 122
35 <211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
40 <400> 122
gtcagacctt aaaagct 17
<210> 123
<211> 17
<212> ADN
45 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 123
aagcctctgt gcttgga 17
50 <210> 124
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
55 <223> Oligonucleótido sintético
<400> 124
agcctctgtg cttggat 17

```

<210> 125
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 125
 gcctctgtgc ttggatc 17
 <210> 126
 10 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 15 <400> 126
 gctccgttgg tgcttct 17
 <210> 127
 <211> 17
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 127
 ctctgtgctt ggaactg 17
 25 <210> 128
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 128
 tgcctcgata actctgt 17
 <210> 129
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 129
 40 tgtgcctcga taactct 17
 <210> 130
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 130
 gctcagttgg tgctgct 17
 <210> 131
 50 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 55 <400> 131
 gcgttgctc ttcttctgc gtttttt 27
 <210> 132

ES 2 819 213 T3

<211> 3987

<212> ADN

<213> Macaca mulatta

<400> 132

atgtatcggt	ttggaatttc	cagtggcttg	atcaggaact	actgcaggaa	tccagatcct	60
gtggcagccc	cttattgtta	tacgatggat	cccaatgtca	ggtgggagta	ctgcaacctg	120
acacaatgct	cagatgcaga	agggactgcc	gtcgcacctc	cgaatgtcac	cctggttcca	180
agcctagagg	ctccttccga	acaatcaccg	actgagcaaa	ggcctggggg	gcaggagtgc	240
taccacggta	atggacagag	ttatcgaggc	acatacttca	ccactgtgac	aggaagaacc	300
tgccaagctt	ggtcatctat	gacaccgcac	tctcatagtc	ggaccccgga	aaactaccca	360
aatggtggct	tgatcaggaa	ctactgcagg	aatccagatc	ctgtggcagc	cccttattgt	420
tataccatgg	atcccaatgt	caggtgggag	tactgcaacc	taacacaatg	ctcagacgca	480
gaagggattg	ccgtcacacc	tctgactgtt	accccggttc	caagcctaga	ggctccttcc	540
aagcaagcac	caactgagca	aaggcctggt	gtccaggagt	gctaccatgg	taatggacag	600
agttatcgag	gcacatactt	caccactgtg	acaggaagaa	cctgccaaag	ttggtcatct	660
atgacaccac	attctcatag	tcgtacccca	gaaaactacc	caaattggcag	tccgacctct	720
tcagatctct	tagtctaccc	tgccgtcttc	cttgatgcca	tgggtcccac	tggtctttca	780
actcatccgc	tttccctcag	tcccggagtg	gctgcgacca	gcagaggata	tattgagagc	840
aagagagaag	caccgactga	gcaaaggcct	ggggtgcagg	agtgctacca	cggtaatgga	900
cagagttatc	gaggcacata	cttcaccact	gtgacaggaa	gaacctgcca	agcttggtca	960
5 tctatgacac	cgactctca	tagtcggacc	ccggaaaact	acccaaatgg	tggcttgatc	1020

ES 2 819 213 T3

aggaactact gcaggaatcc agatcctgtg gcagcccctt attgttatac catggatccc	1080
agtgtcaggt gggagtactg caacctgaca caatgctcag acgcagaagg gactgccgtc	1140
gcacctccga atgtcacccc ggttccaagc ctagaggctc cttctgagca agcaccaact	1200
gagcaaaggc ttgggggtgca ggagtgtctac cacagtaatg gacagagtta tcgaggcaca	1260
tacttcacca ctgtgacagg aagaacctgc caagcttggc catctatgac accacactct	1320
catagtccga cccagaaaa ctacccaaat gctggcttgg tcaagaacta ctgccgaaat	1380
ccagatcctg tggcagcccc ttggtgttat acaacggatc ccagtgtcag gtgggagtac	1440
tgcaacctga cacgatgtc agatgcagaa gggactgtct tctgtcctcc aaatattatt	1500
ccggttccaa gcctagaggc ttttcttgaa caagaaccga ctgaggaaac ccccggggta	1560
caggagtgt actaccatta tggacagagt tatagaggca catactccac cactgttaca	1620
ggaagaactt gccaaagctt gtcatctatg acaccacacc agcatagtct gaccccaaaa	1680
aactatccaa atgtctggcct gaccaggaac tactgcagga atccagatgc tgagattcgc	1740
ccttggtgtt ataccatgga tcccagtgct aggtgggagt actgcaacct gacacaatgt	1800
ctggtgacag aatcaagtgt ccttgaaact ctcacagtgg tcccagatcc aagcacacag	1860
gcttcttctg aagaagcacc aacggagcaa agtcccagg tccaggactg ctaccatggt	1920
gatggacaga gttatcgagg ctcatctctc accactgtca caggaaggac atgtcagtct	1980
tggtcctcta tgacaccaca ctggcatcag aggacaacag aatattatcc agatggtggc	2040
ctgaccagga actactgcag gaatccagat gctgagattc gcccttggtg ttataccatg	2100
gatcccagtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacacaat gtccagtgc agaatcaagt	2160
gtcctcgcaa cgtccatggc tgtttctgaa caagcaccaa tggagcaaag ccccggggtc	2220
caggactgt accatggtga tggacagagt tatcgagggt cattctccac cactgtcaca	2280
ggaaggacat gtcagtcttg gtcctctatg acaccacact ggcacagag gaccatagaa	2340
tactacccaa atggtggcct gaccaagaac tactgcagga atccagatgc tgagattcgc	2400
ccttggtgtt ataccatgga tcccagagtc agatgggagt actgcaacct gacacaatgt	2460
gtggtgatgg aatcaagtgt ccttgcaact cccatggtgg tcccagttcc aagcagagag	2520
gttccttctg aagaagcacc aactgaaaac agccctggg tccaggactg ctaccaaggt	2580
gatggacaga gttatcgagg cacattctcc accactatca caggaagaac atgtcagtct	2640
tggttgtcta tgacaccaca tcggcatcgg aggatcccat tacgctatcc aaatgctggc	2700
ctgaccagga actattgcag aaatccagat gctgagattc gcccttggtg ttacaccatg	2760
gatcccagtg tcaggtggga gtactgcaac ctgacacaat gtccagtgc agaatcaagt	2820
gtcctcacia ctcccacggt ggtcccgtt ccaagcacag aggtccttc tgaacaagca	2880

	ccacctgaga aaagccctgt ggtccaggat tgctaccatg gtgatggaca gagttatcga	2940
	ggcacatcct ccaccactgt cacaggaagg aactgtcagt cttgggtcatc tatgatacca	3000
	cactggcatc agaggacccc agaaaactac ccaaagtctg gcctgaccag gaactactgc	3060
	aggaatccag attctgggaa acaaccctgg tgttacacga ctgatccatg tgtgaggtgg	3120
	gagtactgca acctgacaca atgctcagaa acagaatcag gtgtcctaga gactcccact	3180
	gttggtccgg ttccaagcat ggaagctcat tctgaagcag caccaactga gcaaaccctt	3240
	gtggtccagc agtgctacca tggtaatgga cagagttatc gaggcacatt ctccaccact	3300
	gtcacaggaa ggacatgtca atcttggtca tccatgacac cacaccagca taagaggacc	3360
	ccggaatacc acccaaata tggcttgaca atgaactact gcaggaatcc agatgctgac	3420
	acaggccctt ggtgttttac catggacccc agcgtcaggc gggagtactg caacctgacg	3480
	cgatgctcag acacagaagg gactgtggtc acacctcga ctgttatccc ggttccaagc	3540
	ctagaggctc cttctgaaca agtgcttggg attcatcctg aattaaacga cacaattgct	3600
	aacttggtact caaaggtgaa ttctttccca ccttgtgcca cagcatcctc ttcatttgat	3660
	tgtgggaagc ctcaagtgga gccaaagaaa tgtcctggaa gcattgtagg tgggtgtgtg	3720
	gcccaccacac attcctggcc ctggcaagtc agtcttagaa caagggttgg aaagcacttc	3780
	tgtggaggca ccttaatatc ccagagtgg gtgctgactg ctgcttgctg cttggagacg	3840
	ttctcaaggc cttccttcta caaggctatc ctgggtgcac accaagaagt gaatctcgaa	3900
	tctcatgttc aagaaataga agtgtctagg ttgttcttgg agcccatagg agcagatatt	3960
	gccttgctaa agctaagcag gtactaa	3987
	<210> 133	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 133	
	ggttcttcca gtgacagtgg 20	
10	<210> 134	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 134	
	atgcctcgat aactccgtcc 20	
	<210> 135	
	<211> 20	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sintético	
	<400> 135	
25	agcttcttgt ccagctttat 20	
	<210> 136	
	<211> 21	
	<212> ADN	

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 136
 5 agcttcttgt ccagctttat a 21
 <210> 137
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 137
 tcagtcata cttc 14
 <210> 138
 15 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 20 <400> 138
 tcagtcata cttca 15
 <210> 139
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 139
 gctgattaga gagaggtccc 20
 30 <210> 140
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 140
 tccatttca ggagacctgg 20
 <210> 141
 <211> 15
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 141
 45 atcagtcata acttc 15
 <210> 142
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 142
 cggtgcaagg ctttagaatt 20
 <210> 143
 55 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Oligonucleótido sintético
<400> 143
gcttcagtca tgacttcctt    20
5  <210> 144
    <211> 21
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
10 <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 144
    gcttcagtca tgacttcctt a    21
    <210> 145
    <211> 21
15 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 145
20 agcttcagtc atgacttcct t    21
    <210> 146
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
25 <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 146
    tggtaatcca ctttcagagg    20
    <210> 147
30 <211> 21
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
35 <400> 147
    tggtaatcca ctttcagagg a    21
    <210> 148
    <211> 21
    <212> ADN
40 <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 148
    tgcttcagtc atgacttcct t    21
45 <210> 149
    <211> 20
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
50 <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 149
    cactgatttt tgcccaggat    20
    <210> 150
    <211> 21
55 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>

```

<223> Oligonucleótido sintético
 <400> 150
 cactgatttt tgcccaggat a 21
 <210> 151
 5 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 10 <400> 151
 aagcttcttg tccagcttta t 21
 <210> 152
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 152
 acccaattca gaaggaagga 20
 20 <210> 153
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 153
 acccaattca gaaggaagga a 21
 <210> 154
 <211> 21
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 154
 35 aaccaattc agaaggaagg a 21
 <210> 155
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 155
 atggtaatcc actttcagag g 21
 <210> 156
 45 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 50 <400> 156
 tcttggttac atgaaatccc 20
 <210> 157
 <211> 21
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 157
 tcttggttac atgaaatccc a 21
 <210> 158
 <211> 20
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 158
 10 attcactttc ataatgctgg 20
 <210> 159
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 159
 attcactttc ataatgctgg a 21
 <210> 160
 20 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 25 <400> 160
 atcttggtta catgaaatcc c 21
 <210> 161
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 161
 atgcatggtg atgcttctga 20
 35 <210> 162
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 162
 cagctttatt aggacagca 20
 <210> 163
 <211> 21
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 163
 50 cagctttatt aggacagca a 21
 <210> 164
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Oligonucleótido sintético
 <400> 164

```

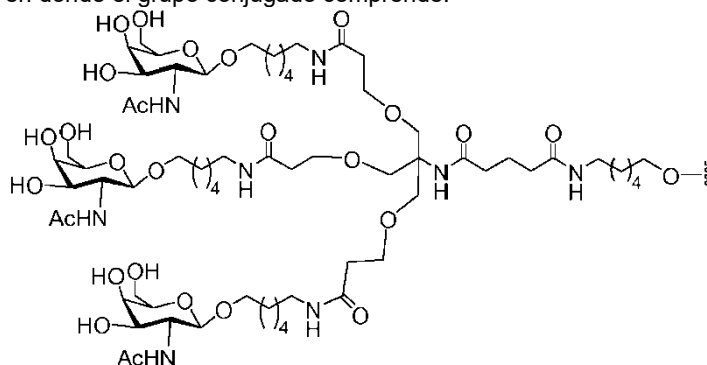
acagctttat tagggacagc a    21
<210> 165
<211> 16
<212> ADN
5  <213> Secuencia artificial
    <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 165
ttcagtcacg acttcc    16
10 <210> 166
    <211> 18
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
15 <223> Oligonucleótido sintético
    <220>
    <221> característica miscelánea
    <222> (1)..(4)
    <223> las bases en estas posiciones son ARN
20 <220>
    <221> Característica miscelánea
    <222> (15)..(18)
    <223> las bases en estas posiciones son ARN
    <400> 166
25 gcuucagtcg tgactucc    18
    <210> 167
    <211> 21
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
30 <220>
    <223> Oligonucleótido sintético
    <400> 167

tgctccgttg gtgcttggtc a    21

```

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado y un grupo de conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende 20 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud de nucleobases 3901 a 3920 de SEQ ID NO: 1, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es 100% complementaria a SEQ ID NO: 1; y en donde el grupo conjugado comprende:



2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

(i) el oligonucleótido modificado comprende al menos un azúcar modificado, opcionalmente en donde: (a) al menos un azúcar modificado es un azúcar bicíclico, opcionalmente un etilo restringido o un azúcar que comprende un puente 4'-(CH₂)_n-O-2', en donde n es 1 o 2, o (b) al menos un azúcar modificado comprende un 2'-O-metoxietilo, o es un 3'-fluoro-HNA,

(ii) al menos un nucleósido comprende una nucleobase modificada, en donde opcionalmente la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina, y/o

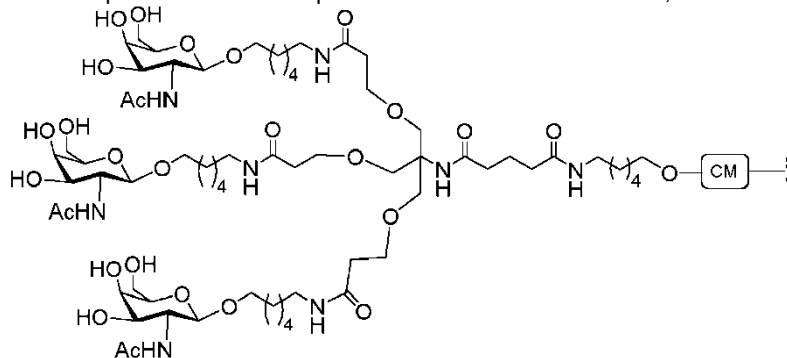
(iii) cada uno de los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido modificado se selecciona de un enlace internucleosídico fosfodiéster y un enlace internucleosídico fosforotioato, opcionalmente en donde el oligonucleótido modificado comprende: (a) al menos 5 enlaces internucleosídicos fosfodiéster o (b) al menos 2 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el oligonucleótido modificado es de cadena sencilla.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el grupo de conjugado está enlazado al oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado.

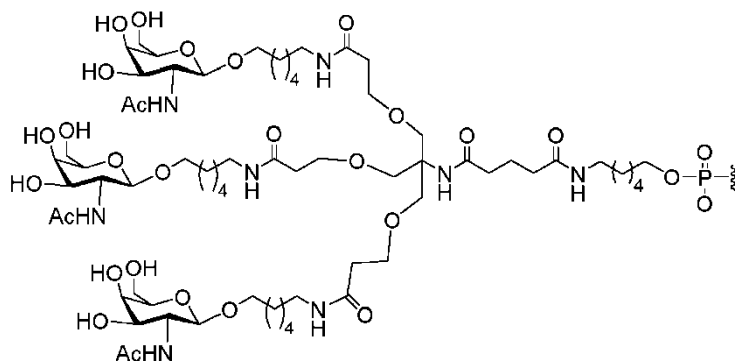
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el grupo de conjugado está enlazado al oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el grupo de conjugado comprende:



en donde el resto escindible (CM) es un enlace o grupo que es capaz de dividirse en condiciones fisiológicas.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el grupo de conjugado comprende:



8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste en desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 5' que consiste en nucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 3' que consiste en nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3' y en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar modificado.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3' y en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo y en donde cada uno de los residuos citosina es una 5-metilcitosina.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado consiste en 20 nucleósidos enlazados y tiene la secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 58, y en donde el oligonucleótido modificado comprende:

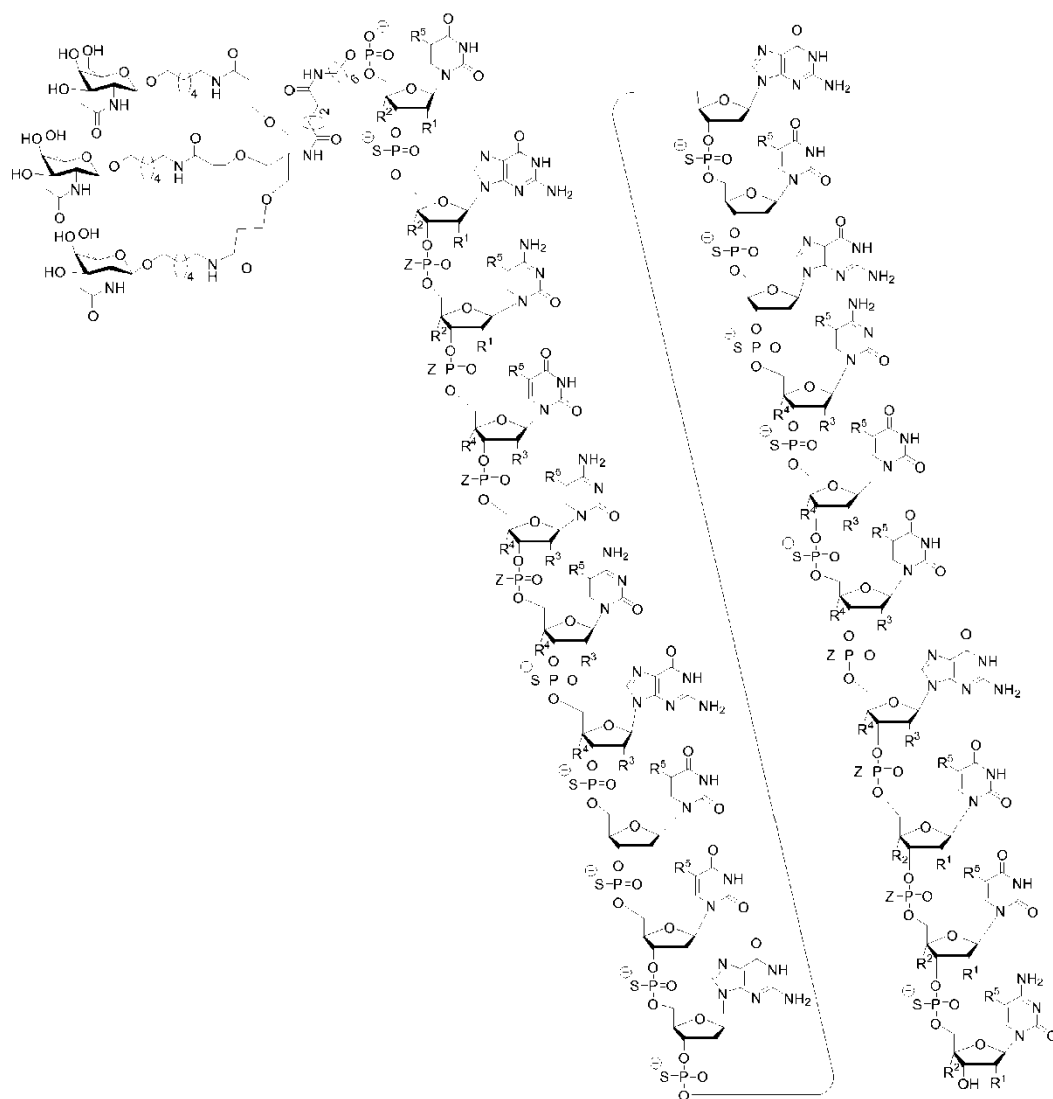
un segmento de hueco que consiste en diez desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 5' que consiste en cinco nucleósidos enlazados;

un segmento de ala en 3' que consiste en cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala en 5' y el segmento de ala en 3' y en donde cada uno de los nucleósidos de cada uno de los segmentos de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo, en donde al menos un enlace internucleósido es un enlace de fosforotioato y en donde cada uno de los residuos de citosina es una 5-metilcitosina.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



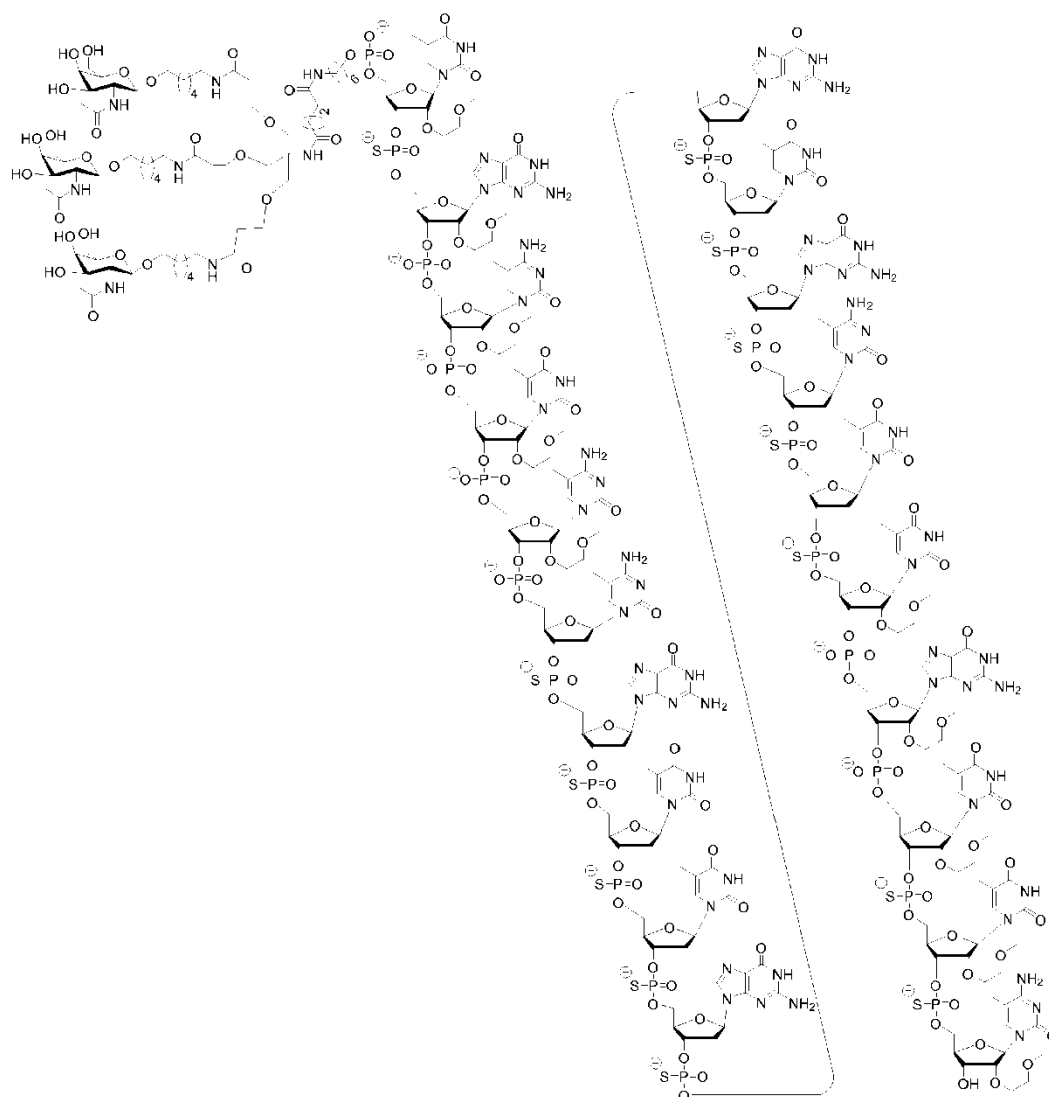
en donde R^1 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) y R^2 es H; o R^1 y R^2 juntos forman un puente, en donde R^1 es $-\text{O}-$ y R^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y R^1 y R^2 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

y para cada uno de los pares de R^3 y R^4 en el mismo anillo, independientemente para cada uno de los anillos: R^3 se seleccione de H y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y R^4 es H; o R^3 y R^4 juntos forman un puente, en donde R^3 es $-\text{O}-$, y R^4 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^3 y R^4 están conectados directamente de manera que el puente resultante se seleccione de: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

y R^5 se seleccione de H y $-\text{CH}_3$;

y Z se seleccione de S^- y O^- .

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



13. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto está en forma de sal, opcionalmente en donde el compuesto está en forma de sal de sodio y/o sal de potasio.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición de acuerdo con la reivindicación 14, para uso en el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de una enfermedad relacionada con apo(a) elevada y/o Lp(a) elevada.

15 16. El compuesto o la composición para uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección inflamatorio, cardiovascular o metabólico.

17. El compuesto o la composición para uso de la reivindicación 15, en donde la enfermedad es estenosis aórtica o angina.