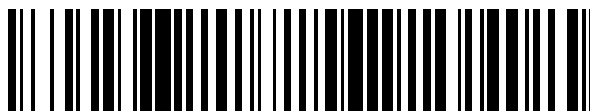


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 208**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2008.01)

**C12Q 1/6886** (2008.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2016** **E 16152883 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3199641**

54 Título: **Medios y métodos para la estadificación, tipificación y tratamiento de una enfermedad cancerosa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.04.2022**

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG E.V. (50.0%)  
Hansastr. 27c  
80686 München, DE y  
UNIVERSITÄT REGENSBURG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KLEIN, CHRISTOPH;  
SCHEITLER, SEBASTIAN;  
WERNER-KLEIN, MELANIE;  
HOFFMANN, MARTIN y  
HODAK, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 905 208 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

Medios y métodos para la estadificación, tipificación y tratamiento de una enfermedad cancerosa

- 5 La presente invención se refiere a métodos para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento del cáncer. En particular, la presente invención proporciona métodos para determinar el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, que comprenden la detección de alteraciones somáticas del ADN de una o más células cancerosas diseminadas (DCC, por sus siglas en inglés), obtenidas después de asentarse en un órgano distante, tal como un ganglio linfático; y para determinar la evolución somática de las DCC en función de las alteraciones somáticas detectadas, en donde la evolución somática es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa y en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.

La estadificación/tipificación del cáncer es el proceso de determinar hasta qué punto se ha extendido un cáncer por propagación. La práctica contemporánea consiste en asignar un número del I al IV a un cáncer, siendo I un cáncer aislado y siendo IV un cáncer que se ha propagado hasta el límite de lo que mide la evaluación. Habitualmente, el estadio IV indica propagación distante del cáncer. El estadio generalmente tiene en cuenta el tamaño de un tumor, si ha invadido órganos adyacentes, a cuántos ganglios linfáticos regionales (ceranos) se ha propagado (si los hay) y si ha aparecido en lugares más distantes (metastatizado).

- 20 El estadio determinado de un cáncer se utiliza generalmente para encontrar una estrategia adecuada para la terapia del cáncer, por ejemplo, terapia quirúrgica o terapia con fármacos. Sin embargo, la terapia, en particular la terapia con fármacos, con frecuencia no tiene éxito debido a, entre otras, la resistencia.

A este respecto, nuestra incapacidad para curar el cáncer en muchos casos está directamente relacionada con la selección de variantes resistentes a la terapia. Se han obtenido conocimientos sobre la resistencia a los fármacos contra el cáncer mediante el estudio de pacientes metastásicos avanzados, donde el número total de células cancerosas se correlaciona con la probabilidad de resistencia; véase Holohan *et al.* (2013) Nature reviews Cancer 13, 714. En consecuencia, el cáncer sistémico mínimo después de cirugía "curativa" (es decir, el contexto de la terapia (neo)adyuvante) debería ser mucho más fácil de tratar. La ventana de tiempo después de la cirugía primaria y antes de la manifestación de metástasis, es decir, durante la enfermedad mínima residual (MRD, por sus siglas en inglés) clínicamente indetectable, definida por células cancerosas diseminadas (DCC) y/o células tumorales circulantes (CTC, por sus siglas en inglés) que quedan después de la cirugía de tumor primario (PT, por sus siglas en inglés), puede ser particularmente adecuada para prevenir metástasis letales (Aguirre-Ghiso *et al.* (2013) Nature Med. 19(3):276-7; Polzer y Klein (2013) Nature Med. 19(3):274-5). Sin embargo, solo se dispone de conocimientos circunstanciales sobre la MRD y, en consecuencia, las terapias (neo)adyuvantes, es decir, la administración de fármacos sistémicos antes o después de la cirugía en el cáncer no metastásico, mejoran el resultado en solamente aproximadamente el 20 % de los pacientes (Cole *et al.* (2001) Lancet 358:277-286; Gianni *et al.* (2011) Lancet Oncol. 12:236-244). Asimismo, cuando se aplicaron terapias dirigidas con eficacia documentada en pacientes con metástasis manifestada en el contexto de la terapia adyuvante, el éxito fue decepcionantemente bajo (Polzer y Klein (2013) Nature Med. 19(3):274-5). Esta situación clínica indica que nuestro conocimiento actual del cáncer sistémico temprano es insuficiente para prevenir con éxito la metástasis.

La primera evidencia directa de una biología característica de las células cancerosas de diseminación temprana y la MRD provino del análisis de DCC aisladas de la médula ósea de pacientes con cáncer de mama antes y después de la manifestación de metástasis. Los datos genéticos indicaron que las DCC de los dos estadios de propagación metastásica difieren (Klein *et al.* (2002) Lancet 360:683-689) Schmidt-Kittler *et al.* (2003) PNAS 100:7737-7742) y se sugirió que podrían haberse diseminado temprano y evolucionado en paralelo al tumor primario (Klein (2009), Nat Rev Cancer 9:302-312). Posteriormente, estudios en modelos de ratones transgénicos (Eyles *et al.* (2010) J Clin Invest. 120:2030-2039; Husemann *et al.* (2008) Cancer Cell 13:58-68; Rhim *et al.* (2012) Cell 148:349-361) y en pacientes con lesiones premalignas o carcinomas *in situ* (Banyas *et al.* (2012) Breast Cancer Res Treat. 131:801-808; Husemann *et al.* (2008) Cancer Cell 13:58-68; Sanger *et al.* (2011) Int J Cancer 129:2522-2526) corroboraron este concepto. Hay pruebas disponibles para los modelos de diseminación temprana y tardía, pero no son concluyentes. El cáncer de origen desconocido (CUP, por sus siglas en inglés), es decir, metástasis sin tumor primario, comprende aproximadamente el 5 % de los pacientes con cáncer y demuestra que los grandes tumores primarios avanzados no son necesarios para la metástasis. De forma similar, los datos epidemiológicos apoyan la diseminación de las células cancerosas y el inicio de la metástasis años antes del diagnóstico (Engel *et al.* (2003) Eur J Cancer 39:1794-1806). Los datos genéticos, tales como los estudios de secuenciación comparativa de tumores primarios y metástasis equivalentes, proporcionan ejemplos para ambos escenarios (Klein (2013) Nature 501:365-372. Sin embargo, los estudios de secuenciación pueden ser engañosos o no concluyentes, ya que la selección iatrogénica de varias líneas de terapias sistémicas puede cambiar significativamente las poblaciones cancerosas. Resumiendo, los datos clínicos y derivados de paciente *ex vivo* parecen apoyar la diseminación temprana y la progresión ectópica, considerando que la mayoría de los modelos experimentales asumen y utilizan células metastásicas totalmente malignas de aparición tardía. Debido a que la práctica clínica actual se basa en un modelo de progresión intratumoral y de difusión tardía (en contraposición a un modelo de progresión paralela), la consideración de un modelo de progresión paralela implicaría fundamentalmente la necesidad de nuevas herramientas de diagnóstico, para una determinación mejorada y más precisa del estadio/tipo de cáncer y una mejor terapia contra el cáncer, en particular terapia adyuvante.

Los documentos WO 02/37113 y WO 2015/023553 divulgan un método para la estadificación, la tipificación y el tratamiento del cáncer. Ulmer *et al.* (2014) PLOS Medicine vol. 11, n.º 2, página e1001604 divulga que la propagación a ganglios linfáticos centinela es un factor en el resultado del melanoma.

5 Por tanto, el problema técnico subyacente a la presente invención es la provisión de métodos precisos para la determinación temprana del estadio/tipo de una enfermedad cancerosa y los correspondientes medios y métodos mejorados para tratar una enfermedad cancerosa.

10 La solución se proporciona mediante las realizaciones como se definen a continuación en el presente documento y como se caracterizan en las reivindicaciones.

La invención, por consiguiente, se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 15 (a) detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más células cancerosas diseminadas DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos; y  
 (b) determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en la etapa (a),  
 en donde la evolución somática de la una o más DCC es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa y en  
 20 donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.

Los ejemplos ilustrativos adjuntos demuestran que las DCC adquieren alteraciones que son críticas para la progresión metastásica dentro de los ganglios linfáticos. Esto indica que tiene lugar una progresión paralela del tumor primario y las DCC (en oposición a la progresión intratumoral de las DCC). La progresión paralela del tumor primario y las DCC  
 25 significa que el análisis del cáncer primario no puede usarse para evaluar si las DCC progresan a metástasis. La progresión paralela del tumor primario y las DCC también significa que la progresión de las DCC a metástasis no se puede prevenir mediante la resección del cáncer primario. De manera adicional, la progresión paralela significa que el análisis del cáncer primario no se puede utilizar para determinar si las metástasis responden a una determinada terapia.

30 En el contexto de la presente invención se ha descubierto sorprendentemente que antes de la progresión a metástasis, las DCC muestran un distintivo de metástasis (es decir, alteraciones genéticas particulares que indican que las DCC progresarán a metástasis). Según la presente invención, este distintivo de metástasis puede usarse ventajosamente para evaluar si las DCC formarán metástasis. Adicionalmente, este distintivo de metástasis se puede utilizar para  
 35 evaluar si las metástasis responderán a una determinada terapia.

Por tanto, la presente invención se refiere a un método para identificar el distintivo de metástasis de una o más DCC (es decir, para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa), comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 40 (a) detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos; y  
 (b) determinar el distintivo de metástasis (es decir, la evolución somática) de la una o más DCC basándose en la una o más alteraciones somáticas detectadas en la etapa (a).  
 En este método, el distintivo de metástasis de la una o más DCC es indicativo del estadio/tipo de la enfermedad  
 45 cancerosa en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.

Según la presente invención, el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa puede usarse para evaluar si la enfermedad cancerosa melanoma responde a una determinada terapia. Por lo tanto, el método de la presente invención es útil para determinar si se debe iniciar, continuar o interrumpir una determinada terapia.

50 Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad cancerosa, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- (a) detectar alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto;  
 (b) determinar la evolución somática de la una o más DCC basándose en la una o más alteraciones somáticas  
 55 detectadas en la etapa (a); y  
 (c) determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la una o más DCC determinada en la etapa (b),  
 en donde se utiliza el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa para iniciar, continuar o interrumpir la terapia de dicha enfermedad cancerosa en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.

60 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa en un sujeto, en donde el tratamiento se inicia, continua o interrumpe según el estadio/tipo de dicha enfermedad cancerosa, en donde dicho estadio/tipo de dicha enfermedad cancerosa se determina:

- 65 (a) detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto;  
 (b) determinando la evolución somática de la una o más DCC basándose en la una o más alteraciones somáticas

detectadas en la etapa (a); y  
 (c) determinando el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la una o más DCC determinada en la etapa (b),  
 en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.

5 Dicha composición farmacéutica puede ser cualquier tipo de medicamento para el tratamiento de una enfermedad cancerosa, incluyendo una composición que comprende un fármaco quimioterapéutico o una composición que comprende un fármaco para inmunoterapia.

10 Una realización de la presente invención se refiere a los métodos o composición farmacéutica de la invención, que comprende además la determinación de la densidad de DCC (DCCD, por sus siglas en inglés), en donde la DCCD es el número de DCC por millón de células en el ganglio linfático utilizado para obtener las DCC, en donde la DCCD es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa. Los ejemplos adjuntos muestran que las DCC de los ganglios linfáticos con una DCCD de > 100 pueden crecer hasta convertirse en una colonia y convertirse en tumores en un  
 15 experimento de xenoinjerto. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos proporcionados en el presente documento o a la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, en donde una DCCD de > 100 es indicativa de la aparición de metástasis.

Como se ha indicado anteriormente, los ejemplos adjuntos muestran que, dependiendo del distintivo de metástasis (es decir, el tipo de alteraciones somáticas), las DCC derivadas de paciente pueden formar tumores en ratones. En particular, todas las DCC que fueron capaces de formar tumores tenían una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 o una mutación de *NRAS*. A este respecto, se observan eliminaciones de 9p11-13 y/o 9p21-24 en aproximadamente el 90 % de las células que portan más de una alteración somática. En conjunto, en aproximadamente el 20 % de las muestras, se observó  
 25 una pérdida de 9p11 en combinación con una pérdida de 9p24. Aproximadamente el 50 % tiene una pérdida de 9p11 y/o 9p24 en combinación con una alteración adicional (*BRAF*, *NRAS* o ganancia en el cromosoma 7q21. Solamente alrededor del 20 % tiene una pérdida de 9p11 y/o 9p24 más una ganancia en el cromosoma 7q21 junto con una mutación de *BRAF* o *NRAS*.

30 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de la invención o la composición farmacéutica de la invención, en donde las alteraciones somáticas comprenden al menos una de las alteraciones somáticas seleccionadas del grupo que consiste en una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 y una mutación de *NRAS*. Según la presente invención las alteraciones somáticas también pueden comprender al menos dos, tres, cuatro o todas las alteraciones somáticas seleccionadas del grupo que consiste en una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 y una mutación de *NRAS*. En los métodos de la invención o en el contexto de la composición farmacéutica de la invención, una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 y/o una mutación de *NRAS* indica que la una o más DCC progresarán a metástasis.

40 Sin embargo, según la presente invención también se puede usar la actividad de proliferación de la una o más DCC para determinar si estas células progresarán a metástasis. Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a los métodos de la invención o la composición farmacéutica de la invención, en donde la etapa (a) comprende además evaluar la proliferación de la una o más DCC, en donde en la etapa (b) una proliferación aumentada de la una o más DCC indica que la una o más DCC progresarán a metástasis. La proliferación se puede medir, por ejemplo, analizando la cantidad de marcadores de proliferación tal como el marcador de proliferación Ki-67. La frecuencia de las células Ki-67 positivas se puede determinar evaluando el porcentaje de células que se tiñen positivamente para el marcador, por ejemplo, mediante inmunohistoquímica, inmunofluorescencia. Este porcentaje proporciona una estimación de las células en el ciclo celular, es decir, el porcentaje de células en proliferación.

50 Como se ha indicado anteriormente, el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa se puede utilizar para evaluar si la enfermedad cancerosa, es decir, un melanoma, responde a una determinada terapia. En particular, la presencia o ausencia de alteraciones genéticas dentro de las DCC también indica si se debe iniciar, continuar o interrumpir un determinado tratamiento. En particular, una realización de la presente invención se refiere a los métodos de la invención o la composición farmacéutica de la invención, en donde si se observa que la una o más DCC portan una mutación de *BRAF*, se debe iniciar o continuar un tratamiento dirigido contra las células portadoras de dicha mutación. Sin embargo, si se observa que la una o más DCC no portan una mutación de *BRAF*, un tratamiento dirigido contra las células portadoras de dicha mutación podría ser perjudicial para el paciente. De forma similar, si se observa que la una o más DCC portan una mutación de *NRAS*, se debe iniciar o continuar un tratamiento dirigido contra las células portadoras de dicha mutación. Sin embargo, si se observa que la una o más DCC no portan una mutación de *NRAS*, un tratamiento dirigido contra las células portadoras de dicha mutación podría ser perjudicial para el paciente.

60 Tal y como se describe con mayor detalle a continuación, en los métodos y composición farmacéutica de la presente invención, el tipo de enfermedad cancerosa es un melanoma.

65 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad



cancerosa, un método para tratar una enfermedad cancerosa y una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma. A este respecto, se descubrió de manera sorprendente e inesperada que el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, se puede determinar detectando las alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en el ADN de células cancerosas diseminadas (DCC) obtenidas de una muestra de tejido de un sujeto, en particular, obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto, en particular, de uno o más ganglios linfáticos regionales y/o de drenaje y/o de uno o más ganglios linfáticos centinela.

También se proporcionan en el presente documento métodos para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa detectando las alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en el ADN de las células tumorales circulantes (CTC). Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa, un método para tratar una enfermedad cancerosa y una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer donde el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, se determina detectando las alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en el ADN de una o más CTC obtenidas de la sangre de un sujeto, en particular obtenidas de una muestra de sangre obtenida de un sujeto u obtenida usando dispositivo de captura de CTC *in vivo*. Es decir, las realizaciones proporcionadas en el presente documento también se pueden aplicar a una o más CTC, a menos que se indique lo contrario, en lugar de o además de a una o más DCC. En consecuencia, el experto en la materia es fácilmente consciente de cómo adaptar las enseñanzas proporcionadas en el presente documento de una o más DCC a una o más CTC.

Los inventores determinaron el momento de la diseminación metastásica de melanoma en relación con la profundidad de la invasión dérmica y caracterizaron la evolución molecular ectópica en cáncer, en particular melanoma; véanse, entre otros, el ejemplo 1 y la figura 1. De manera más específica, como también los melanomas grandes pueden ser no invasivos, se analizó el momento de la diseminación metastásica de melanoma en relación con la profundidad de la invasión dérmica (no en relación con el tamaño total) del melanoma. La diseminación a los ganglios linfáticos se produjo preferentemente alrededor de 0,4 mm (IC del 95 %: 0,04-0,75 mm) antes de la expansión intradérmica. Las células cancerosas diseminadas (DCC) carecían de los cambios impulsores típicos antes de la formación de colonias linfáticas, independientemente del espesor del tumor primario; véanse, entre otros, el ejemplo 5 y las figuras 2, 3 y 4. Sin embargo, mutaciones oncoiniadoras en *BRAF* o *NRAS* y los reordenamientos cromosómicos distintivos se enriquecieron significativamente en DCC formadoras de colonias y/o xenoinjertos de DCC y pusieron a los pacientes en alto riesgo de muerte. Por tanto, en enfermedades cancerosas, en particular, cáncer, las DCC abandonan temprano los tumores primarios y evolucionan en diferentes lugares en paralelo; véanse, entre otros, el ejemplo 6 y la figura 5. Por consiguiente, la estadificación y/o tipificación de enfermedades cancerosas, en particular, cáncer, pueden mejorarse, en particular, se puede proporcionar un método más preciso de estadificación y/o tipificación de enfermedades cancerosas, mediante el uso de información de células derivadas de tumores primarios, en particular DCC obtenidas de diferentes lugares donde evolucionan las células, es decir, lugares a los que migran las DCC, como por ejemplo los ganglios linfáticos, o lugares donde las células, en particular CTC derivadas de un tumor primario, circulan, por ejemplo, la sangre. A este respecto, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que la evolución somática de dichas DCC o CTC, respectivamente, determinada basándose en alteraciones somáticas, en particular genéticas y/o epigenéticas detectadas en el ADN de dichas DCC o CTC, respectivamente, se puede utilizar para estadificar/tipificar una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. Estos hallazgos sorprendentes e inesperados llevaron a la presente invención, en particular medios y métodos más precisos para la estadificación y/o tipificación de enfermedades cancerosas, que se basan en un modelo novedoso de enfermedades cancerosas, en particular, cáncer.

Como se ha expuesto adicionalmente anteriormente, el estadio de una enfermedad cancerosa generalmente se determina usando, por ejemplo, el sistema de estadificación TNM. La clasificación TNM de tumores malignos (TNM) es un sistema de notación de estadificación de cáncer que proporciona códigos para describir el estadio de cáncer de un paciente, en donde T describe el tamaño del tumor original (primario) y si ha invadido el tejido cercano, N describe los ganglios linfáticos cercanos (regionales) que están afectados y M describe la metástasis distante (propagación del cáncer de una parte del cuerpo a otra). En particular con respecto al tumor, es decir, el parámetro T, hay varios estadios: Tx: el tumor no se puede evaluar, Tis: carcinoma *in situ*, T0: sin signos de tumor y T1, T2, T3, T4: tamaño y/o extensión del tumor primario. Como descubrieron los presentes inventores, los estadios anteriores de las enfermedades cancerosas, en particular, cáncer, por ejemplo, melanoma, en muchos casos son insuficientes para determinar una estrategia adecuada para la terapia de una enfermedad cancerosa. Por lo tanto, se descubrió un nuevo modelo, que utiliza la evolución somática de las células, en particular DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto, en particular, de uno o más ganglios linfáticos regionales y/o de drenaje y/o de uno o más ganglios linfáticos centinela, pero también, si están disponibles, DCC de otros órganos además de los ganglios linfáticos, tal como médula ósea o líquido cefalorraquídeo, que informan sobre el estado molecular de las DCC cerebrales. La evolución somática de las células también se puede determinar utilizando CTC obtenidas de la sangre de un sujeto. Por consiguiente, a diferencia de la estadificación/tipificación clásica de las enfermedades cancerosas, que depende principalmente de la evaluación fenotípica de un tumor primario, los métodos novedosos y de la invención de la presente invención utilizan la evolución somática de las células, en particular DCC y/o CTC, como indicador del estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer.

Las DCC son células que se diseminan desde el lugar de un tumor primario antes de la cirugía y se propagan de forma linfática o hematogena. Pueden detectarse mediante marcadores de células epiteliales o marcadores melanocíticos en caso de melanoma, que no se encuentran en la superficie de las células linfáticas o células que se encuentran en la médula ósea. Por ejemplo, EpCAM y/o citoqueratinas son marcadores celulares que pueden usarse como dianas en la detección de DCC (Klein (2009), *Nat Rev Cancer* 9:302-312), en particular en el caso de carcinomas. Los marcadores celulares selectivos pueden expresarse y/o localizarse intracelularmente y/o en la superficie de la célula. Preferentemente, las DCC de melanoma pueden detectarse usando gp100 y/o MCSP (proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma) y/o Melan A (MART-1) y/o CD146 como marcadores celulares selectivos. Las DCC se pueden detectar y aislar, por ejemplo, de aspirados de médula ósea o ganglios linfáticos. Después de disgregar y/o procesar en suspensión de células sueltas, puede determinarse la DCCD mediante inmunocitología. En particular, la suspensión de células sueltas puede teñirse con anticuerpos contra dichos marcadores celulares selectivos tal como EpCAM (Guzvic *et al.* (2014) *Cancer Res.* 74:7383-7394), citoqueratina (Schardt *et al.* (2005) *Cancer Cell* 8:227-239, gp100 o MCSP (Ulmer *et al.* (2014) *PLoS Med.* 11:e1001604. El número de células positivas para el marcador celular selectivo por millón de células (preferentemente células de ganglios linfáticos) que se tiñeron define la densidad de DCC (DCCD).

Las CTC son células que también derivan de un lugar de tumor primario antes de la cirugía, pero que circulan en el sistema sanguíneo. Después de la cirugía del tumor primario, pueden derivar de colonias metastásicas latentes o manifestadas. Pueden detectarse y aislarse utilizando EpCAM como marcador celular selectivo, pero sin limitación a este marcador celular selectivo. Los marcadores de enriquecimiento y detección son similares a los utilizados para la detección en otros órganos mesenquimales (médula ósea, ganglios linfáticos) e incluyen, por ejemplo, EpCAM y citoqueratinas para marcadores epiteliales y los marcadores melanocíticos mencionados en melanoma. Las CTC pueden obtenerse a partir de sangre (por ejemplo, de productos de leucoféresis) (Fischer *et al.* (2013) *PNAS* 110:16580-16585) utilizando métodos bien conocidos en la técnica, en particular el sistema Cell Search® aprobado por la FDA (Veridex LLC), la tecnología DEPArray™ o citometría de flujo, pero el aislamiento de CTC no se limita a estos sistemas (Polzer *et al.* (2014) *EMBO Mol Med.* 6:1371-138) y puede comprender una variedad de dispositivos novedosos tal como CellSieve o Parsortix. También se pueden utilizar dispositivos de captura de CTC *in vivo*. Ejemplos de tales dispositivos son Gilupi, CellCollector (Gorges *et al.* (2015) *ClinCancer Res.* 1416.2015, publicación electrónica previa a impresión), nanopartículas de unión a células cancerosas Galanzha *et al.* (2011) *Cytometry* 79:814-824) o alambres médicos (Saucedo-Zeni *et al.* (2012) *Int J Oncol.* 41:1241-1250), pero sin limitación a estos. Dichos dispositivos o partículas se implantan o infunden en un sujeto/paciente para capturar y enriquecer las CTC en el cuerpo del sujeto/paciente. A continuación, las CTC se pueden recuperar del dispositivo o partículas de captura de CTC *ex vivo* o *in vivo*.

A este respecto, la expresión "evolución somática" como se usa en el presente documento se refiere a la acumulación de alteraciones en las células, en particular células de enfermedades cancerosas, en particular DCC, durante toda la vida y los efectos de esas alteraciones en la aptitud de esas células. La evolución somática de las células cancerosas se debe a alteraciones genéticas/epigenéticas espontáneas o inducidas y la posterior selección natural durante la expansión clonal, que selecciona las células según su aptitud, tasa de proliferación, tasa de apoptosis y similares. Adicionalmente, la terapia contra el cáncer actúa como una forma de selección artificial, destruyendo células cancerosas sensibles, pero olvidando las células resistentes. Con frecuencia, el tumor volverá a crecer a partir de esas células resistentes, el paciente recaerá y la terapia que se había utilizado anteriormente dejará de ser eficaz. Por tanto, la evolución somática es un proceso continuo durante la aparición de enfermedades cancerosas y/o la terapia de una enfermedad cancerosa. A este respecto, existen múltiples niveles de heterogeneidad genética asociados con la evolución somática en las enfermedades cancerosas. En los métodos de la presente invención, la evolución somática se determina en función de las alteraciones somáticas, incluyendo alteraciones epigenéticas y/o alteraciones genéticas. Por lo tanto, basándose en el número y/o naturaleza de las alteraciones somáticas, incluyendo alteraciones epigenéticas y/o alteraciones genéticas, se puede determinar la evolución somática de una célula, en particular una DCC.

La expresión "alteraciones somáticas" como se usa en el presente documento incluye cualquier alteración de ácidos nucleicos, en particular, ADN, comprendido en una célula, en particular una DCC. Alteración significa una desviación de un estado de referencia como, por ejemplo, un estado en un momento dado en una muestra de referencia obtenida de un sujeto, por ejemplo, en una muestra obtenida de un sujeto que comprende células derivadas de otro tejido distinto de la muestra a analizar en los métodos de la presente invención y/o que comprende células madre del sujeto, o un estado generalmente tomado como referencia con respecto a un segmento de ADN particular, por ejemplo, una secuencia de ADN tomada de una base de datos de secuencias o un patrón conocido de alteraciones epigenéticas tal como un patrón de metilación. Por consiguiente, una alteración somática puede detectarse comparando un estado observado con un estado de referencia. Cualquier desviación observada puede clasificarse como alteración somática. En una segunda fase, dicha alteración se puede clasificar como alteración somática real o un error introducido por el método de detección empleado, por ejemplo, método de secuenciación. A este respecto, la presente invención divulga medios y métodos particularmente útiles para la detección de alteraciones somáticas sin errores. Se prefiere utilizar tales métodos en los métodos de la presente invención. Las alteraciones somáticas dentro del significado de la presente invención incluyen alteraciones epigenéticas y/o genéticas. Las alteraciones genéticas incluyen alteraciones a nivel de la secuencia del ADN, es decir, la sucesión de nucleótidos comprendidos en el ADN y alteraciones de la abundancia relativa de segmentos del ADN comprendidos en la muestra a analizar. Por consiguiente, las alteraciones

genéticas dentro del significado de la presente invención pueden incluir, entre otras, variaciones de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés), mutaciones de secuencia, cambios e inestabilidad de microsatélites, pérdida de heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés), alteraciones del número de copias, variaciones cariotípicas que incluyen anomalías estructurales cromosómicas y/o aneuploidía. Las alteraciones epigenéticas incluyen alteraciones químicas del ADN que no están a nivel de la secuencia del ADN y alteraciones de factores externos implicados en la formación de la estructura, procesamiento del ADN y similares. Por consiguiente, las alteraciones epigenéticas dentro del significado de la presente invención pueden incluir, entre otras, metilación, en particular metilación de pares CG, deficiencias de las proteínas de reparación del ADN y/o alteraciones en la arquitectura o estructura de las histonas como la metilación, acetilación, sumoilación, activación o inactivación de marcas de histonas y/o alteraciones en la arquitectura de la cromatina como, por ejemplo, en eu o heterocromatina y similares.

En un aspecto de la invención, las alteraciones somáticas, en particular las alteraciones genéticas, comprenden una o más mutaciones oncoiniadoras y/o una o más mutaciones secundarias. La expresión "mutación oncoiniadora" se refiere a mutaciones que dan una ventaja selectiva a un clon en su microambiente, aumentando su supervivencia o reproducción. Las mutaciones oncoiniadoras tienden a causar expansiones clonales. Por consiguiente, las alteraciones somáticas, en particular las alteraciones genéticas, determinadas en los métodos de la presente invención pueden comprender una o más mutaciones oncoiniadoras. A este respecto, una característica común de la progresión celular, en particular, de DCC es la expansión de un clon con una alteración somática, en particular una alteración genética y/o epigenética. Esto se debe generalmente a que el clon en expansión tiene una ventaja competitiva (ya sea una ventaja reproductiva o de supervivencia) sobre otras células en el tejido correspondiente. Debido a que los clones en expansión con frecuencia tienen más de una alteración somática, en particular alteración genética y/o epigenética, en sus genomas, con frecuencia no está claro cuál de esas alteraciones causa una ventaja reproductiva o de supervivencia y qué alteraciones diferentes son simplemente mutaciones autoestopistas o secundarias en la expansión clonal. Sin embargo, se conocen en la técnica varias mutaciones oncoiniadoras. Por ejemplo, las mutaciones oncoiniadoras pueden ser, entre otras, mutaciones en oncogenes conocidos. Los oncogenes son genes que se sabe que están asociados con la aparición de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. Por tanto, una o más mutaciones oncoiniadoras dentro del significado de la presente invención incluyen, pero sin limitación, mutaciones en oncogenes conocidos. Como ejemplos, los genes que codifican el homólogo del oncogén vírico del neuroblastoma RAS (NRAS) o BRAF son oncogenes conocidos. Otros oncogenes conocidos se indican en bases de datos tal como la base de datos COSMIC de Forbes *et al.* (2014) *Nucleic Acid Res.* 43, D805-811, o en informes de Vogelstein *et al.* (2013) *Science* 339(6127): 1546-58, Akagi *et al.* (2004) *Nucleic Acid Res.* 32, D523-7 o Huret *et al.* (2000) *Nucleic Acid Res.* 28(1):349-51. Estas bases de datos se actualizan constantemente para determinar oncogenes y mutaciones oncoiniadoras conocidas. Por consiguiente, cualquiera de las mutaciones oncoiniadoras descritas en las mismas puede detectarse en los métodos de la presente invención. A este respecto, los métodos utilizados en la presente invención para detectar las alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en oncogenes son adecuados para la detección simultánea de alteraciones somáticas en múltiples oncogenes. Las mutaciones oncoiniadoras particulares que pueden detectarse en los métodos de la presente invención comprenden mutaciones oncoiniadoras en el gen que codifica NRAS que comprende, entre otras, la mutación del exón 3 c181C> A. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa, comprendiendo el método las etapas de detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos; y determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde la evolución somática de la una o más DCC es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del nucleótido en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1, en donde una citosina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 es indicativa de un estadio/tipo sin enfermedad y una adenina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 es indicativa de un estadio/tipo de enfermedad. De manera adicional, una guanina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 o una timina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 es indicativa de un estadio de enfermedad. La presente invención se refiere además a un método para tratar una enfermedad cancerosa, comprendiendo el método las etapas de detectar alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos de un sujeto; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la enfermedad cancerosa determinada en función de las alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde se utiliza el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa para iniciar, continuar o interrumpir la terapia de dicha enfermedad cancerosa, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del nucleótido en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1, en donde se usa una citosina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 para interrumpir la terapia y una adenina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 para iniciar o continuar la terapia de la enfermedad cancerosa. De manera adicional, una guanina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 o una timina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 se usa para iniciar o continuar la terapia de la enfermedad cancerosa. La invención además se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa en un sujeto, en donde el tratamiento se inicia, continúa o interrumpe según el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en donde el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa se determina detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos de un sujeto; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la enfermedad cancerosa determinada en función de las alteraciones somáticas detectadas

en el ADN de la una o más DCC, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del nucleótido en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1, en donde se usa una citosina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 para interrumpir el tratamiento y una adenina en la posición 2986 de la SEQ ID NO: 1 para continuar o iniciar el tratamiento. De manera adicional, una guanina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 o una timina en la posición 2987 de la SEQ ID NO: 1 se usa para continuar o iniciar el tratamiento de la enfermedad cancerosa. La detección de alteraciones somáticas puede comprender la detección de alteraciones genéticas y/o epigenéticas de uno o más oncogenes.

Como se ha expuesto anteriormente, la detección de alteraciones somáticas, incluyendo alteraciones genéticas y/o epigenéticas, puede comprender la detección de alteraciones somáticas en oncogenes conocidos. Como se ha descrito anteriormente para NRAS, también se pueden detectar mutaciones oncoiniciadoras conocidas en BRAF, otro oncogén conocido que codifica una proteína implicada en dirigir el crecimiento celular. De este modo, se describen en la técnica varias alteraciones genéticas, en particular mutaciones (oncoiniciadoras), que provocan una forma constitutivamente activa de BRAF, que está asociada con la aparición de cáncer. En vista de su papel en la enfermedad, se han descrito varios inhibidores de BRAF dirigidos a la forma natural y mutada; véase, por ejemplo, Wan *et al.* (2004) Cell 116 (6): 855-67; Tsai *et al.* (2008) PNAS 105 (8): 3041-6; y Bollag *et al.* (2010) Nature 467 (7315) : 596-9. Por ejemplo, sorafenib es un fármaco inhibidor de la cinasa molecular pequeño aprobado para el tratamiento de cáncer primario de riñón (carcinoma de células renales avanzado), cáncer de hígado primario avanzado (carcinoma hepatocelular) y carcinoma de tiroides avanzado resistente a yodo radiactivo. Sorafenib inhibe, entre otros, BRAF de tipo silvestre y mutante. Otro inhibidor de BRAF ilustrativo es vemurafenib, que es un inhibidor selectivo de la proteína de BRAF mutado V600E responsable de una forma agresiva de melanoma. También se ha demostrado que es un inhibidor eficaz de la proteína de BRAF mutado V600K. En pacientes con melanoma que tienen BRAF de tipo silvestre, vemurafenib promueve el crecimiento tumoral; véase Hatzivassiliou *et al.* (2010) Nature 464 (7287): 431-5 o Halaban *et al.* (2010) Pigment Cell Melanoma Res. 23(2): 190-200. Sin embargo, el diagnóstico clásico de melanoma no comprende la determinación del estado de mutaciones de los pacientes con respecto al oncogén BRAF. Asimismo, tal y como los presentes inventores han descubierto sorprendentemente, el nuevo modelo descrito en el presente documento de evolución paralela de células en el tumor primario y la una o más DCC indica que la detección del estado de mutaciones en el tumor primario es insuficiente para la determinación de la terapia más adecuada para pacientes con melanoma. Por consiguiente, los métodos más precisos de estadificación/tipificación del cáncer proporcionados en el presente documento pueden comprender una etapa de detección del estado de mutaciones del oncogén BRAF. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa, comprendiendo el método las etapas de detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos; y determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde la evolución somática de la una o más DCC es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del triplete de nucleótidos en las posiciones 171428 a 171430 de la SEQ ID NO: 2, en donde un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, tirosina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 es indicativo de un estadio/tipo sin enfermedad y un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 es indicativo de un estadio/tipo de enfermedad. De manera adicional, un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 y un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, guanina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 es indicativo de un estadio/tipo de enfermedad. La presente invención se refiere además a un método para tratar una enfermedad cancerosa, comprendiendo el método las etapas de detectar alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la enfermedad cancerosa determinada en función de las alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde se utiliza el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa para iniciar, continuar o interrumpir la terapia de dicha enfermedad cancerosa, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del triplete de nucleótidos en las posiciones 171428 a 171430 de la SEQ ID NO: 2, en donde un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, tirosina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para interrumpir el tratamiento y un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para continuar o iniciar el tratamiento. De manera adicional, un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 y un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, guanina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para iniciar o continuar el tratamiento. Se prefiere que el tratamiento comprenda el uso de un inhibidor de BRAF. Por consiguiente, el tratamiento comprende preferentemente el uso de sorafenib o vemurafenib. Asimismo, se prefiere que la enfermedad cancerosa sea melanoma. La invención además se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa en un sujeto, en donde el tratamiento se inicia, continúa o interrumpe según el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en donde el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa se determina detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos de un sujeto; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la enfermedad cancerosa determinada

en función de las alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del triplete de nucleótidos en las posiciones 171428 a 171430 de la SEQ ID NO: 2, en donde un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, tirosina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para interrumpir el tratamiento y un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para continuar o iniciar el tratamiento. De manera adicional, un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 y un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, guanina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para iniciar o continuar el tratamiento. Se prefiere que la composición farmacéutica comprenda un inhibidor de BRAF. Por consiguiente, se prefiere que la composición farmacéutica comprenda sorafenib o vemurafenib. Asimismo, se prefiere que la enfermedad cancerosa sea cáncer de hígado, cáncer de riñón o melanoma. Se prefiere más que la enfermedad cancerosa sea melanoma. Por consiguiente, la presente invención se refiere a, entre otras, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de BRAF, preferentemente sorafenib o vemurafenib, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa en un sujeto, en donde el tratamiento se inicia, continúa o interrumpe según el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en donde el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa se determina detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de una muestra de tejido, en particular uno o más ganglios linfáticos de un sujeto; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la enfermedad cancerosa determinada en función de las alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde la detección de alteraciones somáticas comprende la detección del triplete de nucleótidos en las posiciones 171428 a 171430 de la SEQ ID NO: 2, en donde un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, tirosina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para interrumpir el tratamiento y un triplete de nucleótidos guanina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para continuar o iniciar el tratamiento. De manera adicional, un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, adenina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 y un triplete de nucleótidos adenina en la posición 171428, guanina en la posición 171429 y guanina en la posición 171430 de la SEQ ID NO: 2 se usa para iniciar o continuar el tratamiento. La enfermedad cancerosa es preferentemente cáncer de hígado, cáncer de riñón o melanoma. Se prefiere más que la enfermedad cancerosa sea melanoma.

De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona medios y métodos para tratar una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. Por consiguiente, la presente invención, entre otras cosas, se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, que comprende obtener y analizar una muestra de un paciente que se sospecha que tiene o que tiene una enfermedad cancerosa, en particular cáncer; en donde el análisis comprende la secuenciación del ADN de la una o más DCC comprendidas en la muestra; la detección de la presencia o ausencia de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en el ADN, en donde la presencia de alteraciones somáticas indica que debe administrarse al paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica. La invención además se refiere a un método para diagnosticar una enfermedad cancerosa, que comprende obtener y analizar una muestra de un paciente que se sospecha que tiene una enfermedad cancerosa, en particular cáncer; en donde el análisis comprende la secuenciación del ADN de la una o más DCC comprendidas en la muestra; la detección de la presencia o ausencia de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, en el ADN, en donde la presencia de alteraciones somáticas indica que un paciente tiene, o es probable que tenga, una enfermedad cancerosa y la ausencia de alteraciones somáticas indica que el paciente no tiene, o no es probable que tenga, una enfermedad cancerosa.

Las alteraciones somáticas, en particular las alteraciones genéticas, determinadas en los métodos de la presente invención también pueden comprender una o más mutaciones secundarias. Una mutación secundaria es una mutación que generalmente no tiene o tiene un efecto pequeño sobre la aptitud de un clon, pero puede estar asociada con una expansión clonal porque se produce en el mismo genoma con una mutación oncoiniciadora. A este respecto, es importante reconocer que una mutación secundaria puede tener poco o ningún efecto sobre la aptitud de una célula dentro de un tejido en particular, mientras que la misma mutación puede tener un efecto drástico sobre la aptitud de una célula dentro de otro tejido. Sin embargo, dentro del significado de la presente invención, las mutaciones secundarias pueden ser aquellas mutaciones que se sabe que tienen una mayor probabilidad de encontrarse en un genoma donde se produjo o es probable que se produzca en el futuro una mutación oncoiniciadora.

Las alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas o epigenéticas, determinadas en los métodos de la presente invención también pueden comprender una o más alteraciones en el número de copias. Las alteraciones en el número de copias son alteraciones del ADN de un genoma que dan como resultado que la célula tenga una variación anómala o, para determinados genes, una variación normal en el número de copias de una o más secciones del ADN. Una alteración en el número de copias puede corresponder a partes del genoma que se han eliminado (menos del número normal) o multiplicado (más del número normal).

Cada alteración puede corresponder a la eliminación o ganancia, en particular la duplicación, de una región genómica, que puede variar de aproximadamente una kilobase (1.000 bases nucleotídicas) a varias megabases (1.000.000 de bases nucleotídicas) de tamaño. Las alteraciones en el número de copias se han asociado con susceptibilidad o resistencia a enfermedades. Por ejemplo, el número de copias de genes puede estar elevado en células asociadas

con cáncer, por ejemplo, en DCC. Por consiguiente, las alteraciones en el número de copias también se pueden determinar en los métodos de la presente invención para determinar la evolución somática de una célula, en particular de una DCC. Después, la evolución somática puede usarse para determinar el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. Las alteraciones particulares en el número de copias determinadas en los métodos de la presente invención comprenden la pérdida del cromosoma 9p11-13, pérdida del cromosoma 9p21-24 y/o ganancia del cromosoma 7q21. Por consiguiente, la presente invención se refiere a los métodos o composiciones farmacéuticas de la invención, en donde las alteraciones somáticas del ADN comprenden al menos una de las alteraciones seleccionadas de una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24 y una ganancia del cromosoma 7q21.

Además, o alternativamente a la naturaleza/tipo de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, detectadas en los métodos de la presente invención, el número de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, también se puede determinar para determinar la evolución somática de una célula, en particular una DCC. A este respecto, en general, se puede suponer que cuanto mayor es el número de alteraciones somáticas acumuladas, más avanzada es la evolución somática de las células, en particular las DCC. Si bien hay mutaciones oncoiniciadoras, como se ha descrito anteriormente, cuya presencia es indicativa de un estadio/tipo avanzado de la enfermedad cancerosa, en particular el cáncer, el número total de alteraciones somáticas acumuladas también puede alcanzar un valor umbral, que es indicativo de un estadio avanzado de la enfermedad cancerosa, en particular el cáncer; véase, por ejemplo, Shain *et al.* (2015) *N Engl J Med* 373; 20:1926.

La precisión de los métodos de la presente invención puede aumentarse además mediante el uso de parámetros adicionales para determinar la evolución somática general de una población celular, en particular DCC comprendidas en un ganglio linfático de un sujeto o derivadas de otro tejido invadido (temprano) por células cancerosas, por ejemplo, médula ósea o cerebro. A este respecto, sorprendentemente se observó que, a una densidad celular específica, las células, en particular DCC, forman contactos célula-célula que dan lugar a que las DCC se organicen en pequeños nidos de células en lugar de células aisladas. Asimismo, sorprendentemente se observó que, en los experimentos de xenotrasplante, solamente ratones trasplantados con células, en particular DCC, derivadas de ganglios linfáticos de pacientes en los que dichas células, en particular DCC, estaban presentes a una densidad celular por encima de un valor umbral específico daban lugar a un tumor en ratones trasplantados; véase la figura 5C. A partir de estos experimentos, se dedujo que el número total de células de DCC observadas en la muestra de tejido correspondiente, por ejemplo, una muestra derivada de una muestra de ganglio linfático o de médula ósea, puede servir como parámetro adicional para aumentar aún más la precisión de los métodos de la presente invención. Basándose en estos experimentos, el valor umbral es indicativo de una alta probabilidad de que las células hayan acumulado mutaciones oncoiniciadoras importantes en su genoma, de modo que se determina que un estadio/tipo avanzado de la enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, está en el intervalo de aproximadamente 50 o más, preferentemente 60, 70, 80, 90 o más, lo más preferentemente 100 células por millón de células en la muestra de tejido correspondiente. Por consiguiente, una DCCD entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100, preferentemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 100, preferentemente entre aproximadamente 70 y aproximadamente 100, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100 y lo más preferentemente entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 es indicativa de un estadio/tipo avanzado de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. De acuerdo con lo anterior, basándose en el número de células observadas en la muestra de tejido obtenida de un paciente, la densidad celular se puede calcular con respecto al número total de células en la muestra obtenida o con respecto a otra población celular observada en la muestra obtenida. A este respecto, se prefiere que la población de células DCC comprendida en la muestra de tejido obtenida de un paciente se detecte utilizando un marcador, por ejemplo, EpCAM y/o citoqueratinas. La población de células DCC comprendida en una muestra de tejido de melanoma obtenida de un paciente se detecta preferentemente usando gp100 como marcador. Sin embargo, también se pueden utilizar marcadores de DCC alternativos, que pueden causar valores umbral alternativos correspondientes a un estadio/tipo avanzado de la enfermedad cancerosa, como apreciará la persona experta en la materia. Por consiguiente, debe reconocerse que la DCCD determinada en una muestra de tejido, en particular una muestra de ganglio linfático o una muestra de médula ósea obtenida de un paciente, que se utiliza como indicador del estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, puede variar según el método utilizado para determinar la densidad celular. A este respecto, se prefiere que gp100 se utilice como marcador para determinar el número de DCC comprendidas en la muestra obtenida, en donde las DCC son gp100 positivas. Por consiguiente, se prefiere que los métodos de la presente invención, además de la determinación de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, comprendidas en una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un paciente, comprendan una etapa de determinar la DCCD en el ganglio linfático utilizado para obtener las DCC, en particular, el ganglio linfático obtenido de un paciente.

Cuando el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa se determina en función de la evolución somática de las CTC, los métodos de la presente invención pueden comprender además una etapa de determinación de la CTCD con para mejorar la precisión. Por consiguiente, se prefiere que, además de la determinación de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, comprendidas en una o más CTC de un paciente, en particular extraídas de muestras de sangre o dispositivos de captura de CTC *in vivo*, comprendan una etapa para determinar la densidad de CTC (CTCD). A este respecto, la CTCD es el número de CTC por millón de células en la muestra de sangre obtenida de un paciente, o en el caso de un dispositivo de captura *in vivo* mediante algún parámetro que relaciona el número de CTC con el volumen de sangre filtrada (volumen de sangre o tiempo de filtrado como sustituto).

A un valor umbral específico que puede determinarse en función del método de detección de CTC utilizado, por ejemplo, que comprende el uso de MCSP o EpCAM como marcador, pero sin limitación a estos, se puede determinar un estadio/tipo avanzado de la enfermedad cancerosa.

5 En los métodos de la presente invención, la una o más células, en particular, la una o más DCC se obtienen preferentemente de uno o más ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos son órganos de forma ovalada del sistema linfático, distribuidos ampliamente por todo el cuerpo, incluidas las axilas y el estómago, y unidos por vasos linfáticos. Los ganglios linfáticos son los principales lugares de linfocitos B, T y otras células inmunitarias. Los ganglios linfáticos son importantes para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario, actuando como filtros para partículas  
10 extrañas y células cancerosas. Se sabe que los ganglios linfáticos tienen importancia clínica. Se inflaman o agrandan en diversas infecciones y enfermedades, que varían desde infecciones de garganta hasta cáncer. Además, se prefiere que el uno o más ganglios linfáticos sean ganglios linfáticos regionales, en donde un ganglio linfático regional es un ganglio linfático cercano a un lugar que se encuentra en estado de aparición de una enfermedad, en particular, un lugar susceptible de presentar una enfermedad cancerosa, en particular cáncer o un lugar que ha presentado una  
15 enfermedad cancerosa, en particular, cáncer. En particular, en el contexto del cáncer, el ganglio linfático regional es un ganglio linfático anatómicamente cercano al lugar con cáncer, por ejemplo, un tumor. Es más preferido que el uno o más ganglios linfáticos utilizados en los métodos de la invención sean (a) ganglios linfáticos de drenaje. Los ganglios linfáticos de drenaje son ganglios linfáticos a los que migran las células. Con frecuencia, el uno o más ganglios linfáticos de drenaje de un lugar con enfermedad o un lugar susceptible de padecer una enfermedad son los primeros  
20 ganglios linfáticos invadidos por células que migran desde dicho lugar. Dicho o dichos ganglios linfáticos también se denominan ganglios linfáticos centinela, es decir, el hipotético primer ganglio linfático o grupo de ganglios que drenan una enfermedad cancerosa, en particular un cáncer. En caso de diseminación cancerosa establecida, los ganglios linfáticos centinela son los órganos diana a los que se llega principalmente mediante metástasis de células cancerosas desde el tumor. Por tanto, los ganglios linfáticos centinela pueden carecer por completo de cáncer porque se  
25 detectaron antes de la diseminación. Por consiguiente, lo más preferido es que las DCC utilizadas en los métodos de la presente invención deriven de uno o más ganglios linfáticos centinela para determinar si un sujeto es susceptible de padecer una enfermedad cancerosa, en particular cáncer, o determinar el estadio/tipo de una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer.

30 El experto en la materia conoce bien los métodos para obtener el uno o más ganglios linfáticos de un sujeto, en particular un sujeto humano. Como se usa en el presente documento, la expresión "muestra obtenida de uno o más ganglios linfáticos" se refiere a una muestra de células, tejido o líquido que se extrae de un sujeto para determinar si la muestra contiene tejido canceroso, en particular DCC y/o para determinar la evolución somática de dichas células. En algunas realizaciones, dicha muestra se obtiene porque se sospecha que un sujeto tiene cáncer debido a un  
35 diagnóstico temprano y/o una predisposición. Después, la muestra también puede examinarse para determinar la presencia o ausencia de cáncer, células madre cancerosas y/o la expresión de distintivos genéticos de células madre cancerosas usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las muestras de ganglios linfáticos utilizadas en los métodos de la presente invención pueden obtenerse mediante biopsia de ganglios linfáticos, por ejemplo, biopsia con aguja o biopsia abierta como se describe en la técnica; véase, por ejemplo, Chang KL *et al.* (2009) *Modern Surgical Pathology*. 2ª ed. Filadelfia, PA: Saunders Elsevier; 2009: capítulo 41.

40 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluyendo, pero sin limitación, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia a un sujeto humano. Por consiguiente, se prefiere que la una o más DCC se obtengan de un  
45 sujeto humano, más preferentemente un paciente humano, en donde se puede sospechar que el sujeto/paciente tiene cáncer o puede ser susceptible a una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "sujeto sospechoso de tener cáncer" o "paciente susceptible a una enfermedad cancerosa" se refiere a un sujeto/paciente que presenta uno o más síntomas indicativos de un cáncer (por ejemplo, un bulto o masa notable) o que está siendo examinado para detectar un cáncer (por ejemplo, durante un examen físico de rutina). Un sujeto sospechoso de tener cáncer o un paciente susceptible a una enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, también puede tener uno o más factores de riesgo. Un "sujeto sospechoso de tener  
55 cáncer" o "paciente susceptible a una enfermedad cancerosa" incluye a un individuo que ha recibido un diagnóstico inicial, pero para el que se desconoce el estadio del cáncer. La expresión incluye además a las personas que alguna vez tuvieron cáncer (p. ej., un individuo en remisión). La expresión también se refiere a un sujeto con uno o más factores de riesgo de padecer un cáncer específico. Los factores de riesgo incluyen, pero sin limitación, género, edad, predisposición genética, exposición ambiental, incidentes previos de cáncer, enfermedades preexistentes no cancerosas y estilo de vida.

60 Los métodos de la presente invención son para estadificar y/o tipificar y/o predecir el resultado y/o tratar una enfermedad cancerosa, en particular cáncer en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma. Generalmente, la diseminación se refiere al proceso de migración por migración activa o transporte pasivo por fluidos corporales desde un lugar de enfermedad primario a un lugar secundario, por ejemplo, un ganglio linfático o médula ósea o sangre. Por  
65 consiguiente, los métodos de la presente invención son para la estadificación/tipificación de una enfermedad cancerosa, en particular una enfermedad cancerosa que implica la diseminación de células, preferentemente que

implica diseminación linfática en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma. Por tanto, los métodos de la presente invención son preferentemente para la estadificación y/o tipificación y/o predicción del resultado y/o tratamiento de cáncer sólido y en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma. Como se usa en el presente documento, un "cáncer sólido" se refiere a una o más células que están creciendo o han crecido de manera

5 descontrolada para formar tejido canceroso. Como se usa en el presente documento, la expresión "cáncer sólido" incluye, pero sin limitación, "carcinomas", "adenocarcinomas". Los "carcinomas" son cánceres de células epiteliales (revestimiento). "Adenocarcinoma" se refiere a carcinoma derivado de células de origen glandular. Los términos "cáncer" y "tumor" se usan indistintamente en toda la memoria descriptiva objeto.

10 Los cánceres sólidos pueden surgir en casi cualquier tejido del cuerpo y los métodos de la presente invención pueden usarse para estadificar y/o tipificar y/o predecir el resultado y/o tratar cualquiera de estos cánceres. Ejemplos de "cánceres sólidos" que pueden estadificarse y/o tipificarse y/o cuyo resultado puede predecirse y/o que pueden tratarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen neoma acústico, carcinoma adenoquístico, cáncer adrenocortical, sarcoma alveolar de las partes blandas, cáncer anal, angiosarcoma, carcinoma de células basales (bcc), cáncer de

15 vejiga, cánceres óseos, cáncer de intestino, glioma del tronco encefálico, cáncer de mama, cánceres del SNC, cánceres carcinoides, cáncer de cuello de útero, cánceres cerebrales infantiles, sarcoma de tejidos blandos infantil, condrosarcoma, coriocarcinoma, cánceres colorrectales, dermatofibrosarcoma protuberans, cáncer desmoplásico de células redondas pequeñas, carcinoma ductal, cánceres endocrinos, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer extrahepático de las vías biliares, cáncer ocular, melanoma ocular, retinoblastoma,

20 cáncer de las trompas de Falopio, fibrosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cánceres gastrointestinales, cáncer carcinoide gastrointestinal, cánceres urogenitales, cánceres de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cánceres ginecológicos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer de mama hereditario, virus del papiloma humano, cáncer de la hipofaringe, melanoma intraocular, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, leiomiomasarcoma, cáncer de labios, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer

25 de mama masculino, cáncer rabdoide maligno de riñón, meduloblastoma, melanoma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico, cáncer de boca, neoplasia endocrina múltiple, cáncer nasal, cáncer nasofaríngeo, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibromatosis, cáncer de piel no melanomatoso, cáncer de pulmón no microcítico (nsccl, por sus siglas en inglés), cánceres oculares, cáncer de esófago, cáncer de la cavidad bucal, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de glándula parótida,

30 cáncer de pene, cánceres neuroectodérmicos periféricos, cáncer de la hipófisis, cáncer de próstata, cánceres raros y trastornos asociados, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico (scl, por sus siglas en inglés), cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cánceres de médula espinal, carcinoma de células escamosas (scc, por sus siglas en inglés), cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, cáncer

35 de células transicionales (vejiga), cáncer de células transicionales (pelvis renal/uréter), cáncer trofoblástico, cáncer de uretra, cáncer del sistema urinario, uroplaquinas, sarcoma de útero, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva y cáncer de Wilms. Se prefiere que el cáncer a estadificar y/o tipificar y/o cuyo resultado se pueda predecir y/o que se pueda tratar sea melanoma. Por consiguiente, en una realización preferida, la presente invención se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de melanoma, comprendiendo dicho método las etapas de detectar

40 alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos; y determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde la evolución somática de la una o más DCC es indicativa del estadio/tipo de melanoma. En una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar melanoma, comprendiendo dicho método las etapas de detectar alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas del uno o más ganglios

45 linfáticos de un paciente; determinar la evolución somática de la una o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de melanoma de dicho paciente en función de la evolución somática del melanoma determinada en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC, en donde se utiliza el estadio/tipo de melanoma para iniciar, continuar o interrumpir la terapia del melanoma. De manera adicional, la presente invención se refiere a una

50 intervención terapéutica, preferentemente una composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de melanoma en un paciente, en donde el tratamiento se inicia, continúa o interrumpe en función del estadio/tipo de melanoma, en donde dicho estadio/tipo de melanoma se determina detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo (preferentemente de uno o más ganglios linfáticos, más preferentemente de un ganglio linfático centinela) de dicho paciente; determinar la evolución somática de la una

55 o más DCC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más DCC; y determinar el estadio/tipo de melanoma de dicho paciente en función de la evolución somática del melanoma determinada mediante la detección de alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo de dicho paciente.

60 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un método para la estadificación y/o tipificación de melanoma, comprendiendo dicho método las etapas de detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más CTC obtenidas de la sangre; y determinar la evolución somática de la una o más CTC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más CTC, en donde la evolución somática de la una o más CTC es indicativa del estadio/tipo de melanoma. Como se describe anteriormente en el presente documento, para

65 obtener las CTC de sangre, se pueden utilizar dispositivos de captura de CTC *in vivo*. En una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar melanoma, comprendiendo dicho método las etapas de detectar



alteraciones somáticas en el ADN de una o más CTC obtenidas de la sangre de un paciente; determinar la evolución somática de la una o más CTC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más CTC; y determinar el estadio/tipo de melanoma de dicho paciente en función de la evolución somática del melanoma determinada en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más CTC, en donde se utiliza el estadio/tipo de melanoma para iniciar, continuar o interrumpir la terapia del melanoma. De manera adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de melanoma en un paciente, en donde el tratamiento se inicia, continúa o interrumpe en función del estadio/tipo de melanoma, en donde dicho estadio/tipo de melanoma se determina detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más CTC obtenidas de la sangre de dicho paciente; determinar la evolución somática de la una o más CTC en función de la una o más alteraciones somáticas detectadas en el ADN de la una o más CTC; y determinar el estadio/tipo de melanoma de dicho paciente en función de la evolución somática del melanoma determinada mediante la detección de alteraciones somáticas en el ADN de una o más CTC obtenidas de la sangre de dicho paciente.

Los métodos de la presente invención comprenden una etapa de detección de alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC o CTC, respectivamente, obtenidas de una muestra de tejido, en particular, una muestra de ganglio linfático o una muestra de médula ósea o sangre. A este respecto, el experto en la materia conoce bien los métodos adecuados para detectar alteraciones somáticas del ADN. Como se explica de manera adicional anteriormente, las alteraciones somáticas pueden comprender alteraciones epigenéticas y/o genéticas.

Con respecto a las alteraciones epigenéticas, el experto en la materia conoce bien los métodos capaces de detectar alteraciones epigenéticas con respecto a una muestra de referencia o con respecto a un patrón de referencia conocido en la técnica. Como se ha explicado anteriormente, las alteraciones epigenéticas que se detectarán en el ADN de una o más DCC pueden incluir metilación, en particular metilación de CpG, deficiencias de las proteínas de reparación del ADN y/o alteraciones en la arquitectura o estructura de las histonas como la metilación, acetilación, sumoilación, activación o inactivación de marcas de histonas y/o alteraciones en la arquitectura de la cromatina como, por ejemplo, en eu o heterocromatina y similares. Por consiguiente, en los métodos de la presente invención puede incluirse una etapa de análisis de metilación del ADN. Se sabe que los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel importante durante el desarrollo normal, envejecimiento y una variedad de patologías. La hipermetilación de islas CpG ubicadas en las regiones promotoras de genes supresores de tumores está firmemente establecida como un mecanismo frecuente de inactivación genética en cánceres (Hansen *et al.* 2011. Nat. Genet. 43, 768-775). La metilación del carbono 5' de la citosina es una forma de modificación epigenética que no afecta a la secuencia primaria del ADN, pero que afecta a interacciones secundarias que desempeñan un papel crítico en la regulación de la expresión génica. La metilación anómala del ADN puede suprimir la transcripción y, posteriormente, la expresión génica. El análisis de metilación como en los métodos de la presente invención puede comprender la modificación selectiva del ADN diana. Dicha modificación puede comprender la adición de enzimas de restricción dependientes de metilación (MDRE, por sus siglas en inglés) o enzimas de restricción sensibles a metilación (MSRE, por sus siglas en inglés), preferentemente MDRE. La modificación selectiva del ADN diana también puede comprender la adición de un agente químico que sea capaz de diferenciar selectivamente entre nucleótidos metilados o no metilados. En particular, el análisis de metilación tal como se emplea en los métodos de la presente invención puede ser capaz de identificar de manera selectiva citosinas metiladas que posteriormente pueden leerse utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO 2015/118077 o WO 2000/017390. Por ejemplo, se sabe que el tratamiento con bisulfito convierte las citosinas (C) no metiladas en uracilo (U) mientras que las citosinas metiladas no se convierten (Frommer *et al.* 1992. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 1827-1831). La secuenciación de ADN posterior al tratamiento con bisulfito puede usarse para identificar nucleótidos metilados, en particular citosinas. El tratamiento con MDRE da lugar a una restricción dependiente de metilación de los fragmentos de ADN, mientras que el tratamiento con MSRE da lugar a una inhibición de la restricción dependiente de metilación. La secuenciación de ADN posterior a la restricción con MDRE/MSRE además de la restricción con MseI puede usarse para identificar nucleótidos metilados, en particular citosinas.

De forma adicional o como alternativa, se puede utilizar una de las técnicas más utilizadas para la detección de alteraciones epigenéticas en el ADN organizado en cromatina, es decir, inmunoprecipitación de cromatina (ChIP, por sus siglas en inglés) y técnicas relacionadas tales como ChIP-chip, ChIP-PET, ChIP-Seq, MeDIP, DamID o similares; véase Minard *et al.* (2009) Genesis 47(8), páginas 559-72 y referencias citadas en el mismo. Por ejemplo, la metilación del ADN puede detectarse en todo el genoma utilizando MeDIP, MeDIP-chip o MeDIP-seq. Los protocolos ilustrativos comprenden las etapas de someter el ADN purificado a ultrasonidos para cortarlo en fragmentos aleatorios. Los fragmentos resultantes pueden variar de 300 a 1000 pares de bases (pb) de longitud, preferentemente entre 400 y 600 pb. A continuación, los fragmentos de ADN se desnaturalizan para producir ADN monocatenario. Después de la desnaturalización, el ADN se incuba con anticuerpos de 5-metilcitosina (5-mC) disponibles en la técnica. Después se aplica la técnica clásica de inmunoprecipitación: se utilizan perlas magnéticas conjugadas con anti-IgG de ratón para unir los anticuerpos anti-5mC y el ADN no unido se elimina en el sobrenadante. Para purificar el ADN, se añade proteinasa K para digerir los anticuerpos y liberar el ADN, que se pueden recoger y preparar para la detección de ADN. La detección de ADN posterior se realiza utilizando métodos descritos a continuación para la detección de alteraciones genéticas. Otros protocolos experimentales están descritos por Weber M, Davies JJ, Wittig D, *et al.* (August 2005) Nat. Genet. 37 (8): 853-62; Pomraning KR, Smith KM, Freitag M (Marzo de 2009) Methods 47 (3): 142-50; Wilson IM, *et al.* (2005) Cell Cycle 5 (2): 155-8; y Zhang X, Yazaki J, Sundaresan A, *et al.* (Septiembre de 2006) Cell 126 (6): 1189-201. Para un protocolo ilustrativo de chip MeDIP, se aplican las siguientes etapas: Una fracción del ADN de entrada

obtenido después de la etapa de ultrasonidos anterior se marca con cianina-5 (Cy5; rojo) desoxicitosina trifosfato mientras que el ADN metilado, enriquecido después de la etapa de inmunoprecipitación, se marca con cianina-3 (Cy3; verde). Las muestras de ADN marcadas se hibridan conjuntamente en una micromatriz genómica de alta densidad de 2 canales, para investigar la presencia y las cantidades relativas. El fin de esta comparación es identificar secuencias que muestran diferencias significativas en los niveles de hibridación, confirmando de este modo que se enriquece la secuencia de interés, es decir, se metila. Se requieren etapas patrón adicionales en el procesamiento de la señal para corregir problemas de hibridación tales como ruido, como es el caso de la mayoría de las tecnologías de matrices. De forma adicional o como alternativa, se puede aplicar el enfoque MeDIP-seq, es decir, el acoplamiento de MeDIP con las tecnologías de secuenciación de lectura corta de nueva generación, tal como secuenciación 454 o Illumina. La secuenciación de alto rendimiento de los fragmentos de ADN metilado produce una gran cantidad de lecturas cortas (36-50 pb o 400 pb, dependiendo de la tecnología). Las lecturas cortas se alinean con un genoma de referencia utilizando un software de alineación tal como Mapping and Assembly with Quality (Maq) que utiliza un enfoque bayesiano, junto con cualidades de base y mapeo para modelar las probabilidades de error para las alineaciones. Las lecturas pueden extenderse después para representar los fragmentos de ~ 400 a 700 pb de la etapa de ultrasonidos. La cobertura de estas lecturas extendidas se puede utilizar para estimar el nivel de metilación de la región. También se puede utilizar un navegador de genoma tal como ENSEMBL para visualizar los datos. La validación del enfoque para evaluar la calidad y precisión de los datos se puede realizar utilizando, entre otros, PCR cuantitativa. Esto se realiza comparando una secuencia de la muestra de MeDIP con una secuencia de control sin metilar. A continuación, las muestras se ejecutan en un gel y se comparan las intensidades de las bandas. La intensidad relativa sirve como guía para encontrar el enriquecimiento.

Las técnicas de ChIP también se pueden utilizar para detectar otras alteraciones epigenéticas, tales como modificaciones de histonas o modificaciones relacionadas con otras proteínas unidas al ADN. Tales técnicas son conocidas en la técnica y se describen ampliamente en varios libros de referencia convencionales, tales como "Chromatin Immunoprecipitation Assays - Methods and Protocols" de Philippe Collas, Humana Press (2009). Sin embargo, el experto en la materia es consciente de que también se pueden aplicar otras técnicas para detectar alteraciones epigenéticas del ADN. Por consiguiente, en los métodos de la presente invención, se puede aplicar cualquier técnica adecuada para detectar tales modificaciones, en particular alteraciones epigenéticas.

Sin embargo, en el contexto de la presente invención, se prefiere utilizar métodos de detección de alteraciones epigenéticas que sean compatibles con métodos de detección de alteraciones genéticas, en particular que permitan la detección simultánea de alteraciones genéticas y epigenéticas. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2015/118077 o WO 2000/017390. Sin embargo, los expertos en la materia conocen métodos alternativos que se basan en la información de secuencia de ADN para detectar alteraciones epigenéticas. Por ejemplo, las técnicas de secuenciación de nueva generación comercializadas por Illumina® son conocidas por el experto en la materia y son adecuadas para detectar alteraciones epigenéticas tales como metilación, en particular combinadas con otras técnicas tal como la secuenciación de nueva generación, en particular secuenciación de metilación; y/o para detectar interacciones proteína-ADN, técnicas tales como la inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y/o ChIP combinada con secuenciación de nueva generación, en particular, ChIP-Seq (por ejemplo, utilizando protocolos disponibles para las máquinas de secuenciación Illumina®).

Un ejemplo preferido de un método adecuado para la detección aislada y/o simultánea de alteraciones epigenéticas y/o genéticas es un método que comprende las etapas de proporcionar una muestra que comprende ADN, en particular, una muestra derivada de uno o más ganglios linfáticos o una muestra de médula ósea que comprende una o más DCC o CTC; añadir un agente a dicho ADN que reconozca selectivamente ácidos nucleicos modificados epigenéticamente, en particular ácidos nucleicos metilados, por ejemplo, bisulfito; digerir el ADN con una endonucleasa de restricción en condiciones adecuadas para obtener fragmentos de ADN de longitud similar, en donde dicha endonucleasa de restricción es capaz de proporcionar salientes 5', en donde el nucleótido terminal del saliente está fosforilado o, en donde dicha endonucleasa de restricción es capaz de proporcionar salientes 3', en donde el nucleótido terminal del saliente se hidroxila en dichos fragmentos de ADN; hibridar un primer oligonucleótido con dichos fragmentos de ADN, en donde una primera secuencia de dicho primer oligonucleótido es complementaria al saliente 5' o 3', respectivamente, de dicho fragmento de ADN, y una segunda secuencia de dicho primer oligonucleótido es complementaria a una primera secuencia de un segundo oligonucleótido, en donde dicho segundo oligonucleótido comprende una segunda y una tercera secuencia, en donde dicha segunda secuencia de dicho segundo oligonucleótido comprende una secuencia aleatorizada; unir dicho segundo oligonucleótido a dicho fragmento de ADN; rellenar los salientes generados; amplificar dichos fragmentos de ADN usando un tercer oligonucleótido que comprende una secuencia que se une a dicha tercera secuencia de dicho segundo oligonucleótido; secuenciar dichos fragmentos de ADN amplificados; e identificar restos de ácidos nucleicos metilados, en donde cuando se usa bisulfito como agente que reconoce selectivamente ácidos nucleicos modificados epigenéticamente, una citosina (C) corresponde a un resto metilado en dicha muestra de ADN y un uracilo (U) corresponde a un resto no metilado en dicha muestra de ADN. El experto en la materia conoce agentes alternativos para detectar otras modificaciones epigenéticas diferentes a la metilación, es decir, agentes que reconocen específicamente ácidos nucleicos modificados epigenéticamente. La información de secuencia obtenida en la última etapa del método descrito anteriormente puede usarse para detectar simultáneamente alteraciones genéticas. La información de secuencia obtenida puede, por ejemplo, utilizarse en métodos para el análisis de secuencias de ADN como la secuenciación del genoma completo, secuenciación del exoma completo, secuenciación del reguloma completo, análisis de metilación basado en

secuenciación, detección de puntos de rotura basada en secuenciación, secuenciación de ChIP, o secuenciación dirigida y variaciones de las mismas.

Como se ha explicado anteriormente, los métodos de la presente invención comprenden una etapa de detección de alteraciones somáticas del ADN de una o más DCC o CTC, respectivamente, obtenidas de una muestra de tejido o fluido corporal, en particular, una muestra de ganglio linfático o una muestra de médula ósea o líquido cefalorraquídeo (en el caso de DCC), o sangre (en el caso de CTC), respectivamente. A este respecto, el experto en la materia conoce bien los métodos adecuados para detectar alteraciones somáticas del ADN, en particular alteraciones genéticas. Se proporciona una visión general de los métodos adecuados por Schwartz *et al.* (2013) JMB 425(21), págs-3914-8. Básicamente, con la finalización del proyecto de investigación del genoma humano, se estableció una secuencia de referencia con la que se pueden comparar las alteraciones genéticas. Es decir, posterior a la secuenciación del ADN, la secuencia resultante puede compararse con secuencias de referencia conocidas en la técnica. Con respecto a los métodos para secuenciar el ADN, se puede emplear cualquier método dentro del contexto de la presente invención. Sin embargo, se prefiere utilizar métodos que sean rápidos, eficaces, fiables y solamente requieran cantidades bajas de entradas. Esto es particularmente importante para detectar DCC o CTC en una fase temprana de propagación del cáncer donde solamente puede estar presente una célula suelta en una muestra de tejido o fluido corporal, en particular, una muestra de ganglio linfático o una muestra de médula ósea o una muestra de líquido cefalorraquídeo o sangre, respectivamente. Por tanto, con el fin de detectar alteraciones genéticas, se pueden emplear métodos de secuenciación conocidos en la técnica que son particularmente adecuados para la secuenciación de bajas cantidades de ADN de entrada, por ejemplo, como se describe en Mardis (2008) Annu Rev Genomics Hum Genet 9, 387-402. Preferentemente, se utilizan métodos de secuenciación sin errores de bajas cantidades de ADN de entrada, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2015/118077 o WO 2000/017390. Por consiguiente, un método a emplear en la presente invención preferido es un método de secuenciación de ADN que comprende el uso de endonucleasas, oligonucleótidos que reconocen específicamente los salientes creados por las endonucleasas y otros oligonucleótidos para la amplificación. Los oligonucleótidos pueden comprender, por ejemplo, secuencias de códigos de barras para distinguir entre los fragmentos generados por las endonucleasas y para generar una referencia de secuenciación interna para una secuenciación sin errores. Un método ilustrativo y preferido para la secuenciación de ADN comprende las etapas de proporcionar una muestra que comprende ADN, en particular, una muestra derivada de uno o más ganglios linfáticos o una muestra de médula ósea o una muestra de líquido cefalorraquídeo o sangre que comprende una o más DCC o CTC; digerir el ADN con una endonucleasa de restricción en condiciones adecuadas para obtener fragmentos de ADN de longitud similar, en donde dicha endonucleasa de restricción es capaz de proporcionar salientes 5', en donde el nucleótido terminal del saliente está fosforilado o, en donde dicha endonucleasa de restricción es capaz de proporcionar salientes 3', en donde el nucleótido terminal del saliente se hidroxila en dichos fragmentos de ADN; hibridar un primer oligonucleótido con dichos fragmentos de ADN, en donde una primera secuencia de dicho primer oligonucleótido es complementaria al saliente 5' o 3', respectivamente, de dicho fragmento de ADN, y una segunda secuencia de dicho primer oligonucleótido es complementaria a una primera secuencia de un segundo oligonucleótido, en donde dicho segundo oligonucleótido comprende una segunda y una tercera secuencia, en donde dicha segunda secuencia de dicho segundo oligonucleótido comprende una secuencia aleatorizada; unir dicho segundo oligonucleótido a dicho fragmento de ADN; rellenar los salientes generados; amplificar dichos fragmentos de ADN usando un tercer oligonucleótido que comprende una secuencia que se une a dicha tercera secuencia de dicho segundo oligonucleótido; y secuenciar dichos fragmentos de ADN amplificados.

Posteriormente a la detección de alteraciones somáticas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, del ADN de una o más DCC de uno o más ganglios linfáticos o una muestra de médula ósea o el ADN de una o más CTC de la sangre, los métodos de la presente invención comprenden una etapa de determinación de la evolución somática en función de las alteraciones somáticas detectadas. Como se ha descrito anteriormente, la evolución somática se determina en función de las alteraciones somáticas acumuladas durante la vida de una célula, en particular una DCC o CTC, comprendiendo preferentemente otros parámetros tales como la DCCD/CTCD. Por tanto, en función de las alteraciones somáticas detectadas, en particular alteraciones genéticas y/o epigenéticas, se puede determinar la evolución somática y se puede determinar el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa, en particular, cáncer, se pueden ajustar los métodos de tratamiento y similares. El experto en la materia apreciará cómo expresar el estadio/tipo determinado de una enfermedad cancerosa, usando, por ejemplo, códigos de letras, códigos numéricos o similares.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento a la hora de poner en práctica o probar la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones, prevalecerá. Adicionalmente, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los métodos y las técnicas de la presente invención se realizan generalmente según métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Véanse, por ejemplo, Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) y Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), y Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990).

Si bien la invención se ilustra y describe en detalle en los dibujos y en la descripción anteriores, dicha ilustración y descripción deben considerarse ilustrativas o como ejemplo y no restrictivas. Se entenderá que los expertos en la materia pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance y espíritu de las siguientes reivindicaciones. En particular, la presente invención cubre realizaciones adicionales con cualquier combinación de características de diferentes realizaciones descritas anteriormente y a continuación.

La invención también cubre todas las características adicionales que se muestran en las figuras individualmente, aunque es posible que no se hayan descrito en la descripción anterior o posterior. También, las alternativas únicas de las realizaciones descritas en las figuras y la descripción y las alternativas únicas de las características de las mismas pueden excluirse de la materia objeto del otro aspecto de la invención.

De manera adicional, en las reivindicaciones la expresión "que comprende" no excluye otros elementos o etapas y el artículo indefinido "uno" o "una" no excluye una pluralidad. Una sola unidad puede cumplir las funciones de varios elementos mencionados en las reivindicaciones. Los términos "esencialmente", "alrededor de", "aproximadamente" y similares en relación con un atributo o un valor en particular también definen exactamente el atributo o exactamente el valor, respectivamente. No se debería interpretar ningún signo de referencia en las reivindicaciones como limitante del alcance.

La presente invención también se ilustra mediante las siguientes figuras.

#### **Figura 1: Diseminación de células de melanoma como función del espesor tumoral**

(A) Función escalonada: probabilidad acumulada estimada de diseminación como función del espesor tumoral (Turnbull) (n = 1027 pacientes). Línea continua: Distribución de Weibull que incorpora una fracción de pacientes sin diseminación a largo plazo (IC del 95 % en líneas discontinuas inferiores). Línea discontinua superior: solamente el 63,5 % de los melanomas se diseminan linfáticamente (IC del 95 % 53,5-73,4 %). El cincuenta por ciento de este valor (31,75 %) proporciona la mediana del espesor (0,40 mm, IC del 95 % 0,04-0,75 mm) de los melanomas en diseminación (línea discontinua recta).

(B) Análisis comparativo de mitades de ganglios linfáticos histopatológicos e inmuncitológicos. Se muestran ejemplos representativos con puntuaciones inmunocitológicas de DCCD  $\leq 100$ ,  $100 < \text{DCCD} \leq 1000$  y  $\text{DCCD} > 1000$ . Las muestras LN 72 y LN 89 se tiñen contra melan A, LN 10, LN 135 y LN 168 contra S100. LN 154 muestra un melanoma muy pigmentado en la tinción HE.

(C) Porcentaje de pacientes DCC positivos (n = 525) con colonización ( $\text{DCCD} > 100$ ) según la estimación de Turnbull (línea escalonada). El porcentaje de colonización (curva continua, curvas discontinuas con IC del 95 %) se describe mediante una función de distribución de Weibull acumulativa (mediana 8,9 mm; IC del 95 % 6,8-14,3 mm).

(D) Funciones de riesgos instantáneos para diseminación y colonización que describen el riesgo instantáneo por unidad de espesor para un evento (diseminación, colonización) para aquellos tumores, para los que aún no se ha producido.

(E) Análisis de supervivencia de pacientes con melanoma (n = 1027) según estadio T (T1:  $\leq 1$  mm; T2: 1,01-2,0 mm; T3: 2,01-4,0 mm; T4: espesor  $> 4$  mm).

#### **Figura 2: Las células gp100 positivas de SLN muestran múltiples CNA.**

Se seleccionaron noventa DCC del colectivo de pacientes según criterios de QC (véase texto principal) para análisis de CGH y de mutaciones (véase a continuación). Los histogramas representan las ganancias (gris claro) o las pérdidas (gris oscuro) genómicas por célula y confirman el origen maligno. Los identificadores indican el ID de la célula.

#### **Figura 3: Comparación genética de DCC y tumores primarios**

(A) Análisis de grupos de tumores primarios y DCC emparejados para detectar anomalías cromosómicas (ganancia = +1; pérdida = -1). Solamente se incluyen las diez regiones más variables. Los identificadores de la línea inferior indican la ID del paciente, el tipo de muestra (PT, tumor primario, por sus siglas en inglés; DCC, célula cancerosa diseminada) y el índice de muestra; los marcadores laterales indican regiones cromosómicas. Los recuadros rellenos de blanco y negro indican ejemplos de pares PT-DCC para los que estaban disponibles varias áreas del tumor primario. Los ejemplos de DCC y PT emparejados con diferentes espesores de PT se indican mediante recuadros.

(B) Comparación de PT y DCC emparejados para determinar anomalías cromosómicas. Se muestran las 18 regiones cromosómicas que difieren significativamente (valor de p ajustado por FDR  $\leq 0,05$ ) entre los PT emparejados (n = 23) y las DCC (n = 24) con respecto a la frecuencia de anomalías. Las ganancias y pérdidas se expresan en porcentaje.

(C) La WGA de células sueltas captura de forma fiable alelos de tipo silvestre y mutados. La mutación del exón 15

c1799T>A (*BRAF*) y la mutación del exón 2 c181C>A (*NRAS*) se detectaron en todas las células sueltas (carriles 1-15) de las líneas celulares con mutación de *BRAF* (líneas celulares 70-61 y MelHo) o de *NRAS* (línea celular 102-4). La relación alélica de alelos de ts frente a mt de cada línea celular se proporciona por el ADN agrupado. Téngase en cuenta que esta relación se conserva en la mayoría de las células sueltas.

5 (D) Análisis de mutaciones de *BRAF* y *NRAS* para muestras de PT-DCC emparejados (n = 32 pacientes). Las diferentes mutaciones (ya sea *NRAS* o *BRAF*) se indican mediante mut1 y mut2. Los valores de *p* de la prueba exacta de Fisher indican diferencias en el estado mutacional de *BRAF* PT y DCC.

10 (E) Porcentaje de pacientes con estado mutacional homogéneo (todas las células que albergan la mutación) y heterogéneo de *BRAF* *NRAS* entre DCC. Las DCC se detectaron utilizando dos marcadores, gp100 o MCSP.

15 (F) Mutaciones oncogénicas en *BRAF* y *NRAS* de tripletes emparejados PT-DCC-metástasis, pares de PT-metástasis o pares de DCC-metástasis. Los recuadros indican áreas (PT y metástasis) o células individuales (DCC). Los recuadros indican áreas (PT), células individuales (DCC) o metástasis individuales (Met). Los recuadros negros indican que se detectó una mutación y los recuadros blancos indican una secuencia de tipo silvestre.

#### Figura 4: Análisis molecular de DCC en diseminación.

20 (A) **Parte superior:** Las muestras con DCCD <24 se analizaron para detectar anomalías genómicas que pueden dividir las DCC en dos grupos según el espesor de sus PT equivalentes. Se muestran los valores de *p* más bajos (a través de los locus cromosómicos) ajustados por FDR en función del espesor de PT limitante que define los grupos de espesor de PT bajo y alto. Valores de *p* bajos (correspondientes a valores altos de  $-\log_{10}(p)$ ) indicarían límites de espesor para los que existe una diferencia significativa en la frecuencia de anomalías entre DCC de pacientes con PT delgados y gruesos. La significación del 5 % está indicada mediante  $-\log_{10}(0,05) = 1,30$ . Los puntos rojos se refieren a las 31 células. Las nubes azules representan estimaciones de solidez basadas en submuestreo (métodos complementarios). **Media:** Valores de *p* ajustados individuales para los dos locus superiores 18q21-q23 (*p* = 0,051 [1,8 mm] y 0,10 [1,7 mm]) y 1q24-q44 (*p* = 0,26 [0,8 mm]) en función del espesor de PT limitante. **Inferior:** Estado de las anomalías (ganancia = +1, pérdida = -1) por célula para ambos locus enumerados según el espesor de PT de la muestra.

(B) Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con DCC que muestran pérdida (n = 5) o ninguna pérdida (n = 56) de 18q21-q23..

35 (C) **Parte superior:** Espesor de tumores delgados (<1,8 mm) y gruesos ( $\geq 1,8$  mm), a partir de los cuales se analizaron las DCC. Se realizó una división de espesor delgado-grueso según el espesor de PT de 1,8 mm según lo determinado por la figura 4A. **Parte inferior:** Número de anomalías cromosómicas por célula en DCC de tumores delgados y gruesos, respectivamente.

#### 40 Figura 5: Cambios asociados a la colonización en DCC.

(A) Las muestras se analizaron para detectar anomalías genómicas que pueden dividir las DCC en dos grupos según la DCCD del paciente. Se muestran los valores de *p* más bajos (en todos los locus cromosómicos) ajustados por FDR en función de la DCCD limitante que define los grupos de pacientes con DCCD baja y alta. Los valores de *p* bajos indican límites de DCCD para los que existe una diferencia significativa en la frecuencia de anomalías entre las DCC de pacientes con DCCD baja y alta. Los puntos rojos se refieren a las 90 células. Las nubes azules son estimaciones de solidez.

50 (B) Los valores de *p* ajustados individuales para todos los locus que alcanzan un 5 % de significación (indicado por  $-\log_{10}(0,05) = 1,30$ ) para al menos una DCCD en función de la DCCD limitante (el menor *p* = 0,0002 para *BRAF*). Adicionalmente, *NRAS* se muestra (el menor *p* = 0,29).

55 (C) Estado de las anomalías (ganancia = +1, pérdida = -1) por célula para todos los locus genéticos del panel B más el estado de mutaciones de *BRAF* y *NRAS*, enumerados según el aumento de DCCD del paciente. Para *BRAF* y *NRAS*, el estado de las anomalías +1 indica mutación.

(D) Proliferación de DCC en ganglios centinela. Inmunofluorescencia de células Melan A<sup>+</sup> en fase G0, G1, G2 y mitosis (de izquierda a derecha). Se muestran el núcleo, Melan A y Ki-67.

#### 60 Figura 6: Capacidad de formación de tumores de DCC antes y después de la colonización y supervivencia del paciente

(A) De izquierda a derecha. DCC MCSP<sup>+</sup> aisladas de un SLN del paciente: esfera derivada de DCC; tinción con HE de un xenoinjerto derivado de DCC de un paciente (DCC-PDX); DCC-PDX (7 DCC inyectadas s.c.).

65 (B) Trasplante directo de DCC MCSP<sup>+</sup> emparejadas y esferas derivadas de DCC del mismo paciente en ratones NSG.

Izquierda: Análisis de Kaplan-Meier de ratones sin tumores ( $p < 0,0001$ , prueba del orden logarítmico). Derecha: número de DCC MCSP+ inyectadas y esferas derivadas de DCC por lugar de inyección ( $p = 0,86$ , prueba de la U de Mann-Whitney). Los círculos rellenos negros indican la formación de tumores.

- 5 (C) Número de DCC MCSP+ (DCCD > 100:  $n = 24$  lugares de inyección) o esferas derivadas de DCC (DCCD > 100:  $n = 12$  lugares de inyección; DCCD  $\leq 100$ :  $n = 14$  lugares de inyección) que se trasplantaron en ratones NSG. Cada círculo representa un lugar de inyección. Los círculos rellenos negros indican la formación de tumores (injerto). El valor de  $p$  (prueba exacta de Fisher) indica una diferencia significativa en la tasa de injerto para muestras con DCCD > 100 (células y esferas agrupadas,  $n = 36$ ) frente a DCCD  $\leq 100$  (esferas,  $n = 14$ ).
- 10 (D) Distintivo de colonización (locus genéticos identificados en la figura 5 A-C), estado de mutaciones de *BRAF* y *NRAS* de las DCC derivadas de pacientes y sus correspondientes xenoinjertos.
- 15 (E) Izquierda: análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con DCC que muestran al menos uno de los cambios en el distintivo de colonización ( $n = 40$ ) o no (ts,  $n = 21$ ). Derecha: análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con DCC que muestran mutación de *BRAF* (*BRAF*mut,  $n = 15$ ) o secuencia de tipo silvestre (ts,  $n = 46$ ).

#### Figura 7: Modelo de progresión de melanoma de enfermedad local a metastásica

- 20 Están integrados en el esquema la apariencia histológica, estimación de la diseminación derivada del paciente, tasa de proliferación y el estado de mutaciones de *BRAF*. Los datos se toman de este estudio y de referencias (Dong (2003) Cancer research 63, 3883-3885; Gimotty (2005) Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 23, 8048-8056; Verlinden (2014) Medicine 93, e285).
- 25 **Figura 8 Perfiles de CGH de 30 células de control aisladas de sangre, ganglio linfático o médula ósea.** Las células se aislaron de forma idéntica y se amplificaron como células gp100 positivas. Se representan todos los cromosomas. En algunos casos, se utilizó ADN de control con falta de coincidencia sexual para demostrar una hibridación exitosa. Las barras de colores indican ganancias o pérdidas relativas del cromosoma X (rojo, representación insuficiente en las células de prueba; verde, sobrerepresentación en las células de prueba) barras junto al ideograma. Las regiones cromosómicas (regiones centroméricas) marcadas con barras grises se excluyen del análisis porque contienen regiones repetitivas. Todas las células mostraron genomas normales.
- 30

#### Figura 9 Descripción general de las muestras de pacientes analizadas

- 35 El estudio de los presentes inventores se centra en pacientes con melanoma en sus primeros estadios de la enfermedad; por lo tanto, solo se incluyeron pacientes sin metástasis (M0) con enfermedad con ganglios clínicamente negativos. Para el análisis molecular, las muestras se incluyeron según la disponibilidad o calidad del ADN. Los criterios de los presentes inventores para la selección de pacientes/células para un análisis genómico o funcional adicional incluyeron:
- 40
- 1) Los pacientes tenían células gp100+ en su SLN.
  - 2) Se aislaron DCC gp100+.
  - 45 3) El ADN derivado de DCC pasó el control de calidad para análisis de CGH (véase Polzer et al. 2014).
  - 4) Se pueden recibir bloques de parafina de tumores primarios (PT) de dermatólogos externos. (Téngase en cuenta que la adquisición de tumores primarios es extremadamente difícil ya que casi todos los pacientes son operados fuera del hospital universitario).
  - 50 5) Se dejó suficiente material de PT y no se utilizó por completo para el diagnóstico.
  - 6) El ADN de muchos tejidos embebidos en parafina pasó el control de calidad.
  - 55 7) Material de SLN suficiente para permitir cultivos o xenotrasplantes a corto plazo.
  - 8) Se dispuso de seguimiento y fue de suficiente duración.

#### Figura 10 Microdissección de melanoma embebido en parafina

- 60 **Parte superior:** Tinción HE de piel que contiene un área de melanoma primario. **Parte inferior:** Misma zona después de la microdissección con láser. Nótese el área extirpada del melanoma.

- 65 **Figura 11 Comparación genética de DCC y tumores primarios.** Análisis de grupos de tumores primarios (PT) emparejados y células cancerosas diseminadas (DCC) para detectar anomalías cromosómicas (ganancia = +1; pérdida = -1). Se incluyen todas las regiones variables. Los identificadores indican la ID del paciente, el tipo de muestra

y el índice de muestra. Los recuadros rellenos de blanco y negro indican pares PT-DCC para los que estaban disponibles varias áreas del tumor primario.

**Figura 12 Mutaciones oncogénicas en *BRAF* y *NRAS* de tumores primarios y DCC emparejados.** Los recuadros indican áreas (PT) o células individuales (DCC). Los recuadros rellenos de negro indican que se detectó la mutación y los recuadros rellenos de blanco indican una secuencia de tipo silvestre. Los recuadros rellenos de azul y rojo indican NRASmut Q61K y NRASmut Q61R, respectivamente. Los recuadros con líneas grises indican muestras de las que no se pudo obtener ninguna secuencia.

**Figura 13 (A) Superior:** Valores de p más bajos ajustados por FDR que identifican locus genéticos que separan las DCC (n = 30) de los pacientes con DCCD < 19 en dos grupos según el espesor del PT observado. **Media:** Valores de p ajustados para los dos locus superiores 18q21-q23 (p = 0,065 [1,8 mm] y 0,13 [1,7 mm]) y 1q24-q44 (p = 0,29 [0,8 mm]). El nivel de significación del 5 % está indicado por  $-\log_{10}(0,05) = 1,3$ . **Inferior:** Estado de las anomalías (ganancia = 1, pérdida = -1) por célula para ambos locus enumerados según el espesor de PT. **(B)** Igual que **(A)** pero para DCCD < 32 (n = 32). Dos locus superiores: 18q21-q23 (p = 0,083 [1,8 mm] y p = 0,15 [1,7 mm]) y 10q23-q26 (p = 0,19 [2,3, 2,4 mm]). **(C)** Igual que **(A)** pero para DCCD < 95 (n = 40). Dos locus superiores: 11q14-q23 (p = 0,082 [2,3, 2,4 mm]) y 1q24-q44 (p = 0,16) [0,8 mm].

**Figura 14 Xenotrasplante de células sueltas y esferas a partir de líneas celulares de melanoma.** **(A)** se trasplantaron s.c. grupos de 3-5 esferas con o sin matrigel o grupos de 5 células sueltas con matrigel en ratones NSG. Se determinó el porcentaje de lugares de inyección con crecimiento tumoral. **(B)** Se palpaban semanalmente ratones con inyecciones s.c. de grupos de 3-5 esferas más matrigel o grupos de 5 células sueltas más matrigel y se documentó el punto de tiempo de la primera palpación del tumor en crecimiento s.c. Los valores de p indican significación estadística (prueba de orden logarítmico). Los números de los lugares de inyección se proporcionan en las figuras. **(C)** Confirmación de paciente-origen de esferas/xenoinjertos mediante análisis STR. Se muestran todos los xenoinjertos 4/7. El xenoinjerto de LN 154 se fijó erróneamente con FFPE y no pudo analizarse posteriormente. Los patrones trialélicos y cuatrialélicos en los locus D21S11, D16S538 y vWA indican el número de repeticiones en estos locus. n.d. = no detectable

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos ilustrativos no limitantes que proporcionan una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas. Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos a continuación representan técnicas utilizadas en la presente invención para que funcionen bien en la puesta en práctica de la invención, y, por tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar, a la luz de la presente divulgación, que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aun así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

En el presente documento se citan varios documentos, incluidas las solicitudes de patente, los manuales del fabricante y las publicaciones científicas. La divulgación de estos documentos, si bien no se considera relevante para la patentabilidad de la presente invención, se incorpora con el presente documento por referencia en su totalidad. De manera más específica, todos los documentos referenciados se incorporan por referencia en la misma medida que si se indicara que cada documento individual se incorporara específica e individualmente por referencia.

#### **Ejemplo 1 Espesor tumoral cuando las células se diseminan y forman colonias**

Se investigó a qué espesor tumoral se diseminan los melanomas a los ganglios linfáticos centinela (SLN) en pacientes con enfermedad con ganglios clínicamente negativos, evaluado mediante palpación y ecografía. Un método de detección altamente sensible y cuantitativo basado en gp100 para células sueltas de melanoma en ganglios centinela (Ulmer et al. (2005), Clin Cancer Res. 11, 5425-5432) se aplicó en un estudio prospectivo en 1027 pacientes con melanoma (Ulmer et al. (2014) PLoS Med. 11:e1001604. De estos, el 51 % albergaba células gp100 positivas (Ulmer et al. (2014) PLoS Med. 11:e1001604, mientras que no había ni una sola célula gp100 positiva entre las 70 muestras de control (número medio de células exploradas por paciente  $2,3 \times 10^6$ ). Tras el análisis de hibridación genómica comparativa (CGH, por sus siglas en inglés), se observó que el 98 % de las células gp100 positivas seleccionadas al azar de los ganglios linfáticos albergan alteraciones en el número de copias (Ulmer et al. (2014) PLoS Med. 11:e1001604). Para el control, se aislaron 30 leucocitos sueltos y se realizó el análisis de CGH sin que ninguna de las células de control presentara ninguna anomalía (p < 0,0001; prueba exacta de Fisher; figura 8).

Hubo una correlación positiva débil ( $\rho$  de Spearman = 0,18, p < 0,0001, n = 1027) entre el espesor del tumor primario y la densidad de células cancerosas diseminadas (DCCD; definida como el número de células gp100 positivas por millón de células en ganglios linfáticos desagregados). El porcentaje de pacientes con ganglios linfáticos gp100 positivos aumentó solamente de manera marginal de tumores T1 ( $\leq 1$  mm) a T4 (> 4 mm) (T1: 45,8 %, T2: 47,4 %, T3: 54,9 %, T4: 59,4 %), sugiriendo que la diseminación se produce preferentemente en una etapa temprana. Se utilizaron el método Turnbull y una función de Weibull (véase la información complementaria) para determinar el espesor en la diseminación. Estos análisis revelaron que la diseminación linfática estaba restringida al 63,5 % de todos los pacientes y que en el 50 % de los casos la propagación de las células cancerosas se había producido antes de que los tumores

alcanzaran un espesor de 0,4 mm (IC del 95 % 0,04-0,75 mm) (figura 1A). En resumen, estos datos muestran que ~ 1/3 de los melanomas se diseminan linfáticamente con un espesor tumoral de <0,4 mm, ~ 1/3 con un espesor ≥0,4 mm y ~ 1/3 no son capaces de propagación linfática.

- 5 Después se investigó a qué espesor tumoral habrían crecido las células de melanoma diseminadas hasta convertirse en una colonia en SLN. Para establecer una DCCD representativa para la colonización en comparación con la diseminación temprana (primera llegada) se compararon las dos mitades de un ganglio linfático de un paciente. En todos los casos, los ganglios linfáticos se dividieron y una mitad se analizó por histopatología (preservando la arquitectura) y la otra por inmunocitología de gp100 después de la desagregación (destruyendo la arquitectura, pero permitiendo la cuantificación; para detalles, véase (Ulmer et al. (2014) PLoS Med. 11:e1001604). Después se comparó la DCCD con el aspecto histomorfológico de la sección correspondiente. Las muestras con DCCD ≤ 100 mostraban células sueltas manchadas o pequeños nidos de células en el seno linfático externo, si se detectaron células de melanoma, mientras que a DCCD > 100, las células de melanoma generalmente se expandieron hacia zonas internas de los ganglios linfáticos (figura 1B). Por tanto, la colonización probablemente se había producido con una DCCD de ~ 100, mientras que las muestras con una DCCD más baja comprenden células de melanoma antes del recrecimiento en colonia. Utilizando una DCCD de 100 como definición para la formación de colonias, se observó que la mediana del espesor tumoral de los pacientes con un ganglio linfático colonizado era 22 veces mayor que en el momento de la metástasis (DCCD ≤ 100; figura 1C; 8,9 mm; IC del 95 % 6,8 a 14,3 mm). El riesgo de metástasis tumoral *de novo* disminuyó constantemente a medida que crecían los tumores, mientras que el riesgo de colonización de *novo* aumentó (figura 1D).

## Ejemplo 2 Diseminación y supervivencia

- Para explorar cómo la diferencia marginal (13,6 %) en las tasas de diseminación entre los tumores T1 delgados y los T4 gruesos está relacionada con la supervivencia, se determinó cuántos pacientes habían fallecido durante la mediana del período de seguimiento de 49 meses (intervalo de 3 a 123 meses), con 370 (36 %) pacientes con un seguimiento de ≥ 5 años. Aunque 38/83 (46 %) de los melanomas en estadio T1 albergaban DCC en el centinela, solamente un paciente falleció, coherente con estudios previos (Balch et al. (2009), JCO 27, 6199-6206); Leiter et al., (2004) JCO 22, 3660-3667). Por el contrario, 47/133 (35 %) pacientes con melanomas T4 fallecieron (figura 1E; supervivencia a 9 años del 88,9 % para T1 y 45,9 % para T4;  $p < 0,0001$ , prueba del orden logarítmico). Por tanto, existe una discrepancia entre los melanomas T1 y T4 con respecto a metástasis y fallecimiento.

- Para abordar esta diferencia, se evaluó la evolución genómica de la diseminación de células de melanoma en un subconjunto de 61 pacientes. Para centrarse en los pacientes con melanoma en sus primeros estadios de la enfermedad, solamente se incluyeron pacientes con enfermedad con ganglios clínicamente negativos (sin afectación de los ganglios linfáticos por palpación y ecografía) y sin metástasis distantes. De estos pacientes se tomaron muestras para análisis moleculares según la disponibilidad o calidad del ADN. De manera específica, los criterios de selección de pacientes y células a someter a análisis genómico y funcional fueron: (i) aislamiento exitoso y amplificación del genoma completo de DCC gp100+, (ii) el ADN derivado de DCC pasó el control de calidad para un análisis genómico completo (Polzer et al. (2014) EMBO Mol Med. 6:1371 -138) y (iii) tiempo de seguimiento suficiente para el análisis de supervivencia. Las características clínicas iniciales de estos pacientes se proporcionan en la tabla 1 (para obtener más detalles sobre la adquisición de muestras clínicas, véase la figura 9). De estos pacientes, se obtuvieron 90 células sueltas y se confirmó su origen maligno mediante CGH (figura 2). Estas DCC mostraron una amplia gama de variaciones en el número de copias que variaban de 1 a 52 por célula (mediana = 14; rango intercuartílico = 14,8). Se observó que las ganancias genómicas por célula (mediana = 9; intervalo = 0 a 39) fueron más frecuentes que las pérdidas (mediana 3,5; intervalo = 0 a 21).

## Ejemplo 3 Linajes genéticos de tumores primarios y DCC

- El enfoque convencional para abordar las diferencias asociadas con los resultados entre los melanomas T1 y T4 emplea tejido de tumores primarios. Se asume que las características moleculares de las DCC que inician metástasis pueden identificarse dentro del tumor primario, porque se cree que los tumores primarios y las DCC son en gran parte idénticos. Para probar esta suposición, se investigaron los perfiles genómicos de tumores primarios y se investigaron sus DCC equivalentes.

- Los tumores primarios se aislaron mediante microdissección con láser (figura 10) y, siempre que fue posible, se analizaron varias áreas. Sin embargo, en comparación con otros cánceres tal como el cáncer de riñón (Gerlinger et al., (2012) The New England journal of medicine 366:883-892), los melanomas en estadio temprano son muy pequeños, excluyendo principalmente la evaluación de subclones de diferentes áreas. Las muestras de tumores primarios microdisseccionadas ( $n = 23$ , 19 pacientes) y las DCC sueltas aisladas con micromanipulador ( $n = 24$ , 19 pacientes) se analizaron mediante CGH. Independientemente del espesor del melanoma, hubo una disparidad sorprendente entre los tumores primarios y las DCC equivalentes. Inesperadamente, los tumores primarios de diferentes individuos se agruparon más juntos que los pares individuales de tumores primarios y sus DCC equivalentes (figura 3A y figura 11). Los tumores primarios contenían significativamente más eliminaciones que las DCC (figura 3B;  $p = 0,003$ , prueba de la U de Mann-Whitney) mientras que la diferencia correspondiente en ganancias fue claramente no significativa ( $p = 0,66$ , prueba de la U de Mann-Whitney). Cuando varias áreas de los mismos tumores primarios



estaban disponibles, se observó heterogeneidad genómica, aunque todavía se agrupan (por ejemplo, T28, T30 en la figura 3 y la figura 11) aparte de sus DCC emparejadas. Estos datos muestran que las DCC se diseminaron antes de que se produjeran la mayoría de las eliminaciones y que los melanomas no relacionados que crecen en la piel convergen en pérdidas cromosómicas similares.

Ya que las mutaciones de *BRAF* y *NRAS* son frecuentes (en un promedio de 40 % y 21 % de los casos respectivamente) en melanoma (Platz et al., (2008) Mol Oncol 1:395-405), se investigó si estas mutaciones se transmiten desde el tumor primario a las DCC. Ambos alelos (de tipo silvestre y mutante) podrían recuperarse de manera fiable de células sueltas con mutaciones de *BRAF* y *NRAS* heterocigotas (figura 3C). En muestras de pacientes emparejadas, *BRAF* se mutó con más frecuencia en los tumores primarios (34 %) que en las DCC (15 %;  $p = 0,012$ , prueba exacta de Fisher;  $n = 32$  pacientes; figura 3D y figura 12), mientras que no se observaron diferencias significativas para las mutaciones de *NRAS* (15 % de tumores primarios mutados y 11 % de DCC;  $p = 0,58$ ;  $n = 29$  pacientes). Para estos dos oncogenes, se encontraron un tipo silvestre compartido en el 47 %, un estado mutado compartido en el 16 % y estados de mutaciones dispares en el 37 % de los casos (figura 3D). Entre los pacientes con tumores primarios mutados, las DCC equivalentes en su mayoría no compartían estas mutaciones (compartidas en 3/11 para *BRAF* y 3/6 para *NRAS*), indicando que se habían diseminado antes de la fijación dentro del lugar primario.

Se ha sugerido que las mutaciones de *BRAF* y *NRAS* inician el melanoma (Shain, et al., (2015) The New England Journal of Medicine 373, 1926-1936) y, en consecuencia, son completamente clonales. Por lo tanto, se secuenciaron DCC individuales de pacientes con DCC gp100+ mutantes para *BRAF* o *NRAS* donde se habían aislado más de una DCC y probado si todas las células hermanas albergan la mutación. Se observó que las DCC gp100+ son heterogéneas en un 45 % y un 80 % para mutaciones de *BRAF* y *NRAS*, respectivamente (figura 3E). Para descartar un efecto selectivo del marcador de detección gp100, se analizaron DCC de melanoma MCSP+ adicionales y se obtuvieron resultados similares. Estos hallazgos se compararon con las células de control (figura 3C) y se observó que el alelo mutante esperado no se detectó en un número significativo de DCC gp100+ (*BRAF* ( $n = 43$  células): prueba exacta de Fisher unilateral  $p = 0,02$ ; *NRAS* ( $n = 44$ ):  $p < 0,0001$ ) y DCC MCSP+ (*BRAF* ( $n = 61$ ):  $p = 0,003$ ; *NRAS* ( $n = 30$ ):  $p = 0,02$ ). Finalmente, cuando se comparó el estado de mutaciones de tripletes tumor primario-DCC-metástasis o de pares tumores primarios-metástasis o pares DCC-metástasis, se observó que las DCC con y sin mutaciones de *BRAF*/*NRAS* fueron capaces de formar metástasis manifiestas (figura 3F).

Resumiendo, tanto las alteraciones en el número de copias como el análisis de mutaciones dirigidas demostraron que los melanomas primarios y sus DCC emparejadas son en gran medida genéticamente dispares, lo que implica una ramificación evolutiva temprana.

#### Ejemplo 4 Características moleculares de las DCC en la llegada linfática temprana

Las DCC de melanomas gruesos podrían albergar alteraciones características responsables de la importancia pronóstica del estadio T alto, que están ausentes en las DCC de melanomas delgados. Por lo tanto, se centró la atención en DCC antes de la colonización evidente de los ganglios linfáticos como representativas del momento de la llegada y se investigó su perfil genómico.

La formación de colonias se hizo claramente evidente a una DCCD > 100 (figura 1B). Para determinar una DCCD representativa para el momento de llegada, es decir, claramente antes de la formación de colonias, todas las muestras de pacientes con valores de DCCD por debajo de 100 se analizaron para definir un umbral de espesor en el que se pudieran identificar las alteraciones genéticas características de las DCC de "grueso" (definido por el umbral analizado). En otras palabras, para todas las muestras disponibles a una DCCD analizada que varía de 1-99, se buscó para determinar anomalías genómicas que pudieran dividir las DCC en dos grupos caracterizados por el origen, no se pudieron encontrar diferencias estadísticas ( $p > 0,05$ , prueba exacta de Fisher) para ningún espesor tumoral. El valor de  $p$  más bajo ( $p = 0,051$ ; pérdida de 18q21-23; figura 4A, figura 13) se obtuvo para una DCCD de 24 y un espesor de 1,8 mm (figura 4A, superior), lo que sugiere una DCCD de hasta 24 que define las DCC de llegada temprana y 1,8 mm que indica el espesor en el que las células del melanoma habían adquirido una pérdida de 18q21.23 dentro del lugar primario. Sin embargo, la supervivencia no se correlacionó con la pérdida de 18q21-23 (figura 4B), lo que indica que este cambio no está relacionado con el impacto del estadio T sobre la supervivencia. También se observó que el número de alteraciones en el número de copias (CNA) no difirió entre las DCC procedentes de melanomas gruesos y delgados (figura 4C).

#### Ejemplo 5 Características moleculares de las DCC colonizadoras

Estos datos son difíciles de cuadrar con un modelo en el que la diseminación se produce de forma tardía y las anomalías genéticas adquiridas con un tumor de alto espesor hacen que las DCC sean más metastásicas. Por lo tanto, se consideró la posibilidad de que las DCC que se diseminan temprano al SLN, son genéticamente "inmaduras" y adquieren alteraciones genéticas adicionales durante la formación de colonias metastásicas. Por tanto, se investigaron las alteraciones genéticas que marcan la transición de DCC inmaduras a DCC formadoras de colonias en el ganglio centinela. Se analizó a qué DCCD las DCC podrían clasificarse en dos grupos según sus alteraciones genéticas. La mayor significación ( $p < 0,001$ , prueba exacta de Fisher) se logró para  $77 \leq \text{DCCD} \leq 95$  (figura 5A), cerca de la DCCD de 100, a la que la colonización se hizo evidente en los análisis histopatológicos (figura 1B). Las DCC adquirieron tres

alteraciones genéticas que incluyen mutaciones de *BRAF*, pérdida del cromosoma 9p11-13 y pérdida del cromosoma 9p21-24, que comprende el gen supresor de melanoma, p16 (figura 5B). Sorprendentemente, se observaron mutaciones de *BRAF* en 1/43 (2 %) células con DCCD < 95 y en 20/47 células (42 %) para DCCD ≥ 95 (figura 5C;  $p < 0,0001$ ). Se observaron dos divisiones significativas adicionales: a DCCD = 3, que implica el cromosoma Xq25-28 y en DCCD = 19, que implica 7q21-36. Si bien Xq25-28 se modificó con frecuencia de forma no direccional, es decir, ganancia o pérdida, en las DCC de pacientes con DCCD < 3 (figura 5C), las muestras con una DCCD ≥ 19 enriquecieron la amplificación (ganancia) de 7q21-36 (figura 5B, C), que alberga el oncogén *MET*.

Debido a que la adquisición de alteraciones genéticas con frecuencia se produce durante la división celular, se compararon los índices de marcado para el marcador de proliferación Ki-67 en DCC de ganglios centinela de pacientes con DCCD ≤ 100 y DCCD > 100, es decir, antes y después de la formación de colonias (figura 5D). Como la tinción doble de MIB-1 (anti-Ki-67) y HMB45 (anti-gp100) no tuvo éxito, se reemplazó gp100 por el marcador asociado a melanoma MelanA (Ulmer et al. (2005), Clin Cancer Res. 11, 5425-5432). La expresión de Ki-67 se evaluó en 37 ganglios con DCCD ≤ 100 (grupo A) y 21 ganglios con DCCD > 100 (grupo B) que implica la evaluación de 937 células en total. En el grupo A, el 11,4 % de las células eran claramente mitóticas, mientras que en el grupo B se dividía el 22,0 % ( $p = 0,0005$ ; prueba exacta de Fisher, figura 5D). Por tanto, una tasa de proliferación basal del 11 % puede permitir inicialmente la adquisición de alteraciones genéticas, que posteriormente acelera el recrecimiento.

#### **Ejemplo 6 Alteraciones asociadas a la colonización, xenotrasplante y supervivencia del paciente**

Las células cancerosas que forman colonias en los ganglios linfáticos mostraron un distintivo característico de alteraciones. Para analizar si las DCC tienen la capacidad de iniciar tumores, se trasplantaron a ratones NSG. Se evaluaron las primeras condiciones para el xenotrasplante de células raras de melanoma (Quintana (2008) Nature 456, 593-598). Para las células de la línea celular y las DCC de pacientes se compararon dos enfoques: trasplante directo de grupos de DCC y trasplante de esferas de DCC después de un breve cultivo en condiciones de melanófera. Las melanóferas formaron tumores en ratones NSG inmunodeficientes con más frecuencia que los grupos de células sueltas ( $p < 0,0001$ , prueba del orden logarítmico; figura 6A, B y figura 14). Las condiciones aplicadas apoyaron el crecimiento de tan solo una esfera trasplantada (figura 6B) o un tamaño de grupo de 7 DCC (figura 6C). Por lo tanto, cuando se comparó la capacidad de iniciación de tumores de las DCC de los SLN con una DCCD ≤ 100 con las de una DCCD > 100, se trasplantaron esferas de muestras con DCCD ≤ 100 y esferas o grupos de DCC individuales de muestras con DCCD > 100. El número de esferas por lugar de inyección fue similar tanto para DCCD ≤ 100 como para > 100 ( $p = 0,27$ , prueba de la U de Mann-Whitney; figura 6C). Sorprendentemente, se observó que DCCD > 100 era predictiva de xenotrasplantes exitosos (9/36 trasplantes dieron lugar a tumores en 4/7 pacientes; figura 6C) mientras que las muestras con DCCD ≤ 100 nunca establecieron tumores (0/14 lugares de inyección en 0/5 pacientes). La huella genética confirmó el origen del paciente en todos los casos (figura 14). De manera adicional, en todos los xenoinjertos derivados de paciente estaba presente bien una mutación de *BRAF*, pérdida de 9p11-13 o 9p21-24 o ganancia de 7q21-36 (figura 6D). En un caso, el recrecimiento exitoso se relacionó con la presencia de una mutación de *NRAS*.

Finalmente, se investigó si las anomalías genéticas asociadas con la formación de colonias en el SLN o con la formación de tumores en ratones estaban asociadas con el resultado clínico. Para esto, se probó si una mutación de *BRAF*, pérdida de 9p11-13/9p21-24, ganancia de 7q21-36 o mutación de *NRAS* DCC sueltas aumentaba el riesgo de fallecimiento. De hecho, este distintivo combinado de colonización e injerto estuvo presente en 8/9 (89 %) pacientes que fallecieron de melanoma ( $p = 0,048$ , prueba del orden logarítmico; figura 6E), siendo la mutación de *BRAF* el indicador individual más importante ( $p = 0,031$ ).

#### **Pacientes**

Se usaron datos de 1027 pacientes con melanoma de Tübingen con melanoma con ganglios clínicamente negativos (evaluado por palpación y ultrasonido) que se sometieron a una biopsia de ganglios centinela para describir la asociación entre el espesor y la propagación del melanoma (Ulmer (2014) PLoS Med 11, e1001604). Los estudios moleculares y análisis de supervivencia con mutaciones de *BRAF/NRAS* incluyeron pacientes reclutados en Tübingen y Regensburg. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por los comités de ética de las universidades de Tübingen (voto ético número 5/99) y Regensburg (07-079).

#### **Líneas celulares**

Se utilizaron las líneas celulares de melanoma A375 y MelHo (obtenidas del Instituto Leibniz DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell cultures). MelHo figura en la base de datos de ICLAC para líneas celulares mal identificadas debido a un origen de paciente poco claro, pero se utilizó porque la línea celular es heterogénea para la mutación del exón 15 c1799T > A (*BRAF*). El origen de las líneas celulares se verificó mediante análisis de repeticiones cortas en tándem (STR, por sus siglas en inglés) (Cell-ID™, Promega). Las líneas celulares 70-61 y 102-4 se produjeron a partir de xenoinjertos derivados de DCC y están mutadas con la mutación del exón 15 c1799T > A (*BRAF*) y la mutación del exón 3 c181C > A (*NRAS*), respectivamente, como se determina por la secuenciación de Sanger (Sequieserve, Vaterstetten, Alemania). El origen del paciente se verificó mediante un análisis de repeticiones cortas en tándem (STR, por sus siglas en inglés) (Cell-ID™, Promega), su origen de melanoma por un patólogo humano y su

genotipo anómalo mediante CGH. A375 y MelHo se mantuvieron en DMEM, FCS al 10 %, 0,5 x pen/estrep; 102-4 y 70-61 en RPMI, FCS al 10 %, 0,5xpen/estrep. Todas las líneas celulares se analizaron de forma habitual para detectar micoplasmas y se encontró que eran negativas.

## 5 Controles

Los ganglios linfáticos de control (n = 70) se obtuvieron de 60 pacientes sin melanoma (47 ganglios que drenan la piel de afecciones no malignas, 6 ganglios centinela de pacientes con cáncer de piel no melanoma y 17 ganglios de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico) y desagregados, teñidos y evaluados de manera idéntica a los ganglios linfáticos derivados de melanoma. Después de la exploración de  $2 \times 10^6$  linfocitos, se reveló al observador el estado de los ganglios linfáticos de control y se continuó con la exploración de las muestras hasta su finalización, a diferencia de las muestras de pacientes con melanoma.

## Desagregación e inmunocitología de los ganglios linfáticos

La inmunocitología cuantitativa se realizó como se describe (Ulmer (2014) PLoS Med 11, e1001604 y Ulmer (2005) Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 11, 5425-5432) después de una biopsia de ganglios centinela utilizando tejido de ganglios linfáticos sin fijar. En resumen, el tejido linfático se cortó en trozos de 1 mm y se desagregó mecánicamente en una suspensión de células sueltas mediante cuchillos giratorios (DAKO Medimachine, DAKO), se lavó con HBSS (Life Technologies, Heidelberg, Alemania) y se centrifugó en un gradiente de densidad preparado de una solución de Percoll al 60 % (Amersham, Upsala, Suecia). Las células se contaron usando una cámara de recuento Neubauer. Por portaobjetos, se proporcionaron  $10^6$  células de la interfase en portaobjetos de adhesión (Menzel, Braunschweig, Alemania) en un volumen de 1 ml de PBS. Después de sedimentación durante 1 hora, los portaobjetos se secaron al aire durante la noche. La tinción inmunocitológica se realizó con el método de fosfatasa alcalina/antifosfatasa alcalina utilizando anticuerpos primarios contra gp100 (HMB45, DAKO) y como anticuerpo primario y 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato/NBT (DAKO) como sustrato, produciendo un producto de reacción de color azul. Un ganglio linfático se definió como gp100 positivo si contenía al menos una célula gp100 positiva. Se registró el número de células positivas por millón de linfocitos. Las muestras positivas se almacenaron durante un máximo de 4 días en PBS a 4 °C hasta el aislamiento celular para la amplificación del genoma completo. Para el aislamiento de DCC vivas, las células sueltas se tiñeron con un anti-MCSP (proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma, clon 9.2.27, BD Pharmingen) humano según las recomendaciones del fabricante y se detectó por inmunofluorescencia indirecta (anti-Cy3 de ratón de cabra, Jackson). Después del lavado, las células MCSP<sup>+</sup> se aislaron usando un micromanipulador (Eppendorf PatchMan NP2) y se trasplantaron.

## Comparación entre trasplantes de células sueltas y de esferas

Se sembraron en placas células sueltas de ganglios linfáticos centinela desagregados en placas de cultivo celular recubiertas de poli-HEMA de 6 cm (12 mg/ml, Sigma-Aldrich) Sigma-Aldrich) a una densidad de 200.000 células viables/ml. Las células se cultivaron en un medio basal DMEM/F12 de Ham sin suero (PAN Biotech GmbH), complementado con 0,5 x Pen/estrep (PAN Biotech GmbH), BSA al 0,5 % (VWR-Biochemical), 10 µg/ml de insulina (Sigma-Aldrich), HEPES 10 nM (Sigma-Aldrich), 1 x B27 (Life Technology GmbH), 10 ng/ml de EGF (Sigma-Aldrich) y 10 ng/ml de bFGF (Sigma-Aldrich), 4 µg/ml de heparina (Sigma-Aldrich), 5 ng/ml de GRO-α (R&D Systems), 20 ng/ml de HIL-6 (proporcionado amablemente por S. Rose-John) y metilcelulosa al 0,2 % (Sigma-Aldrich). Los cultivos se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % y O<sub>2</sub> al 7 %. Se controló semanalmente el crecimiento de las esferas. Para generar esferas a partir de líneas celulares de melanoma (MelHo, A375 mantenidas en DMEM, FCS al 10 %, 0,5 x pen/estrep), se sembraron en placas células sueltas a una densidad de 10.000 células viables/ml en placas de cultivo celular recubiertas de poli-HEMA en el mismo medio que para las células de ganglios linfáticos centinela, pero sin HIL-6 ni GRO-α. Las esferas se aislaron de forma manual.

## Xenotrasplante

Se recogieron esferas o células MCSP<sup>+</sup> de los ganglios linfáticos centinela desagregados usando una micropipeta o micromanipulador y se agruparon en un micropocillo (volumen 10-15 µl, Terasaki). Los micropocillos se recubrieron previamente durante la noche con 12 mg/ml de poli-HEMA (Sigma-Aldrich) a TA. Se trasplantaron células sueltas en un volumen final de 30 µl y 25 % de matrigel de alta concentración (BD Biosciences) como se publicó anteriormente (Quintana (2008) Nature 456, 593-598). Las células se inyectaron con una jeringa de insulina (Microfine, 29G, U-50, BD Biosciences) por vía subcutánea en ratones *NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> IL2r<sup>tmWjl/Sz</sup>* (NSG, de 6-8 semanas de edad, macho y hembra). Los ratones se adquirieron en el Jackson Laboratory y se mantuvieron en condiciones sin patógenos específicos, con agua acidificada y alimento *ad libitum* en las instalaciones de animales para investigación de la Universidad de Regensburg, Alemania. Todos los procedimientos experimentales con animales aprobados se realizaron con las regulaciones federales y estatales alemanas. Los ratones se palpaban cada semana en el lugar de la inyección. Un patólogo humano verificó el origen del melanoma de los xenoinjertos y el origen del paciente se certificó utilizando un análisis de repeticiones cortas en tándem (STR) (Cell-ID™, Promega). Debido a la amplificación del genoma completo (Klein et. al. 1999) de muestras antes del análisis de STR, que incluye digestión por restricción mediante Mse I, solamente se pueden utilizar los locus de STR TH01, D21S11, D5S818, D13S317, D16S538 y vWA

para la detección. Los fragmentos amplificados se detectaron utilizando 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Los tamaños de los fragmentos se determinaron manualmente usando Cell™ ID Allelic Ladder y Cell™ ID Bins 1.0 proporcionados por Promega.

## 5 Marcado de DCC con Ki-67

Para la tinción por inmunofluorescencia, las células se incubaron con anticuerpos primarios contra Melan A/MART-1 (dilución monoclonal de conejo 1:100 de Epitomics) y Ki-67 (monoclonal de ratón MIB-1 1:50 de DAKO) durante la noche a 4 °C. Como anticuerpos secundarios se utilizaron Alexa Fluor 555 (Invitrogen, anti-conejo de burro) y Alexa Fluor 488 (Invitrogen, anti-ratón de burro). El núcleo se tiñó con DAPI (azul), Melan A con Alexa Fluor 555 (rojo) y Ki-67 con Alexa Fluor 488 (verde). La contratinción se realizó con 4'd-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en medio de montaje (Vector, Vectashield).

## 15 Extracción de ADN y microdissección de áreas de tumores primarios

Se extrajo ADN de bloques de tumores embebidos en parafina después de resaltar las áreas tumorales por un patólogo (P.R.). Se utilizó el sistema PALM Microbeam (Bernried) para microdissección y catapultado. El ADN se procesó como se describió previamente (Klein (2002) Lancet 360, 683-689; Klein (2002) J Exp Med 196, 359-368).

## 20 Amplificación del genoma completo e hibridación genómica comparativa de células sueltas

La amplificación del genoma completo (WGA, por sus siglas en inglés) se realizó como describió previamente Klein (2002) Lancet 360, 683-689; Klein (2002) J Exp Med 196, 359-368 y Klein (1999) PNAS 96, 4494-4499). El método ahora está disponible comercialmente como kit (*Ampli1*, Silicon Biosystems).

## 25 Hibridación genómica comparativa de células sueltas

La CGH de células sueltas se realizó como se describió previamente por Czyz (2014) PloS one 9, e85907; Klein (2002) Lancet 360, 683-689; Klein (2002) J Exp Med 196, 359-368). Para la mayoría de las muestras se utilizó CGH cromosómica, ya que es un método muy potente, bien establecido para células sueltas. Se compararon cuidadosamente ambos métodos. Se encontró una buena concordancia entre la CGH de matriz y la CGH cromosómica cuando se aplicó a las mismas muestras (véase Czyz et al., 2014). Si bien aCGH puede detectar más cambios (principalmente para anomalías < 10 Mb), la imagen general para aCGH y cCGH es muy similar. Para los casos en los que se utilizó aCGH, la resolución se ajustó a la de cCGH.

## 35 Análisis de mutaciones de *BRAF* y *NRAS*

Se detectaron mutaciones en los genes *NRAS* y *BRAF* usando secuenciación de Sanger (Sequiseive, Vaterstetten, Alemania) después de la amplificación específica de genes a partir de muestras de WGA. Los cebadores para el análisis del exón 15 de *BRAF* fueron los siguientes: directo 5'-TCCAGACAAGTGTCAAAGT e inverso 5'-CTCTTCATAATGCTTGCTCTG, que abarcan las mutaciones del codón 600 (V600E, anteriormente denominada V599E; V600K, V600R). Las temperaturas de ciclo se establecieron en 94 °C (2 min), 60 °C (30 s) y 72 °C (2 min) durante un ciclo; 94 °C (15 s), 60 °C (30 s) y 72 °C (20 s) durante 14 ciclos; 94 °C (15 s), 60 °C (30 s) y 72 °C (30 s) durante 24 ciclos y una etapa de extensión final adicional a 72 °C (2 min). Los cebadores de PCR para el codón 61 del exón 3 de *NRAS* fueron: directo 5'-GGCAAATACACAGAGGAAGC e inverso 5'-ACCCCCAGGATTCTTACAGA que abarcan las mutaciones comunes del codón 61: Q61K y Q61R. El ciclador de PCR se ajustó a 94 °C (2 min), 63 °C (30 s) y 72 °C (2 min) durante un ciclo; 94 °C (15 s), 63 °C (30 s) y 72 °C (20 s) durante 14 ciclos; 94 °C (15 s), 63 °C (30 s) y 72 °C (30 s) durante 24 ciclos y una etapa de extensión final adicional a 72 °C (2 min). Los productos de PCR se enviaron para su secuenciación a Sequiseive, Vaterstetten. El ensayo de mutaciones se estableció utilizando células sueltas o ADN genómico de líneas celulares con mutación en el exón 15 c1799T>A (*BRAF*) y mutación en el exón 3 c181 C>A (*NRAS*) conocidas. El alelo mutante de *BRAF* se detectó en el 62 % (70-61), en el 84 % (MelHo) de las secuencias detectadas en todas las células sueltas analizadas y en el 61 % (70-61) y 86 % (MelHo) en el ADN genómico global. El alelo de la mutación de *NRAS* estaba presente en el 59 % de todas las células sueltas y en el 46 % del ADN genómico global. Cuando se microdisseccionaron varias áreas del tumor primario o se aislaron varias DCC, el tumor primario o las DCC se denominaron positivos si una de las áreas o DCC albergaba la mutación de *BRAF* o de *NRAS*.

## 60 Análisis estadístico

A menos que se indique lo contrario, se asumió significación estadística para  $p < 0,05$ , con todas las pruebas realizadas bilaterales.

## Espesor cuando las células tumorales se diseminan

65 Utilizando el método de Turnbull, se determinó que el 42,3 % de todos los melanomas se habían diseminado antes de alcanzar un espesor de 0,4 mm (fig. 1B). Independientemente del espesor tumoral, la diseminación se restringió al

63,5 % de los melanomas. Un modelo de Weibull modificado con un límite superior inferior al 100 % (fig.1B) predijo una asíntota del 63,5 % (IC del 95 % 53,5 a 73,4 %) y reveló que el 50 % de los tumores con metástasis se habían propagado antes de 0,4 mm (IC del 95 % 0,04-0,75 mm).

- 5 Para determinar la proporción de tumores en diseminación y colonización en función del espesor tumoral, los datos se ajustaron de forma no paramétrica mediante la máxima verosimilitud según el método iterativo de Turnbull (42) para datos censurados por intervalo. Como se desconoce, en qué espesor tumoral se produjo o se producirá un evento, todos los datos están censurados por la izquierda o por la derecha. Para la diseminación, la estimación obtenida se ajusta con el método de máxima verosimilitud mediante una distribución de Weibull con una fracción de pacientes sin diseminación para obtener estimaciones de parámetros interpretables para la proporción asíntótica de tumores en diseminación y el espesor mediano de tumores en diseminación.

#### Espesor tumoral cuando las DCC colonizan

- 15 De los 525 pacientes DCC positivos, el número de muestras con una DCCD > 100 aumentó con el espesor tumoral como función de distribución acumulativa de Weibull con una mediana de 8,9 mm (IC del 95 % 6,8 a 14,3 mm), es decir, 22 veces mayor que la mediana del espesor en el momento de la metástasis (fig. 1C). Para la colonización, la estimación obtenida se ajusta mediante una distribución de Weibull. Se utilizaron fórmulas explícitas para la distribución de Weibull para calcular las tasas de riesgos instantáneos. La función de riesgos instantáneos describe el riesgo instantáneo por unidad de espesor para un evento (diseminación, colonización) para esos tumores, para los que el evento aún no se ha producido. Por ejemplo, la tasa de riesgos instantáneos de 1 por mm (0,2 por mm) indica que el tumor necesita crecer 1 mm (5 mm, respectivamente) en promedio para que se produzca el evento.

#### Comparación de tumores primarios y DCC

- 25 Las estadísticas de frecuencia de ganancias y pérdidas entre tumores primarios y DCC se determinaron con una prueba de la U de Mann-Whitney. La significación estadística para mutaciones de *BRAF/NRAS* en tumores primarios y DCC emparejados se determinaron con la prueba exacta de Fisher.

#### Identificación de patrones de mutaciones

- Los patrones de mutaciones que discriminan entre tumores primarios y DCC, DCC de pacientes con melanomas delgados y gruesos y DCCD baja y alta, así como con y sin mutaciones de *BRAF/NRAS* se identificaron mediante la prueba exacta de Fisher. Solamente se consideraron los locus con una desviación típica de muestra cruzada suficientemente alta (> 0,25) que permitiera una discriminación de clase suficiente. En la figura 2A, solamente se incluyeron los diez locus más variables en términos de la varianza máxima entre las muestras sin tener en cuenta los marcadores de la clase de tumor primario/DCC. Se obtuvieron múltiples correcciones de prueba según Benjamini y Hochberg (FDR).

#### Identificación de mutaciones discriminatorias

- Para identificar el espesor en el que se pueden haber adquirido alteraciones críticas dentro del tumor primario, se dividieron las DCC de muestras con una DCCD ≤ 100 en dos grupos según los diferentes valores de espesor observados y se identificaron alteraciones genómicas que mostraban claramente distribuciones no aleatorias entre estos grupos, es decir, daban lugar a valores de p bajos de la prueba de Fisher. Los umbrales de DCCD y de espesor asociados con valores de p bajos podrían indicar tamaños de tumores primarios y alteraciones genómicas que facilitan la diseminación directa a los ganglios linfáticos.

- Se probaron todos los umbrales de DCCD por debajo de 100 para definir la población de DCC antes de la colonización y se encontró evidencia de diferencias estadísticas para determinados umbrales de espesor para los límites de DCCD 19, 24, 32 y 95; sin embargo, ninguno alcanzó el 5 % de significación.

- Se adoptó un enfoque similar para determinar los umbrales limitantes de DCCD y las alteraciones genéticas que marcan la transición de las DCC tempranas a las DCC formadoras de colonias en el ganglio centinela. Se formularon todas las regiones genéticas en las que la DCCD dividiría las DCC en dos grupos. Esta DCCD separaría después las DCC con y sin esa alteración específica e indicaría el número de células en las que se ha adquirido una alteración crítica para la progresión de la enfermedad.

- La solidez de los resultados con respecto al tamaño de la muestra se estimó excluyendo sistemáticamente dos células del análisis (submuestreo con enumeración de todos los casos). Las distribuciones ajustadas de los valores de p correspondientes se suavizaron por densidad del núcleo y se representaron gráficamente en 2D. Se realizaron análisis de grupos jerárquicos utilizando la distancia euclídea y el enlace completo. Los análisis se realizaron utilizando R (<http://www.R-project.org>) o JMP (<http://www.jmp.com>).

#### Análisis de supervivencia

Todas las estadísticas de supervivencia y el tiempo sin tumores de los xenoinjertos se calcularon utilizando una prueba del orden logarítmico (JMP, IBM SPSS Statistics 20 para Windows o software GraphPad Prism 6.0 para OSX).

## Resultados

Este estudio proporciona un modelo molecular prometedor que explica la evolución ectópica en la propagación del cáncer sistémico temprano. Por primera vez se informa sobre la extensión tumoral a la que se produce la diseminación metastásica de un cáncer humano; se basa en la detección *directa* altamente sensible de DCC en lugar de inferirse de las tasas de crecimiento tumoral (Engel (2003) *European journal of cancer* 39, 1794-1806; Friberg (1997) *Journal of surgical oncology* 65, 284-297; y Yachida (2010) *Nature* 467, 1114-1117}. La mediana del espesor de los melanomas con metástasis fue de 0,4 mm (IC del 95%: 0,04 - 0,75 mm), mucho antes de lo que se pensaba anteriormente. Sin embargo, la tasa de mortalidad a 9 años para los melanomas T1 fue del 11 %, que fue mucho más baja que la tasa de metástasis en este estadio (46 %), mientras que las tasas de metástasis y mortalidad en los melanomas T4 fueron similares (59 % frente a 54 %). Esta observación indica que, mientras que la diseminación se puede producir temprano, se necesitan factores adicionales para generar enfermedad metastásica letal.

Para abordar la discrepancia entre las tasas de metástasis y mortalidad de los melanomas delgados, se compararon los tumores primarios y las DCC equivalentes, que eran claramente diferentes en las CNA independientemente del espesor tumoral. Los tumores primarios mostraron una pérdida diferencial de material cromosómico, lo que sugiere claramente que las DCC se diseminaron antes de que se produjeran estas pérdidas. Esta conclusión no se ve afectada por las posibles limitaciones de la tecnología utilizada, es decir, CGH en comparación con la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Los controles extensos (figura 3C y figura 8) demuestran que la tecnología con células sueltas aplicada recupera cario y genotipos celulares de muestras clínicas con una fiabilidad y solidez mucho mayor (Polzer (2014) *EMBO molecular medicine* 6, 1371-1386) que los enfoques de NGS para células sueltas que son propensas a abandonos alélicos aleatorios (Lohr (2014) *Nature biotechnology* 32, 479-484; Ni (2013) *PNAS* 110, 21083-21088}. Por tanto, se demostró que las células de melanoma se diseminaron antes de que se adquirieran las CNA específicas y las mutaciones específicas (como *BRAF*, analizadas a continuación) en los primarios independientemente de la noción de que algunas anomalías (compartidas o no compartidas) permanecieron sin detectar por el enfoque de los presentes inventores. Las CNA se analizaron porque reflejan mejor la progresión cancerosa en contraposición a las mutaciones puntuales (Bauer (2006) *Dermatologic therapy* 19, 40-49; Shain (2015) *The New England journal of medicine* 373, 1926-1936}, que se detectan con frecuencia también en lesiones benignas a diferencia de las CNA (Hafner (2010) *PNAS* 107, 20780-20785; Klein (2013) *Nature* 501, 365-372; Shain (2015) *The New England journal of medicine* 373, 1926-1936). Por esta razón, el estudio no abordó la diseminación con respecto a la adquisición de alteraciones distintas de CNA excepto de *BRAF* o *NRAS*.

La conclusión de que la propagación de las células cancerosas se produce temprano en la progresión somática de un melanoma también es coherente con la posibilidad de que existan subclones menores en el tumor primario que sean más similares a las DCC pero que escapan a la detección mediante el análisis de muestras microdisseccionadas. Tales subclones, si existen, son genómicamente inmaduros en comparación con el clon predominante analizado; la existencia y diseminación (incluso si se produce en el estadio de T alto) de tales subclones indicaría entonces que las células genómicamente inmaduras muestran una mayor propensión a propagarse que las células maduras existentes paralelas. Sin embargo, combinados con la metástasis temprana documentada en 400  $\mu$ m, es más probable que los melanomas con frecuencia se diseminen temprano en la formación tumoral y temprano en la maduración genómica.

Se analizó si se detectan células genéticamente más maduras de diseminación tardía, que pueden ser células fundadoras de una metástasis con más éxito que las células cancerosas de diseminación temprana. Para esto, las DCC se analizaron antes de la formación de colonias de pacientes con melanomas gruesos. Se compararon con DCC precolonizadoras de melanomas delgados, pero no se pudieron identificar CNA diferenciadoras. Además, el número de CNA no difirió entre las DCC precolonizadoras de los melanomas delgados frente a los gruesos.

Esto dio lugar a la conclusión de que las DCC adquirieron alteraciones críticas dentro de los ganglios linfáticos. De hecho, el crecimiento más allá de una DCCD de 77-95 se asoció con pérdidas en el cromosoma 9p, que comprenden la región de *p16*, y adquisición de mutaciones de *BRAF*. Antes de ese punto, a una DCCD = 19 hubo enriquecimiento de la ganancia del cromosoma 7q, que comprende el oncogén *MET*. Una DCCD ~ 100 se asoció además con la formación de colonias en el ganglio linfático y un aumento significativo en el índice de proliferación medio de Ki-67 del 11 % (DCCD $\leq$ 100) al 22 % (DCCD > 100), lo que confirma la proliferación basal e indica la adquisición de cambios ventajosos. De manera interesante, el índice de proliferación medio del 11 % antes de la colonización se asemeja al de los melanomas T1 en la transición a la fase de crecimiento vertical tumorigénico (VGP, por sus siglas en inglés) que anteriormente se encontraba entre el 9-13 % (Gimotty (2005) *Journal of Clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, 8048-8056). Por tanto, las DCC de los ganglios linfáticos tempranos no están durmientes y muestran tasas de crecimiento que permiten la progresión.

Tomados en conjunto, se identificó una notable diferencia entre DCC precolonizadoras tempranas y DCC colonizadoras maduras. Los datos de supervivencia y los xenotrasplantes respaldan la conclusión de que las DCC forman metástasis solamente después de la adquisición de alteraciones críticas que permiten la colonización. Por lo tanto, las metástasis serán genómicamente diferentes de las DCC tempranas. Estos hallazgos están totalmente

respaldados por el estudio de secuenciación más grande que compara tumores primarios y metástasis equivalentes de varios cánceres (Brastianos (2015) Cancer discovery). En los 86 casos (incluido el melanoma), los tumores primarios y las metástasis diferían en gran medida y habían adquirido mutaciones privadas tanto en los lugares primarios como en los distantes. No se encontró ningún ejemplo en el que el clon fundador de la metástasis pudiera identificarse dentro del tumor primario, como se esperaría de la progresión lineal. Otro estudio, confinado al melanoma, también respalda la evolución de la ramificación, sin embargo, postularon ("dedujeron") mutaciones ancestrales que no se secuenciaron en la lesión primaria en un intento de rescatar el modelo de diseminación tardía (Sanborn (2015) PNAS 112, 10995-11000). Cabe señalar que los modelos matemáticos para la filogenia del cáncer aplican el "supuesto de lugares infinitos" (Deshwar (2015) Genome biology 16, 35; Jiao (2014) BMC bioinformatics 15, 35; Strino (2013) Nucleic acid research 41, e165) que afirma que cada mutación se genera como máximo una vez (Ma (2008) PNAS 105, 14254-14261). Sin embargo, esta suposición no está justificada en el cáncer, a diferencia de su aplicación original a la evolución del genoma de las especies (Ma (2008) PNAS 105, 14254-14261), porque, por ejemplo, los melanomas de pacientes *sin parentesco* convergen en la mutación clásica BRAF-V660E en el 40 % de los casos. Por lo tanto, no es razonable excluir *a priori* que dos clones del mismo cáncer adquieren la mutación V600E de BRAF de forma independiente. El análisis de células sueltas presentado en el presente documento indica que los modelos actuales de evolución de ramificaciones, como se deduce de los estudios de secuenciación de tumores en masa, subestiman la complejidad de la evolución del cáncer porque se basan en el modelo de lugares infinitos.

Las mutaciones de BRAF se encuentran en DCC en formación de colonias en los ganglios linfáticos centinela, pero rara vez antes. Aunque los nevos benignos albergan células mutantes de BRAF en un 70-88 % (Pollock (2003) Nature genetics 33, 19-20; Shain (2015) The New England Journal of Medicine 373, 1926-1936), no está claro si las mutaciones de BRAF (o generalmente mutaciones de la vía de MAPK) inician el melanoma y se transmiten linealmente. Varias razones argumentan en contra de este escenario para muchos melanomas. En primer lugar, los tumores primarios muestran tasas generalmente más bajas de mutaciones de BRAF que los nevos benignos (40 % frente a 80 %, (Platz (2008) Molecular oncology 1, 395-405; Pollock (2003) Nature genetics 33, 19-20), que indica diferentes vías de malignidad; en segundo lugar, entre el 0 y 10 % de los melanomas *in situ* y en fase de crecimiento radial temprano (RGP, por sus siglas en inglés) albergan mutaciones de BRAF (Dong (2003) Cancer research 63, 3883-3885; Verlinden (2014) Medicine 93, e285). Una tasa más alta de mutaciones de BRAF en tales lesiones solamente se observa en estudios que utilizan muestras con melanoma avanzado cercano (Omholt (2003) Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research 9, 6483-6488; Shain (2015) The New England Journal of Medicine 373, 1926-1936), pero no cuando los melanomas *in situ* se resecan antes del crecimiento invasivo (Dong (2003) Cancer research 63, 3883-3885; Verlinden (2014) Medicine 93, e285), lo que sugiere que la contaminación puede haberse producido en el primero. En cuarto lugar, entre pacientes con DCC de melanoma mutante de BRAF, fácilmente se podrían identificar células cancerosas sin esta mutación, refutando la clonalidad total para esta alteración también en las lesiones primarias.

Los hallazgos genéticos presentados en el presente documento son coherentes con los datos del paciente, lo que sugiere que la diseminación se produce con frecuencia al comienzo de la VGP (0,04-0,75 mm de profundidad). Cuando los melanomas en VGP se expanden en la dermis (es decir, se vuelven tumorigénicos), con frecuencia adquieren mutaciones de BRAF (Dong (2003) Cancer research 63, 3883-3885; Verlinden (2014) Medicine 93, e285) y aumentan su tasa de proliferación, con frecuencias de Ki-67 de > 20 % que es un marcador de mal resultado (Gimotty (2005) Journal of Clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 23, 8048-8056). Las DCC en SLN y posiblemente otros lugares metastásicos recapitulan este proceso durante la colonización. Los datos genéticos presentados en el presente documento y el modelo de progresión matemática indican que después de la adquisición de un fenotipo proliferativo, la diseminación se vuelve cada vez más improbable. Las tasas de riesgos instantáneos de diseminación disminuyeron con el aumento del espesor tumoral y las mutaciones de BRAF y NRAS en tumores primarios rara vez se compartían por DCC equivalentes, indicando que los clones mutantes de BRAF/NRAS eran menos propensos a metastatizar. En conjunto, la diseminación de lesiones tempranas, los datos publicados de mutaciones de BRAF en la progresión de melanomas primarios y la selección de alteraciones específicas durante la colonización de los ganglios linfáticos son coherentes con un modelo de un pasaje en gran parte paralelo a través del "Vogelgram" (Fearon (1990) Cell 61, 759-767) de células de melanoma en los lugares primario y secundario (figura 7). Es tentador especular que las células de melanoma reciben señales para diseminarse desde el compartimento estromal cuando invaden la dermis (figura 7) y continúan evolucionando después de alojarse en lugares distantes. Finalmente, la disparidad inicial entre los tumores primarios y las DCC con respecto a mutaciones de BRAF además de la fuerte ventaja selectiva que las mutaciones otorgan durante la formación de colonias, explica tanto la disparidad observada para mutaciones de BRAF entre tumores primarios y metástasis en el estudio de los presentes inventores y en otros estudios (Colombino (2012) Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 30, 2522-2529; Saint-Jean (2013) J Invest Dermatol; Yancovitz (2012) PloS one 7, e29336; Verlinden (2014) Medicine 93, e285), así como el aumento de la frecuencia de mutaciones de BRAF en metástasis en comparación con melanomas en RGP tempranos.

Queda por explorar con más detalle por qué el estadio T alto es un factor de riesgo en el melanoma. La correlación entre el espesor tumoral y la colonización (a diferencia de la diseminación) puede reflejar la anticipación diagnóstica (las DCC en pacientes con melanomas gruesos tuvieron más tiempo para crecer dentro del ganglio que las DCC de melanomas delgados) o sugerir que los tumores primarios facilitan la colonización por factores secretados (Peinado (2012) Nature medicine 18, 883-891). Dichos factores pueden actuar de una manera dependiente de la dosis, ya sea

directamente sobre las DCC o indirectamente alterando el microambiente local o sistémicamente. El hecho de que los melanomas T1 se curan principalmente mediante cirugía (Balch (2009) Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, 6199-6206) apoya firmemente los factores estimulantes de la proliferación secretados más abundantemente por los melanomas gruesos, que después promueven la adquisición de cambios genéticos necesarios para la formación de colonias. La prueba formal de este escenario requeriría sistemas modelo que permitan la progresión genómica *in vitro* de células cancerosas inmaduras a maduras desencadenada por factores de apoyo. Estos modelos no están disponibles actualmente. La progresión sin estimulación y consecuentemente lenta *in vivo* a lo largo de los años, como se observa en algunos pacientes, puede explicar las recurrencias tardías (Ossowski (2010) Pigment cell & melanoma research 23, 41-56) y argumentar, al menos parcialmente, un efecto de anticipación diagnóstica.

La falta de señales de apoyo adecuadas del tumor primario puede explicar por qué el estudio no pudo observar el injerto de células precolonizadoras en ratones NSG. Las DCC precolonizadoras rara vez prosperan, ya sea en ratones o en seres humanos después de la extirpación temprana del melanoma. Por otro lado, las DCC colonizadoras se injertaron en aproximadamente el 60 % de los casos, que es acorde con la tasa de injerto informada de 16 % -75 % para células tumorales de melanomas primarios (Boiko (2010) Nature 466, 133-137; Quintana (2008) Nature 456, 593-598). Las DCC generalmente necesitaban entre 20 y 50 semanas para formar xenoinjertos, que es mucho más largo de lo que las células de la línea celular o las células de tumores primarios tardaron en hacerlo (Quintana (2008) Nature 456, 593-598). Esto sugiere que existen diferencias adicionales, incluidas las no genéticas, entre las células de tumores primarios y las DCC con capacidad de colonización recién adquirida.

Los hallazgos presentados en el presente documento tienen implicaciones para la creación de terapias adyuvantes. En primer lugar, aunque el enfoque clásico ha sido determinar las características moleculares de las células cancerosas avanzadas (por ejemplo, comparando los estadios de T bajo y alto) y después dirigirse a las alteraciones asociadas a la progresión, esto puede ser ajeno a la enfermedad sistémica temprana y, por lo tanto, improductivo en el mejor de los casos. En cambio, puede resultar oportuno de manera importante determinar si las células cancerosas propagadas sistémicamente ya han formado colonias. En caso afirmativo, existe una mayor probabilidad de que las alteraciones genéticas que apoyan la formación de colonias se compartan con los tumores primarios y puedan usarse como diana. En segundo lugar, es posible que se requieran nuevos fármacos para erradicar la diseminación metastásica antes de la colonización, ya que las DCC precolonizadoras carecen de dianas farmacológicas típicas. Finalmente, la evolución molecular necesita herramientas novedosas para monitorizar la actividad de la enfermedad latente. Como se observaron alteraciones asociadas a la colonización en las DCC en todos menos uno de los nueve pacientes que fallecieron de melanoma durante el seguimiento, el diagnóstico de este distintivo de colonización antes de la manifestación de la metástasis puede presentar nuevas oportunidades para la selección y la programación de la terapia adyuvante. La administración de agentes dirigidos a *BRAF* mutante en pacientes que carecen de *BRAF* mutante no solo carece de beneficio, sino que podría estimular la vía de MAPK para promover el crecimiento tumoral (Poulikakos (2010) Nature 464, 427-430). Por lo tanto, el riesgo de promoción no deseada de la enfermedad en pacientes con tumores primarios con mutantes de *BRAF*, pero con DCC de tipo silvestre en pacientes en estadio IIC y estadio III podrían ser más altas de lo que se pensaba anteriormente. Por otro lado, dada la importancia recientemente apreciada de la diversidad de neoantígenos para el éxito de las terapias de bloqueo de puntos de control inmunitario (Snyder (2014) The New England journal of medicine 371, 2189-2199), la evolución continua de las DCC sostiene que la identificación de estas mutaciones y antígenos en DCC es imperativo para permitir y prevenir metástasis letales.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. Universität Regensburg

<120> Medios y métodos para la estadificación, tipificación y tratamiento de una enfermedad cancerosa

<130> Y1430 EP S3

<160> 2

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 12431

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Homólogo del oncogén vírico del neuroblastoma RAS (v-ras), NRAS [*Homo sapiens* (humano)] Cromosoma 1 de *Homo sapiens*



# ES 2 905 208 T3

<400> 1

gaaacgtccc gtgtgggagg ggcgggtctg ggtgcggcct gccgcatgac tcgtggttcg	60
gaggcccacg tggccggggc ggggactcag gcgcctgggg cggcgactga ttacgtagcg	120
ggcggggccg gaagtgccgc tccttggtgg gggctgttca tggcggttcc ggggtctcca	180
acatttttcc cggctgtggt cctaaatctg tccaaagcag aggcagtgga gcttgaggta	240
agtttatctc atgcatagtg ttcggttttg ggctgtggaa tgttcaggcg tttcactgat	300
gccagaaatg gagcagaatc tatcagctgg agacaaaggc cttgggcggg ggtccttcca	360
tttggtgcct acgtggggag atctttggag acagaaggga gaatgggaag gagttgcggc	420
ctggaggctt cctgctagag ctgagaagcc ttcggggagt aataggaagg gggatttcca	480
ttgcttaggc tgagggcggg gcccaaggac tgttgaaaaa tagctaagga tgggggttgc	540
tagaaaacta ctccagaagt gtgaggccga tattaatccg gtgtttttgc gttctctagt	600
cactttaaga accaaatgga aggtcacact agggttttca tttccattga ttatagaaag	660
ctttaaagta ctgtagatgt ggctcgccaa ttaaccctga ttactggttt ccaacagggt	720
cttgctggtg tgaaatgact gagtacaaac tgggtggtggt tggagcaggt ggtgttggga	780
aaagcgact gacaatccag ctaatccaga accactttgt agatgaatat gatcccacca	840
tagaggtagg gccagtggt agcccgctga cctgatcctg tctctcactt gtcggatcat	900
ctttacccat attctgtatt aaaggaataa gaggagagaa agtaaaaagt tattttgggt	960
atacattcag ttatgcaata agcttaacgt gtttatagag aacagttcat ttttattagc	1020
tgctgaagtt tctaaaacct gtccagtttt taacagttct gtaaaactatt gcaaactcag	1080
tgttgagttc attcatgagt ttcttcatat ataacagctc tattacatga gaaacacagg	1140
ccatagtagc gagactgtct gattgtatgg gagataatag gatggagata aaggattcag	1200

# ES 2 905 208 T3

agatgagtgt	tcttcaatat	ttatttatta	gctagttgaa	gcagctgaga	ccagatgatt	1260
ggagtagcaa	gaacttgaga	tttttagtct	ttatgcctag	gattttggtc	cctgtttgca	1320
gtttatttag	ttgtgtgata	ttgagcaact	gaatctctcc	caacctcatt	ttcctcatgt	1380
tttaaattac	cataaacttg	tcctgcctac	cacacagggg	tgttatggaa	agttaaataa	1440
tatatattaag	ttatttatga	atggtaaagc	actatgtaat	agtacttagg	gattctattg	1500
ttattatgag	agttcatggg	acagattgtc	ttcagtaagt	ggcacctaag	gctctttaaa	1560
taaagggttt	tgccggacac	ggtggctcac	gcctgtaatc	ccagcacttt	gggaggctga	1620
ggcaggcgga	tcacaaggtc	aggagttcaa	gaccagcctg	atcaacatgg	tgaaaccccg	1680
tctctactaa	aaatacaaaa	attagctggg	tgtggtggca	ggcacctgta	atcccagcta	1740
ctcaggaggg	tgaggcagga	gaatcgcttg	aaccagaggg	agagggtgca	gtgagccgag	1800
atcacaccac	agacctccag	cctgggcaac	agagcgagac	ttcgtctcaa	aaaataaata	1860
aatagataaa	taaataaagg	gttttgtaat	tttgttcagt	ttagaaatgc	ctaactttag	1920
agattatttt	aatcaacacc	tggcctccct	accatctggc	tactcgtggt	taattgatga	1980
aaactaactc	taatgtagcc	actataaaaa	attggttgct	aacccttggc	aaaatcttta	2040
ttttgagctt	aacagcttta	atattttaca	tgaaatgttt	aatattttta	ttaaatattt	2100
ttaaatgttt	gatttattga	gcaatttaca	taagtaaaat	acataaattt	tatgtctaca	2160
gcccagtgct	ttttgcgttt	ctatatagtc	atgtagctac	caccagata	acagtataga	2220
gcacttccag	tactccagag	agttctccaa	gtgtgatgac	attaaaatac	aagtaaaagt	2280
cctgttgcca	taaaaccaa	atgaaagtat	tttttatatg	atctatgcat	gtttgtcttc	2340
ctgagaaatt	aaacataact	ataccttggt	tggaaacctt	aagaatttga	ttcaggaata	2400
tttcccaaag	gtacatctgt	catgataaaa	aaaaaacctt	ctctgaaaca	aaggtatttg	2460
tatatatttag	cataaacaca	aatgatgtat	atagggccag	gttataattg	gtggaggtat	2520
gttttagattt	ctttaagtaa	aataaacagc	acaaataaaa	cagtccagtt	catagcttag	2580
tgaaatacac	tgggtactta	atctgtagcc	tcctggctgc	agtagagttg	tcatttgagt	2640
tactgtgttt	tcttaatctt	ttccaggaac	acagtgacca	tatttctttt	ctgcaggcat	2700
atagaatttg	gtgggttttc	ttttatgtag	ggtgatattg	gatacttttt	gtttgtgatt	2760
atatatttagc	aatttgaggg	acaaaccaga	taggcagaaa	tgggcttgaa	tagttagatg	2820
cttattttaac	cttggcaata	gcattgcatt	ccctgtgggt	tttaataaaa	attgaacttc	2880
cctccctccc	tgccccctta	ccctccacac	ccccaggatt	cttacagaaa	acaagtgggt	2940
atagatgggtg	aaacctgttt	gttggacata	ctggatacag	ctggacaaga	agagtacagt	3000
gccatgagag	accaatacat	gaggacaggc	gaaggcttcc	tctgtgtatt	tgccatcaat	3060
aatagcaagt	catttgcgga	tattaacctc	tacagggtact	aggagcatta	ttttctctga	3120

aaggatgatc	tttgtgttct	gaatctttat	ggggaaatga	ggttaccaca	ctaggggaaga	3180
tagagctttt	taattatggg	aagagttggt	tttaggttgt	ttgacattga	gaatctaggg	3240
taattactga	aagttaatac	tggaatttat	tttacataat	atactgttac	tataaagttt	3300
gataatacat	aagtgaagct	tgctactggg	aatgacttgg	aaccagagtt	gttgtaatta	3360
gagatcacga	aggaatttca	gagaggaaaa	catctccaag	aaacatcttt	cagtatgtaa	3420
tggaaaagat	aggccaggca	cagtggctca	cacctggaat	gtcagtgcct	tgaggaggcca	3480
aggcgggagg	atcactttca	gcccgagggt	tgagagaccag	cctgggcaac	agagcaagac	3540
cctgtctcta	caaaaataaa	aataaaaaaa	ttagtccacac	atggtggcag	ctactcgga	3600
ggcagagggtg	ggaggatcac	gtgagctcag	gagggtcgagg	catgctcact	ccactgcact	3660
gctgcactcc	agcctaatac	acagagcaag	attctgtctc	caaaaaaat	aaaaaataaa	3720
atgataggag	taagcaaata	ggaagtccat	aaagatgaaa	acaaagcaag	ggaacataaa	3780
gatagacttt	gtccatagaa	ccataaagtt	tcaaagctag	attggaccat	aaaaattcta	3840
gtacaatatt	cttattttgc	agaatcagaa	acagagttca	gaatgtcggt	tgtagggttt	3900
tggagtcagg	attgttatta	gtagcagagc	caggacccaa	aacccaaagc	tcctttttct	3960
tagcacagt	ttcttaaaca	gaataatata	atggttaaga	atgagaactc	tgcttggtt	4020
gaaacctagc	tctgtttatt	agcgacgtga	ctcaggggct	atgtggcttt	cctaacctat	4080
aatatggaaa	taataatacc	tacctcatag	agttgtgaag	attacagttt	taataaatac	4140
gcaaatcact	cagaatagt	cctggcacac	agtaaagtgt	acttaagtgt	tctgcctaaa	4200
ggcttgagtc	ttggcttatt	ttctatccat	gtgaagatgt	ctgctctcaa	aagcagattg	4260
gtccaacact	gaattcaagt	gttcttttcc	taacctgttg	tacttcccat	tttttttttg	4320
tctaaaagta	atagcagtac	ttaataaaat	gccacactt	ggcatgcatc	taataaatgt	4380
tttttgaatt	tctagaagtc	atttttcttc	tttcttacia	gaaattttatt	cattttttcta	4440
tatgccttag	ctcaaaccac	agagtattta	aaacatctta	tgaaaatgca	tatagtagag	4500
caagataaga	ttaatgaaaa	ataggcttaa	gtgagaccac	aaaaataagg	gtaaaataaa	4560
caaatttagg	agtgagcata	ttctgtgatt	gtgcatgaag	ttccagtggc	tttctaaagg	4620
tggactacaa	atgtgtcac	tggtgtgaaa	aggaaagtag	ccagctgaaa	gattcagtat	4680
ctgtatgctg	aaagccgtta	agttgctcgg	actagaagga	aattttccca	tggtacctca	4740
aagaggcttg	tttaatgtaa	aaatcagtag	taacctgaca	gtgacatggg	ccagggtactt	4800
taggctgtct	tatcccttaa	tgtaggctat	taccatcaag	cacagttttg	caaataagcca	4860
gtggaatgta	gttcagatac	atgactttgt	gggtaatcca	ggggtagaga	ctaaaacagt	4920
actgtgcagt	atgtggttat	ttacagttaa	ttaagattaa	ataaaattta	aaaattagtt	4980

# ES 2 905 208 T3

ccttgactac	caaatgctca	atagccacta	gtaggtacca	tgttgaacag	tacagatata	5040
gaccatttcc	atcatcacat	aaagtactgt	tggatttgtt	tggtaagac	aatctaaagc	5100
aattgtttcc	caggtgtgct	gtgtggtgtg	ccttacatgt	cattgaaagg	ggtgctgtca	5160
ggagttctag	atgcttcagc	ctccctttac	taagagcagt	tcttatgttt	tctattttat	5220
cgcttgggct	tccagataca	atgttttggt	ttaggtttgt	tttttttggt	tgtttgtttt	5280
tttttttttg	agacggagtt	ttgctctggt	tgcccaagct	ggatggagta	cggtgggtgcg	5340
atcgcggtc	actgcaacct	ccgcctcccg	ggttcgagag	attctcctgc	ctcagcttcc	5400
cgagtagctg	gaattacagg	cgtccaccac	catgcctgac	taattttttt	tgtattttta	5460
gtagacttgg	ggtttcacca	tgttggccgg	gctggtttca	aactcctgac	ctcaggtgat	5520
ccacccgcct	cggcctccca	gagggctggg	attacaggtg	tgaaccaccg	tgcccggcct	5580
gttttagttt	tttagagatg	gagtctccct	ctgttgccca	agccagagtg	cggtggcatg	5640
acactctcag	ggttcaacct	ctcagggatc	aagggatcct	cccacctcag	cttcctgagt	5700
agctggaacc	acaggcacat	gtgccaccat	gccagctaa	tttttgtatt	ttttgtagaa	5760
gcaaggtttc	accatgttgc	ccaggctggt	ctcggactcc	taggtcaagt	gatcctccca	5820
cctcaatctc	ctagagtgct	aagactatag	gcgggagtca	ccatgccag	cttcatctac	5880
aatttatattg	aagaaaatgt	ttgagcacca	cccaccttga	aaagtgatag	actgccttcc	5940
attaaatact	gtcacaccta	gttatattagc	agcagtgagc	ttcacttttt	atactttaga	6000
ccttaatcta	aagggtgatt	tctagttgcc	agttaaatcc	agagccaagc	tctttggaga	6060
atccaggagc	ctcactaggt	catgtatcag	gataaaatac	ccatccactc	ccattagaag	6120
gtgagcttgt	acttatggct	tcctgatggc	tgctgcaaca	agtctaaagc	agtctcctta	6180
gtatacaatg	tcttctctaa	gtggtagaaa	aaagcaaaaa	tactacaagt	taatagggct	6240
acataaaatt	tgctagtttc	ttttttgccc	tagccattta	ttccttcctg	aaatcttgtc	6300
tctctctcgc	tctctctttc	tctcgtcttc	actttctttc	tctttttctt	ttctcttttc	6360
ttttctttct	tccctttctt	ttctttcttt	tttctgttg	cccaggtgg	agtgcagtgg	6420
aacaattatg	gctcactgca	gccttgacct	ttctggaccc	aggtgatcct	cccacctcag	6480
tctcccaatt	agctgggact	acaggcatgc	gccaccacac	ccagctataa	tatatattgt	6540
atatatatatt	tttatattata	aatatatata	aatatatatt	tatatgtgta	aattatatat	6600
atttatatat	tataaattat	atataaatat	atatttatat	ataatatata	taatatatat	6660
ttatttttat	atattttata	tatatTTTTT	gggggggggt	gggggggatg	gagtctcact	6720
ctgtcgccca	ggctagagtg	tagtggcgtg	atcttggttc	actgcaatct	tcgcctccca	6780
ggttcaagcg	attctcctgc	ctcagcttcc	cgagtagctg	ggactatagg	cgcctgccac	6840
cacacctggc	taatttttgt	atttttagta	gagatggggg	ttcaccatat	tggccaggct	6900

ggtcttcaac	tcctgacctt	gtgatctgcc	cacctcaacc	tcccaaagtg	ctgggaatac	6960
agggcatgagc	cactgcaccc	agcctaatact	ttgtatTTTT	ttgtagagac	cgggttttgc	7020
catgttgccc	aggctaatact	caaactcctg	ggttcaagca	gtctgccctc	ctcagcctcc	7080
caaagtgctg	agattgcagg	catgagccac	tgtacccagc	ctaatacttgt	ttttcttatg	7140
ttctgataat	atattcccgt	ttttagggag	cagattaagc	gagtaaaaga	ctcggatgat	7200
gtacctatgg	tgctagtggg	aaacaagtgt	gatttgccaa	caaggacagt	tgatacaaaa	7260
caagcccacg	aactggccaa	gagttacggg	attccattca	ttgaaacctc	agccaagacc	7320
agacaggtat	ggtacagctt	tcagcatttg	tgcaagagtt	tgcatcagtt	gattaactct	7380
ggtagagatg	tgatccatat	tcatattctt	tggtgttatg	catttttttc	atttttattt	7440
ttttatTTTT	tatttttttt	taggcagagt	ctcactctat	cttctaagct	ggagtgcagt	7500
ggtgtgatct	cagctcactg	cagcctctgt	ctcttgggtt	caagtgattc	tcctgcctca	7560
gcctcccaag	tagctgggac	tacgggcaca	tcatcatgcc	cggctaattt	ttgtactttt	7620
agtagagaca	gggttttacc	atgttgccca	ggctgggtctc	gaactcctgg	cctcaagcaa	7680
tcctcccacc	tgggcctccc	agagtgcctg	gattacaggt	gtgagccacc	acgccagcc	7740
tggtgttagg	cattttttagt	agtgttcttt	ttcttaacgc	ttgttttaac	ccaaaatgaa	7800
cttactaata	ttctgttatg	gcatgtttac	tcctgcatta	acatccacaa	atatttcttg	7860
ggaagatcct	tgactaaaaa	tatttataaa	cattagttat	ttctctgtca	acaccagccc	7920
gtttatggct	taagcctcct	gaatggagtc	tttagtttaa	tgtagttttg	ttccgtgttt	7980
ctcacattac	ccttttctct	tgcatgaatg	tttatttggc	aaaatgtgcc	atttttatat	8040
cagcctgttc	ttgtgattca	ataggaatgt	gaaatttagt	gttctcttcc	ttaaatcacc	8100
atattttatt	ttatcagcta	ttcgttttagt	aattggaatc	ttatgtccac	ataaagagat	8160
acaaatgcaa	gagagcttat	aatttggatt	gtgtccgttg	agctagctct	ctcatttttt	8220
ttcatttttt	ccttttatag	ggtgttgaag	atgcttttta	cacactggta	agagaaatac	8280
gccagtaccg	aatgaaaaaa	ctcaacagca	gtgatgatgg	gactcagggt	tgtatgggat	8340
tgccatgtgt	ggtgatgtaa	caaggtgagc	atatggtttc	ttggcataat	tacaaatctt	8400
agtatatagt	attgggcaat	ttggaggagt	gctgggtgta	ttgtctatat	gttttttgag	8460
tttctgccta	tcctcttctg	cacattttcc	atatgacacc	ctttctgaaa	gtactgaggt	8520
ctaaagtgtt	taaaacattt	gattattcca	caggtatctt	tatatTTTTg	gtaacattag	8580
aaattataag	acattattta	tgaaatgtag	gcatacccta	ttcctggcaa	tgaccaggaa	8640
tttgaaggat	cactactttg	aaactagtta	ataaggacat	ggtttctgtt	ctttttttac	8700
agatactttt	aaagttttgt	cagaaaagag	ccactttcaa	ggtaggacaa	gtttggaaat	8760

gtattctcat	tcctgttaat	tttgtatatt	tgtttttctt	atactctgaa	tgtgtcactt	8820
atacaaattc	tgtttctatt	tcagctgcac	tgacaccctg	gtcctgactt	ccctggagga	8880
gaagtattcc	tgttgctgtc	ttcagctctca	cagagaagct	cctgctactt	ccccagctct	8940
cagtagttta	gtacaataat	ctctatttga	gaagttctca	gaataactac	ctcctcactt	9000
ggctgtctga	ccagagaatg	cacctcttgt	tactccctgt	tatttttctg	ccctgggttc	9060
ttccacagca	caaacacacc	tctgccaccc	caggtttttc	atctgaaaag	cagttcatgt	9120
ctgaaacaga	gaaccaaacc	gcaaacgtga	aattctattg	aaaacagtgt	cttgagctct	9180
aaagtagcaa	ctgctggtga	tttttttttt	ctttttactg	ttgaacttag	aactatgcta	9240
atttttggag	aaatgtcata	aattactggt	ttgccaagaa	tatagttatt	attgctgttt	9300
ggtttgttta	taatgttata	ggctctattc	tctaaactgg	catctgctct	agattcataa	9360
atacaaaaat	gaatactgaa	ttttgagtct	atcctagtct	tcacaacttt	gacgtaatta	9420
aatccaactt	tcacagtga	gtgccttttt	cctagaagtg	gtttgtagac	ttcctttata	9480
atatttcagt	ggaatagatg	tctcaaaaat	ccttatgcat	gaaatgaatg	tctgagatac	9540
gtctgtgact	tatctaccat	tgaaggaaag	ctatatctat	ttgagagcag	atgccatttt	9600
gtacatgtat	gaaattgggt	ttccagaggc	ctgttttggg	gctttcccag	gagaaagatg	9660
aaactgaaag	cacatgaata	atttcactta	ataattttta	cctaactctc	acttttttca	9720
taggttacta	cctatacaat	gtatgtaatt	tgtttccctt	agcttactga	taaacctaat	9780
attcaatgaa	cttccatttg	tattcaaatt	tgtgtcatac	cagaaagctc	tacatttgca	9840
gatgttcaaa	tattgtaaaa	ctttggtgca	ttgttattta	atagctgtga	tcagtgattt	9900
tcaaacctca	aatatagtat	attaacaaat	tacattttca	ctgtatatca	tggtatctta	9960
atgatgtata	taattgcctt	caatcccctt	ctcacccac	cctctacagc	ttccccaca	10020
gcaatagggg	cttgattatt	tcagttgagt	aaagcatggg	gctaattggac	cagggtcaca	10080
gtttcaaaac	ttgaacaatc	cagttagcat	cacagagaaa	gaaattcttc	tgcatttgct	10140
cattgcacca	gtaactccag	ctagtaattt	tgctaggtag	ctgcagttag	ccctgcaagg	10200
aaagaagagg	tcagttagca	caaacccttt	accatgactg	gaaaactcag	tatcacgtat	10260
ttaaacattt	ttttttcttt	tagccatgta	gaaactctaa	attaagccaa	tattctcatt	10320
tgagaatgag	gatgtctcag	ctgagaaaag	ttttaaatcc	tctttattca	taatgttctt	10380
tgaagggttt	aaaacaagat	gttgataaat	ctaagctgat	gagtttgctc	aaaacaggaa	10440
gttgaaattg	ttgagacagg	aatggaaaat	ataattaatt	gatacctatg	aggatttgga	10500
ggcttgcat	tttaatttgc	agataatacc	ctggtaattc	tcatgaaaaa	tagacttgga	10560
taacttttga	taaaagacta	attccaaaat	ggccactttg	ttcctgtctt	taatatctaa	10620
atacttactg	aggtcctcca	tcttctatat	tatgaatttt	catttattaa	gcaaagtgtca	10680

# ES 2 905 208 T3

tattaccttg aaattcagaa gagaagaaac atatactgtg tccagagtat aatgaacctg	10740
cagagttgtg cttcttactg ctaattctgg gagctttcac agtactgtca tcatttgtaa	10800
atggaaattc tgcttttctg tttctgctcc ttctggagca gtgctactct gtaattttcc	10860
tgaggcttat cacctcagtc atttcttttt taaatgtctg tgactggcag tgattctttt	10920
tcttaaaaat ctattaaatt tgatgtcaaa ttagggagaa agatagttac tcatcttggg	10980
ctcttggtgc aatagccctt gtatgtatgt acttagagtt ttccaagtat gttctaagca	11040
cagaagtttc taaatggggc caaaattcag acttgagtat gttctttgaa taccttaaga	11100
agttacaatt agccgggcat ggtggcccggt gcctgtagtc ccagctactt gagaggctga	11160
ggcaggagaa tcacttcaac ccaggaggtg gaggttacag tgagcagaga tcgtgccact	11220
gcactccagc ctgggtgaca agagagactt gtctccaaaa aaaaagttac acctaggtgt	11280
gaattttggc acaaaggagt gacaaactta tagttaaaag ctgaataact tcagtgtggt	11340
ataaaacgtg gtttttaggc tatgtttgtg attgctgaaa agaattctag tttacctcaa	11400
aatccttctc tttcccaaaa ttaagtgcct ggccagctgt cataaattac atattccttt	11460
tggttttttt aaagggttaca tgttcaagag tgaaaataag atgttctgtc tgaaggctac	11520
catgccgat ctgtaaatga acctgtttaa tgctgtattt gctccaacgg cttactatag	11580
aatgttactt aatacaatat catacttatt acaattttta ctataggagt gtaataggta	11640
aaattaatct ctatttttagt gggcccatgt ttagtctttc accatccttt aaactgctgt	11700
gaattttttt gtcatgactt gaaagcaagg atagagaaac actttagaga tatgtggggt	11760
ttttttacca ttccagagct tgtgagcata atcatatttg ctttatattt atagtcatga	11820
actcctaagt tggcagctac aaccaagaac caaaaaatgg tgcgttctgc ttcttgtaat	11880
tcatctctgc taataaatta taagaagcaa ggaaaattag ggaaaatatt ttatttggat	11940
ggtttctata aacaagggac tataattctt gtacattatt tttcatcttt gctgtttctt	12000
tgagcagtct aatgtgccac acaattatct aaggatattg ttttctataa gaattgtttt	12060
aaaagtattc ttgttaccag agtagttgta ttatatttca aaacgtaaga tgatttttaa	12120
aagcctgagt actgacctaa gatggaattg tatgaactct gctctggagg gaggggagga	12180
tgtccgtgga agttgtaaga cttttatttt tttgtgccat caaatatagg taaaaataat	12240
tgtgcaattc tgctgtttta acaggaacta ttggcctcct tggccctaaa tggaagggcc	12300
gatattttta gttgattatt ttattgtaaa ttaatccaac ctagttcttt ttaatttggt	12360
tgaatgtttt ttcttgttta atgatgttta aaaaataaaa actggaagtt cttggcttag	12420
tcataattct t	12431

<210> 2

<211> 208814

<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5 <220>  
<223> Protooncogén B-Raf, BRAF, serina/treonina cinasa [*Homo sapiens* (humano)] Cromosoma 7 de *Homo sapiens*

<400> 2

cgccctccctt cccctccccc gcccgacagc ggccgctcgg gcccgggctc tcggttataa	60
gatggcgggc ctgagcggtg gcggtggtgg cggcgcgag cggggccagg ctctgttcaa	120
cggggacatg gagcccgagg cggcgccgg cgccggcgcc gcggcctctt cggctgcgga	180
ccctgccatt ccggaggagg tgagtgtg cgcaccctg ccgccctccc gactccgggc	240
tcggcggctg gctggtgttt attttgaaa gaggcggcgg tgggggcttg atgccctcag	300
ccaccttctc gggccagctc cgcgggctgg gaggtgggca tcgccccgt gtccctctcc	360
gtcatgcagc gccttcctac gtaaacacac acaatggccc ggggggtttc cctggccccc	420
acccagatg tggggattgg ggcagcgggt gttgagcggg aggctatcaa tagggggcga	480
aactcagggt tgggtccgaga aggtcacgat tggctgaagt atccagctct gcatctctgt	540
gggggtgggg cgccggcggc ctgcagctgg aggatatagg ttagttgctg gggctgagac	600
aacagcccga gttactgtcg cgtgtaattc ttacatggct gtggggatga tggggctcat	660
catttcctct ctccctctcc ggactgcccc ccttctcagt ccgctgccct ttttcacttt	720
tctatttggg gatttctctt cacctgtttt acccagcaaa ttattttgat ttagtcttta	780
ctttttcaat cctaaatcgc agtttccgat gccttttctg gtctctggct ctctgttcct	840
aatgtttgtc agcgctctgt cgtgattgg taacccccat tctattccca tctaccgcc	900
gctcattttc cagttgtcgg acctgcctgc cttctaacc cagctccac ttaagagcat	960
ttttgcactt ctcttaccct ggtcctcttg aggctctgta cttgatctca ccactcccta	1020
acattgttgt ctgttgttat cttcacaaat cctcctggac actttggagc tacttgtttt	1080
ctgagcccag aagctgtcaa gattccatca ggtttcactt ggctcttttc gcgcttgac	1140
tactggcact ttttggctag tcgtccattg tgcattcaca cctctttatt cctaccatt	1200
tttataggct tgattgattt cttagtgttg tctcctttt tgcctatatt ttttcctttt	1260
cctttttcct ctccagtcct tgcttctctc agcctgtttt tgcattagtc agcctcttag	1320
cactgtgtca aattatttac gtttttttat tacataaaat ttattacaaa tatttggtat	1380
tttattacag aaaataatac tttattatgc ttacaaaata agatatggta taataattgt	1440
ggtttacagt tattgattag gtaatgtgac ttactctgtt gactttgctc gaagttctct	1500
ttgctactta ctattaacat ctaatttctc aattctcata acatctcatt ctctctgcaa	1560
tttttttttt gcatcatcat ctttggaaat tcatccaata tgcttgcttt attcagcatc	1620

10



# ES 2 905 208 T3

agcttgttta	tgataatggt	tgttttctac	tctttatata	atctttgtta	catgccccaa	1680
atgtgttctg	taccatcatt	tgatctgttc	taaaatttct	catttttaag	tttcttaaaa	1740
tcattccact	tttcagtatg	catttttgct	tagatcagtt	tcctctcata	tctgttcctt	1800
tccccagct	tcttgatttc	taaggagaaa	gctcttctct	acttcaattt	cctagtttat	1860
tctgtttccc	ttgtttccag	ttaccattca	ttttgccttg	tttcctggct	tttggtactt	1920
aactttctga	agcttcctct	tttcttctcc	acacctccac	gttccttctt	atttataaac	1980
atctttgttt	cctttgacat	ggaaatttat	ttttaggata	cattgttttt	aatggataaa	2040
tactaggggt	cacatctgct	gtctgttttc	tccaggaatc	ggatatgcct	ttgtcttaac	2100
caggcacagg	tgctctgga	ttttatttta	ctctgtaata	gatgtgtagt	tttgttgaat	2160
tgtatcttgt	ttgaagacta	ctacagagtg	gaacaatgag	tgaagtaata	agtaggggtt	2220
atgaaattgt	aattctctga	ttataaaatt	gtttatcttg	ggaactttgc	tgcagagtta	2280
ttagaaccgt	ttgcaattct	gtaaagaagg	cttttgtgaa	gtaaaatctc	tacccttcta	2340
ttttatttga	aagggccaga	ttgtttggaa	ctgtaccccc	tgaagagtct	gatttagtaa	2400
gtgagagcga	gggccatgga	tttctgtatt	tggcacatgt	cttgagcagt	tcccatgtac	2460
caatccttga	gaacctctag	gctagctgaa	tttaagtata	aattgccagt	aattggaaaag	2520
catattcata	tcttctgaaa	ctataaggat	actctcattt	tacttggtta	aaaaacaagt	2580
gtttcctact	gtcctcttta	cccaggtttt	aatgttttagt	ggtgaacagt	agttttccct	2640
ctacattttt	ttctgaactg	ataataaatg	tatttggctg	ggaggggtgac	attgattaaa	2700
aaatgtatct	cttgaatgta	aatatcagta	ttacagatga	taaaataaat	tcctccaaga	2760
aataatttta	aatttgaagt	tgatattcag	tggaactga	aatgtgctgt	ggtcttttat	2820
ttgaagtctt	ccttacattc	acttaaaggg	atcttttact	gcaaattaca	tggaaagaat	2880
gaaaaggttt	gcttgtgtgt	aatgacacat	tttattctga	agattttattt	tacctaacag	2940
taaaatgtag	gttttttttt	tttaataaaa	agtttcccag	agggaaattt	catctaaaaa	3000
aaaagtctga	tttcaaaggg	aaagcaagtc	attatcaaaa	attagaaaac	tataagtaca	3060
aaaagtaaaa	aatcatcagt	aattttgcc	ctaagatatt	attactatag	acattttggt	3120
gtattccatc	tgttcttttt	taatgctttt	ataacactat	gtagttttgt	attttaaaaa	3180
acttaaagca	aaaatttcta	cgtattatta	gacatactgt	gattttattta	actaatcatt	3240
tttttggggg	gttaggttgt	ttttaatttt	ttactgccat	caaacatctt	gaacatagga	3300
tgtagatttt	agtctttaaa	atatgttggg	gaatgaacaa	atttcacatc	ctgtatttgt	3360
agtattaata	ctttgtaggt	gctcaaaaata	gaatattctg	gtaaatgatt	agtgccttatt	3420
aaatatttat	caaataaatg	tacttgtact	tttggcatta	aacattaaca	tctgaccatt	3480
tatatttacc	tgattttttt	tctatggcca	tatggtatga	aatagtgtat	ggtataaatt	3540

aaccatatgg tataataaat acattttttt aagtgtgata ccagagtgat atttattaac	3600
tgttcttcct gtgctgtttc tgtagaaggg agcttctcac aattgcatta gaattacaat	3660
tttattatgt tctgttttca agatctctga tcgtcagtc taaactgttt aattataata	3720
atgtattgac tagggaatat tctgggatat aatctccttt ataatgaggt ccaactgtatt	3780
aaaatacatc tttgcaagcc acaccagggt ggattgcac ataaccctga aaagtgggat	3840
tctcattaat gcagggtgctt gtgcagtttt ggctattgct gttaatactt atacagatat	3900
attcacagggt gcccttgtgg caaaaatcat aaaatagttg tttgtctttg gtatttctag	3960
tgttcacttt ctatattctt ttctctctcc ttatttactg aactcccttc tttaggcatc	4020
cactcactcc tttttctggt tagaatatta tctgtcagtc attttatatg ttggccatta	4080
aaggaataaa ctgtcagtaa acagctaaga aaggaatgtt ggactgggtg cttgaatcct	4140
tgaatgtagt aaatgtgagt gcaaacttga ttttaattga catgtatttg gataataggc	4200
cagaaaaatt acattaggggt aacaggctag aacagtctga cttttcttgt ttttctatcc	4260
cttgctttct tgattagaat gaataggagg tgggtctgga tatagcagct ggaaacctgt	4320
gttccatgag tgatggggaa gagaggagg gaataggttc ctctgatttt tggcattttc	4380
taagacctga tgcccacctt gtcagagaat gcgatgacta cttttgtgtt cttccttttc	4440
cctttttctc ccaattataa aattgttttc tctttcagaa ctgcagaagt gcattttgtt	4500
tctttgacac tttgatgttg ttaatttagc tgaataccta gtgaacattt tgtgtcataa	4560
tccccttggt ttatgaaatc cagtatggtc tagtcacctt acatttctgc ctcatattgt	4620
ccttaagcct ttttttgtca gtagctctta ctagattttg tcttcacag aagttaaagt	4680
gttttaagtc ctttactcat tctgtttctc tattttaact tacattgggt attctgtaaa	4740
gtcagatgtg gcagtgggc tggctcgtggg ggctcacacc tgtagtccca gctacttggg	4800
aagctgagat gggagcatca cttgagccct gaagttcgag gctgcagtga gccatgatcg	4860
caccactgca ctctagcctg gcaacagagt gagaccctgc ctcaaaacaa acaaacaaac	4920
aaacaaaaaa aaaacaaaaa aacttgcttg tagaacttct gaattcaaaa taggtgggcc	4980
tatttgggag cttttctggt ttttaagggt caagtactgc tttttaaaat cataagggtta	5040
tggataactt catgttagtg taagaagaaa aatatagcct catttgttcc atttctttct	5100
taaatttttt gttttcattg ccatgttttt atttttcgat ttcaattttt ccagcctaaa	5160
tcactaacat acttaattag catggtaatc agaagatact cttaataca gtctccaccc	5220
taacattaag caattatttt tccccctac cctctgagat tatttttgtg tccatgtttt	5280
ctcttgggct taaaaaaaaa aactattatt ctaattcctt cctgtatcaa gactatgcat	5340
atagagggaa ctcaatgcc agtaacttct ttttctgggc cctgggtgat tagaatataa	5400

# ES 2 905 208 T3

aaattgcttt	gaactcaatt	aactttatat	cttctggaag	ctctgtaaca	tcgataaag	5460
cgtcgttttc	attcttgtaa	tgtagctgca	gttcctgaca	gcacgtttgg	gacaaatgta	5520
ctgtgggacg	gtggttttca	aagtacgcca	gagctctagg	agaatttttc	gaaaacattc	5580
tatcattgta	aataataatt	tttttttttt	ttttttttga	gacggagtct	cgctctgtct	5640
cgcagactgg	agtgcagtgg	cgcgatctca	gctcactgca	agctctgcct	cccgggttca	5700
cgcctttctg	cctttctcct	gcctcagcct	ccccagtagc	tgggactaca	ggcgcctgcc	5760
accacgcccc	gctaattttt	tgtattttta	gtagagacgg	ggtttcaccg	tgttggccag	5820
gatggtctca	atctcctgac	ctcgtgatct	gcccgcctca	gcctcccaaa	gtgctgggat	5880
tacaggcgtg	agccaccaca	cctggccaga	ataaaaattc	caaattgcac	taatgcatat	5940
gtgaaactgt	ttttgtctgt	tttgtagttt	taaaatcttc	atctataata	gtacctggca	6000
cataggtact	aaaatatattg	gtgaaagaat	tagtgaataa	aaccttactg	gatatgaggt	6060
gatctgattt	tctgtaacat	tctattcttt	ttttctgccg	gtcacaaaat	caccttatga	6120
aattgacagc	caaattggct	gcaacaggca	gtttgaaaaa	cactgttttg	gggtttcaag	6180
gaccttcttc	agaggttacc	ccagggtctct	gtttagtgcc	tctataaccag	gggcccccaa	6240
cccctggggc	acagcctcgt	atctaccagt	ccgtgacctg	ttaggaacct	gactacaccg	6300
caggaggtga	gtggcaggca	agtgagcatt	accgccaaag	ctccacctcc	tgtcagatca	6360
gcggcaggag	cgtgaaccct	atcagaaact	gtgcatgtga	gggatctaga	ttgtgtgctt	6420
cttgtgagaa	tctaatagcct	gatgatctga	ggtggaacaa	tttcatcctg	aaacccccctc	6480
taccctgttc	catggaaaaa	ttgtcttcca	tgaaattgggt	cactgggtccc	aaaaagggttg	6540
gggagtgtctg	ccctatacca	taactattga	agttcttcat	ttatctgctt	tacatgttag	6600
tttccttgaa	aaaagggttt	tatggctgta	aaaatttttag	agctactatg	tatggaagag	6660
aggtttgtgc	tggcataaat	cttctcaggt	atcatctgtg	tagaaaattt	caacaacttg	6720
tgtcttaagg	cagaggtcag	caatcttaag	ggtcagatgg	caaataattt	aggcattgtg	6780
ggacatacag	ttcctctcac	aattcctcaa	caatactgta	gtagctcaga	agtagctaat	6840
agacaatatt	taaacaaatg	agtttgactc	tgttccagta	gtcattttca	ggacactgaa	6900
atttgaattt	catatcattt	tcatgtgtca	tgaaaatctt	cttttgattt	tttttctacc	6960
acttaaacat	gtaaaaagta	ttcttagctt	gtgagctata	caaaagcaga	tagtgggcca	7020
gttcatgggc	tgaactgttc	tgactcctgg	tctaaggagg	actatatatg	ttatatattga	7080
ggttctcaaa	gtaagatgta	ggttagaggt	ctatagaaag	ttcataattg	cttttgtaaa	7140
aactagattg	atttatattga	gagggagaga	gaggtggagt	ttcactgtat	tgcccaggct	7200
ggacttgaac	tctgggctca	agcaatcttc	cagcctcagc	ctcccaagta	gctaggacta	7260
caggcatgca	ccaagcccag	ctcctagttc	ctctttgcac	tcagtttcat	cttctaccct	7320

# ES 2 905 208 T3

cagcccctgg	caaacactgg	tctgatctct	gtgccctttc	cagaaagtca	tataaatgga	7380
gtcatataaa	agtcatatca	gtggggcccg	gcatgggtgc	tcacacctgt	aatttcagca	7440
ctttgggagg	ctgaggaggg	cagatcacct	gaggtcagga	gtttgagact	ggcctggcca	7500
acatggtgaa	accccctctc	tactaaaaat	acaaaaatta	gccgagcatg	gtggtgggca	7560
cctgcaatcc	cagctacctg	ggaggctgag	gcaggagaaa	cacttgaacc	cgggagaggg	7620
aggttgtagt	gagccgagat	cgcgtcattg	cactccagca	attgtgaagc	agtgggttaag	7680
gttcattcat	tattttacat	atggatgtcc	agttgtttca	catttatcaa	atttcttttg	7740
aatcaccttg	gcacttttat	tgaaatcaat	tgcttatgtt	tgtgagtttt	ggattctact	7800
gttttattga	tctgtgtgtg	ttttcttagg	ctaatacccc	actaccttag	ttatgatagc	7860
tttatagtta	aatttaaaat	caggtagggtc	cagttgagaa	gattttttaga	actttgactt	7920
tttaatttct	tgttaccata	cttttggaag	gagaagactc	ataattttat	tcagggttttc	7980
aaaggtgtct	tctaccccca	aatacttaag	acttcagtat	atagttaata	tatctctgtc	8040
ttgaattatg	tggtgggtgag	gttcatgaaa	agtgacaggt	aaaagttgca	acaaaaatta	8100
atttccttat	aagaaaggac	atattttagt	aggttgcaca	gaaaagtcaa	tcacgtcctt	8160
tttaccgtgt	tgcatatatga	ggtgtaatca	aaatgtgtat	aggggaaaat	gaatatgtta	8220
agatgtttat	tcaccaaaaa	aagtcaccga	aagtgtcaat	taggttggtga	aagatactag	8280
tttacaatgt	gttatttctc	atcttcatta	gaagagttct	tccatttgaa	acctatgtca	8340
tgttctgtga	tatttcagag	ttagtatctt	tatgaatctt	aggggcatca	ttaaatacatt	8400
atgtttcttc	taaggaaagg	catatggtag	tagttggtca	tatttctacc	tttttcagtg	8460
gggcctatag	ggccccttta	ctttgtttta	aactgcactg	atagcttttt	actggttagc	8520
ccaggggaatt	atccctacag	tgtaaaatga	tgtttctcat	catgattttc	atttaataat	8580
ttaaaaaacaa	aataacagga	aacacatgtt	tctagagagg	aagtgtggaa	tacctgacta	8640
gtagaggggtc	aggtgacaat	tgcaaggta	gaaactgact	aagttttgac	catgttgcaa	8700
ggagtatcgt	tccagttttg	ttgggtcacc	ttgcagagtt	tttaaaaaaa	atccttggggt	8760
tttttttgtt	tgtttgtttg	tttgtttttg	tagagatgct	gtgttgctca	ggctagtctc	8820
gaaatcctgg	gctcaagcag	tccttcccag	agtgtctggga	ttacaggcat	gagccaccgc	8880
accagcatc	accttgccga	ttttgaaact	acacttccag	ggagagagta	atacaatatc	8940
ttggcagact	atttttaact	attgttccaa	aattaatctg	tttttaaaaa	gtaaagaagt	9000
gtggatatct	ttaaaagata	ctttaattag	gctgggtcacg	gtgggtcatg	cctgtaatcc	9060
cagcactttg	ggaggccagg	atgggtggat	cacctgaggt	caggagtctg	agaccaacct	9120
gaccaacatg	gagacactcc	gtctctacta	aaaatgcaaa	aaattagccg	ggcatgggtg	9180

# ES 2 905 208 T3

cgcatgtctg	taatcccagc	tacttgggag	gctgaggcag	gagaattgct	tgaacctggg	9240
aggcgagggt	tgcatgtgagc	cgatattgcg	ccattgcact	ccagcctggg	caacaagagt	9300
gagggaaact	ccgtgtcaaa	aaaaaaaaaa	aagatacttt	aattatattt	aagttgggga	9360
atacttttgt	tttataattt	ttcttgcact	aaatatgtaa	cctttaagtt	aataacacca	9420
gaaaattttt	actttatagt	tttagaactg	cttaattgaa	ataaaatggt	aggatacttt	9480
gaattagtca	cttatttttg	catattttta	acagtttaat	gtactgcttg	gggttggttc	9540
tcaattgact	tgatattttt	aaactgtatt	ttttaccttg	taccatttat	tttgcaaaat	9600
aaatttctat	tttggttat	agatgtattt	ttaatattaa	aggggattat	tgggtgcagc	9660
cataaaattg	taattaagtc	ttaagtaggt	atggtttttt	tttttttttt	tttttgga	9720
cggagtctcg	ctctatcatc	catgctggag	tgcatgggtg	tgatctcggc	tcattgcaac	9780
ctccgcccc	ccccccccc	gggttcaagt	gattctcctg	cctcagcctc	cagagtagct	9840
ggcactacag	gcgcatgcca	ccatgcccg	ctaatttttt	tgtatttttg	gtagagatgg	9900
gatttcacca	tgtagctag	gatgggtctg	atctcctgac	ctcatgatcc	gtccgcctca	9960
gcctcccaaa	gtgctgggat	tacaggcatg	agccaccgtg	cctggctgat	tatttttata	10020
gagctcttgt	tagcgtaatt	tctggtaatg	ttttatggag	gtgacttaat	tcccatcata	10080
aaaatatccc	atcttttctg	tgactagcaa	gcagttattg	cctttataac	ttttttttac	10140
cataaaaaga	taaagtacta	ttgataatta	ctcctaatta	actcagaact	tttttgtttt	10200
acacacatta	atatatactt	ccatgggaat	agtgtcagag	aacatcaa	agggagaga	10260
ttatgattca	gagtggctct	tatattccta	ttctagagcc	acagaaaatg	ttcatctccc	10320
tttagttttt	gcaggattgc	ctctaacact	gatgatattc	cactcatatt	cttcctgcac	10380
atgccttctc	atactaacag	taagtcacac	aatctcaa	aagtttcatt	atacatgaga	10440
actcagttga	atgcttgcc	ttcactggca	tctcttgatc	ctcctcccc	tccttatgg	10500
atgcactgaa	cttctagtag	gccatatgtg	ttaagtagat	cataggagt	ctatgaaa	10560
aaagtgaa	gatgaatatg	taaaagcctt	cacaaaatta	tagtagtggt	ttctgttgat	10620
ttttaagaca	aaagataaat	actatgtatg	taaaaatttc	ctttcagaaa	tctttgttct	10680
tttttttggt	ttgaatgttc	aatatgctta	gcacagggt	ctagttaaca	cttttggcag	10740
ttcttaatgt	gggactgact	gatgattgtc	ctagaactgt	ttcagtgtta	actacattct	10800
attaatgtta	ctttaaaaca	ttatttaatt	aaagaaacat	gaagtggcaa	catactgatt	10860
catgtgttca	gtaagcaatt	catgggaaag	aggtaagctt	tcttaataac	agtagaaaga	10920
ctgttccatt	tataggaaaa	ctggtaatta	tgacttggtg	tttggtattt	aaaagctgtg	10980
gttggccggg	cgcatgggt	cacgcctgta	atcccagcac	tttgaaaggc	cctggcgggt	11040
ggatcatgag	gtcaggagat	tgagaccatc	ctggccaaca	tggtgaaacc	ccgtctctac	11100

taaatataca	aaaaattagc	tgggcctggt	ggcatgtgcc	tgtaatccca	gctactctgg	11160
aggctgaggc	aagagaatcg	cttcaatcag	ggagtcggag	gttgacagtga	gccaaagatcg	11220
cgccactgca	ctccagcctg	gctacagagc	gagactctgt	ctcacaaaaa	aaaaaaaaaa	11280
aaaaaaaaaa	aaaaagctgt	gattaacatt	tgctttgtca	ttcatccaaa	actacattgg	11340
tgacttttgt	attgagtcac	ttcttagggc	aacaggtatt	catgtattca	gtaaataat	11400
gagtgccctac	tatatgccag	gtagtgatct	aggtgcttag	tagtacactt	gaaaacaaaa	11460
caaaggtctc	tacccttatg	tagctgctgt	ccagtgaggg	ggtgtgtgtg	tattggggga	11520
tggggctgag	aaaccttaga	catacagaaa	ggaaattatg	tagtatgttc	aaaggttaata	11580
agtgctgtgg	agcaatgaaa	gttaaacagt	ttagggctgg	gatgggggta	ggtagcaatt	11640
taaatagggga	ggtcagggta	ggcctcactt	gagaaggggg	tatttgaaca	aaaatttgag	11700
aaaggaggag	gaggcatttc	agataaacca	attagttcaa	agattctgtg	tcgggaatgt	11760
gccttgcccta	tttaagaaac	agcaggaggc	caaagttgct	ggggcaaggt	agagactagg	11820
ggattagggga	aggatctctt	tcagttatct	aggccatatt	ggtgatagca	gaaatactga	11880
gaagtagtca	gattttggat	gttttgaaag	tagattcatc	ggggcttggg	ggctcacgcc	11940
tgtaatccca	gcactttggg	aggccgaggc	gggcagatca	cccagaggtga	ggagttcgag	12000
accagcctga	ccaacatggt	gaaaccctgt	ctctactaaa	aatacaaaaa	ttaggtgaaa	12060
tattgaagga	gatgttttga	ttgaagtgat	tttaagagag	aagaggaggg	gaagtaaaga	12120
tggtgaggaa	ttatcctgta	aaggggaaca	gagaaatggg	gccagagcta	gtgaggaaag	12180
tgggggtcaat	aaatttttta	tgataagaaa	aagaagagcg	tatgatgata	ggaatgagcc	12240
attagagagt	aaaacgtttc	aggagggaga	gagaagaatt	gctgaagcac	tgtcttagaa	12300
gaggtaaagag	ggaaagggat	ttagtgtata	aataggaagg	attggctttc	tataggagca	12360
tctatacttt	atgataatag	gccattaagc	agagtatgtg	gttagaaatg	ctgctaggaa	12420
ggtcgacgtg	attggtggag	tctgtacacg	ttctgttgca	gttgctttgg	tttttttcag	12480
tgaagtaaga	cttgagggtta	tcagccgaga	atgaggattg	gggatatgtg	aaagtagctc	12540
cgcagcagta	tgggagcata	aatgaactgg	agacaaatag	taaaattaat	gggcaatttt	12600
ttttccttta	agagatgggg	gtctcactct	gctaccagc	ctgggggtgca	gtggcacagt	12660
catagctcac	tgacgcctcc	aactcctggg	ctcaagtgat	tttctcacct	cagcttccc	12720
agtagccagg	actataggct	aatggcaata	ttaagttatt	ttatgagttg	tctagacagc	12780
attatgagtc	tcctaacttt	ttggtactga	tcttcagatc	agagttaa	gtaacttgcc	12840
caggcaattt	aaacactcaa	tatgagtcac	tttcatttgg	actcaa	ggaatcattg	12900
ggaaatagaa	catgaattta	ttactcctta	atgaagtacc	tgccactatc	ctgccatgaa	12960

# ES 2 905 208 T3

tgtaggctaa	atttggagtg	gtctggtaac	tgcttttctt	ttaaaaaaat	tttcttcac	13020
ttttctgtat	caaatactta	ctggtttttc	tatgtagaat	aacataatct	catcattact	13080
ttctttcaaa	cactctccaa	atttgacttg	tctttgctca	tgtttttctt	accacctgaa	13140
atacagattt	cctcccccat	cccaccctcc	aaaccttcca	gacttacctc	acctaccgtt	13200
tattgtagga	agcttttctt	aacctctttc	caagtcctag	tttgatgcct	ctgctttgtg	13260
cttttgtaga	atcccagagt	ttaccttggt	ttactcacta	tatcgatttg	tgggggtttt	13320
ttgttaatat	gtatttcttt	ttcctctaga	cctgcactgt	tcagtcatac	tttctgtgat	13380
gatggaaatg	ttcagtgtcg	tcttaatatg	gtagacagta	gccgtatcta	tgtggctact	13440
gtgcacttca	aatttgcata	gcaggactga	ggaactaaat	tttatttcat	tttaattaat	13500
ttaaaaaata	ctagcctgat	ggctagtggc	tgctttaatc	agtgcagttc	tagaccctt	13560
caaagtcaag	agtgtgtggg	attcatactt	attctctcgt	tgcttaacaa	taatactgtc	13620
taatacttaa	atgactgaat	tctttttcgg	tactcttagt	ctgcatagtt	ataactcacc	13680
tagaatatgg	cagttttgtt	ctctagattt	ctgtctttaa	ccatggcttt	tcagtttgtt	13740
ttcaagatta	tgttgattta	cacagcactg	agttcttcag	tcctgcgaag	ttagcgtttt	13800
ggttggtatg	ggtggctggc	atctgtaatc	ccagcaatat	gggaggctga	ggcgggacga	13860
ctgcttgaag	ccaggacttt	gagatcagcc	tgggcaacat	agcgagcccc	tgtctctaca	13920
aaaaattagc	tgagtgtggt	ggcatccaca	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgaggg	13980
cgggaggatt	gcttgaaccc	agttcacggc	tgtagtgagc	tatgatcaca	ccactgcact	14040
cctgcctggg	tgacagagca	ggagtcaccc	tctcaaaaaa	aaagtgtatt	ttttcccctt	14100
taggactgaa	aaaattgggt	gttacaagat	tacctcaagg	actggtctga	gaactgggga	14160
tggttaaggaa	gaaactcaag	tggccagcct	ctggtttgtg	ggggtaggtg	ggcaatttct	14220
gtttcaacca	aagcagttct	acttcataaa	ttaatatatt	ggaattgtgc	ttgggatttc	14280
atttgagggg	gaaaaaagtc	ttctaataca	taacactgtt	aattgaagag	acaaagcatg	14340
catatggcag	cacgtgatta	accaccaaag	tggataacag	atcaagaaga	catgggaagt	14400
tgttatgggc	tagtgaggtc	ttgatggaag	ttaaggttta	atttaggtag	gtagaaggaa	14460
gacaaaagga	tgtaataggc	agtgggaata	gaatttgcaa	agaattggag	ttggaaatac	14520
atatgttagt	tttggttaag	aaacaatgag	ctgattatag	ttgagcaa	atgtatgaa	14580
aaaatttgac	aaaattagat	gggactggat	tgtaggaaaa	agtgataggc	tgacaaaaag	14640
tgacttttat	attgcatgca	atgagatgaa	atactcggag	gtattttggt	tgttaciaag	14700
atggaggaag	aggacactat	tagcatttaa	tgagaaagga	tcagggaagt	cagccatccc	14760
acaatgttca	ggacagtttg	cacatttaag	aattgttcca	aatcaccaca	tgacctagaa	14820
tgacttgctg	gactttgatg	atgtaggtta	aaaaaaaaaa	gtgatcataa	tgatgtgagc	14880

# ES 2 905 208 T3

atagacagta	actccat	gtgtatgagg	cacttttttg	ttgttgttgt	tgttgttgtt	14940
gttgttgttg	ttgttttgag	acggagtttc	gctcttgttg	cccaggctga	aatgcagtgg	15000
caccatctag	gctcactgta	actgaggcac	ctttaatata	cactaagatt	ttcaggaatt	15060
cagttaccac	aatattggag	gaatgttaaa	gtttttgttc	agaactttat	caggagtact	15120
ccaccccttt	agaaaatcac	gtaattgatg	gcagtgtcac	ttgtgctgta	ttggtgacgc	15180
aaatactctt	cagtctgcag	ttgtaactgc	cacagtcaca	gtgcttgttg	tatatatgta	15240
caaagtacca	tcagtgtgtt	atattattata	gtaatagcct	aatattata	aaattgcact	15300
aaggtagatt	atctctgaat	tacatttatt	ttttat	at	ttttgtga	15360
ctcttattgc	ccagggtgga	gtacaatggc	gtgctcacca	aaaccttcgc	ctcccggtt	15420
caagcgattc	tcctgcctca	gcctcccaag	tagctgggat	tacaggcatg	tgccaccatg	15480
cccggtaat	tttgtat	tattagagac	gggggttttc	catgttggtc	aggcttgtct	15540
tgaactcccg	acctcaggtg	atctgcccgc	ctcggcctcc	caaagtgcctg	ggattacagg	15600
catgaaccac	tgtgcccagc	ctctgaatta	catttaaggg	tagtatagag	aatgtacaaa	15660
atagtgttg	taaaaaggag	aaattgattt	ctgttttcag	tattggaaga	ctgggttatt	15720
cagatgaaaa	caattaaaat	tcttggaac	agtattaaaa	aaaaaaaaa	aaaaagaaaa	15780
cgtagagcag	ttgcagagct	gaaaagatag	tggggagctg	ccaggccaaa	ttctaggaat	15840
aaacaagaat	ccaaataaat	aagtggatga	agtagctttt	gccctaaagg	cagttgccaa	15900
tctgtacaag	ttgggctttg	gttttggtgg	accattgggg	tgaagaggac	agaaatcaag	15960
tcctagagtt	catctaaagt	gacagtcaaa	aagaataacc	tcagttttag	atgggacccc	16020
agtgactcta	tcgttaggtt	aagggtgaaa	caactgaact	gtctacacac	tcccatatcc	16080
atgtgattgc	agggaagggt	gaatggagca	ggaggaggaa	aaggaaatta	agaaaaataa	16140
acctttcaag	ttgtgaccac	agttttagcc	ttcacagtga	tttgccttga	gggtttgtct	16200
tgtctgggtg	gtccaggggac	cctccatgat	aatgaccct	ccagccattt	atcatgggta	16260
ctggtttcag	actagtatta	cttccatggc	ctggcagatg	gaaaggcaaa	tcacgtgtgg	16320
agaaaggcct	ttcattctag	ggaattgctt	ccagtaattt	ttcaaggaca	atgaacagta	16380
cattgtcaca	agtaatcaaa	catagtaaaa	ataaaaaaat	tagcaagcaa	aattacctga	16440
gagatatata	atatgtaata	tatatgtaga	attctttcag	caatgtaatt	aaaatttgtg	16500
tgggtttctt	tatgtatata	tacctaaaat	tacgttttta	cagaggaaaa	ataataacca	16560
agcatgcata	caattggcac	tgtgaataag	aagagagcag	aaacagatct	ataaaatctt	16620
caaagtgtgc	aaatatcaga	tggatttaaa	acaatcactg	ttaaatttaa	agaattggag	16680
acaaacttga	agaacaaaag	actcttataa	agtgacttag	ggccaggcac	ggtggctcac	16740



# ES 2 905 208 T3

gcctgtaatc	ccagcacttt	gggaggccaa	ggcaggcgga	tcacctgagg	tcaggagttc	16800
aagaccagcc	tggccaacat	ggtgaaactt	tgtctctact	aaaaatacaa	agattagcca	16860
cgtgtggtga	ggtgcacctg	taatcccagc	tgctcaggag	gctgaggtgg	gagaatcact	16920
tgaacctggg	aggtggagat	tgtagtgagc	cgagatggca	ccactgcaact	ccagcctggc	16980
ctataagagt	gaaactgtgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaagtt	actttggttc	atgcctgtaa	17040
tcccaatact	ttgggagact	gaggtgggag	ggtcacttga	ggccaggaat	ttgggacccg	17100
cttgagccca	ggagtttgag	gctgcagtga	tgtatgattg	tgccacactg	cactccagcc	17160
taggcaacag	aatgagaaac	tgtctcaaata	aaaggaaaaa	aaatggctgg	gcacggtggc	17220
ttatgcctgt	aatcccagca	ctttgggagg	ctgaggccga	cagatcacga	ggtcaggaga	17280
ttgagaccat	cctggctaac	acagtgaaac	cccacctcta	ctaaaagtac	aaaaaattag	17340
ctgggcatgg	tggcaggcac	ctgtagtccc	agctattcgg	gaggctgagg	caggagaatg	17400
gcgtgaaact	gggaggtgga	gcttgcaagt	agctgagatc	gcaccactgc	actccagcct	17460
gggtggcagt	gcaagactct	gtctcaaaaa	agaaaagggg	gggaaaaacc	caacttaata	17520
gatttgcaaa	aaaccaaata	gaaattccag	aagtgaacac	tttaccaaat	atacctaaga	17580
gattatgcct	agctgaagaa	agagttcatt	gcctgggaga	caaggcagaa	gaaactgttt	17640
agagtgtagc	acagaataaa	aaagaaaata	ttgaagagag	gtaaagagac	atggaagaca	17700
gaataagatc	taattttctt	aatcagagct	ctggaaagag	aggagaaaga	atggtacaga	17760
agtaatat	caaaagatat	ttctggctga	aaattttata	gatccaatga	gaaaccagtt	17820
gattgattta	agaaggttaa	tgaatttcta	gcaatataaa	tagaaatcta	caccagaca	17880
aatcatagga	aaactgcata	aaccagata	caaggagaaa	agtcttgaaa	gtagccagag	17940
agaaaaaaag	atgtttttca	aagaagcaac	tatggactga	tggttgactt	ttcaatagaa	18000
aattacatat	attctcaaaa	taactgccaa	tctagaattc	tgtaattagc	aaagaattat	18060
ccctctacaa	tgagggtaaa	atacttagtt	gaacaaactc	catcagctct	ttctaaagga	18120
aattatgaag	tatacattaa	tacttaaggc	agaaagattc	tagataaaag	tctgaggtgc	18180
aaaatggaat	aaagagcaaa	gagagtggca	aatatgtgga	tgtattaaaa	gaaacgttga	18240
ctgtataaag	tactagtaag	accttaatta	aaatatgtga	caagaagctg	ggcatggtac	18300
tttgagaggc	tgaggcgggc	agattgcctg	agcccaggaa	tttgagacca	gcctgggcaa	18360
catagtgaag	tcccgctctc	acaaataata	taaaaattag	ctgggtgtgg	tggtgcatgc	18420
ccatagcccc	agctactcag	gtggctgagg	tgagaggatc	gcttgagccc	aggaggttga	18480
ggctgcagtg	atccttggtc	gtgccactgc	acaccagcct	gggcaacaga	ctgagaccct	18540
gtctcaaaaa	aaatatatga	caggcgaagg	ccgggttcta	agacctttgt	attgtcagag	18600
agaaaggtag	aaagtattaa	ttgacttgac	cttgataaat	tatatgtttt	aatttctttt	18660

# ES 2 905 208 T3

tttttttttt	tttttttgag	acggagtctc	gctctgttgc	ccaggctgga	gtgcagtggc	18720
gggatctcgg	ctcactgcaa	gctccgcctc	ccgggttcac	gccattctcc	tgcctcagcc	18780
tcccaagtag	ctgggactac	aggcgcccg	cactacgccc	ggctaatttt	ttgtattttt	18840
agtagagacg	gggtttcacc	gttttagccg	ggatggctctc	gatctcctga	cctcgtgatc	18900
cgcgcgcctc	ggcctcccaa	agtgcctggga	ttacaggcgt	gagccaccgc	gcccggccta	18960
tgttttaatt	tctaagttat	cttctaaaaa	tgtagaaacc	agacttttaa	cttctcaacc	19020
aacagaagat	aacaaatgat	taataaaaaat	taatcctgaa	gaagtgaaga	aaagaaagaa	19080
ccagtaggac	aagtagcaca	aagatgggta	gatttaaadc	taaacatatc	accagctaca	19140
ttaaatacaa	aatggattaa	attattcagt	taaaagccaa	agattgttac	actgaatttc	19200
caaaaaaatt	cagttatatg	gggtttataa	ggaacatatc	tgaaccta	gaataaagaa	19260
gatcaaaagt	aatcatcaca	ataagacata	ccatgcatat	tctagcagac	agtatggtac	19320
agttaatatc	aaaggtggac	agtaaggcag	aaagcattat	tggcagaaga	gtcacctcaa	19380
atgataaaat	gaccaattca	ctgtgaagat	ttaatagcct	tagtaatata	gtataacctg	19440
aaatatagct	ttagaatatt	tatagcaaaa	gttaaacaaa	actacaagaa	atagacagat	19500
ttctcagtct	taatggggta	tttttaaa	gctctttaag	taactggtat	aagaagcaga	19560
cagggttagtt	aggatataaa	atatttgtat	aacacaatga	acaagtttaa	cccagtgggt	19620
gtatagaacc	cattctaccc	aacagtggca	ggctacacat	tcttttcaag	catgtaggat	19680
tttgggggga	aaattgactg	agtaataatg	ttgtaaaaca	agtttcaaca	aatttcaaag	19740
gattgaaacc	aaaaaagcat	tttttctgt	ccattttcat	taaagatctc	tatcaatagg	19800
gtaattttta	aagcttcatg	ttagaaattg	agcaactatt	aatacttga	aataatctgg	19860
tcaggcgcag	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgagg	caggcggatc	19920
acgagggctg	gagttcgaga	ccagcctggc	caacatgggtg	aaaccccgtc	tctactaaaa	19980
atataaaaat	tagctgggcg	tggtgggtgca	tgctgtagt	cccagctact	tgggaggctg	20040
agacagaaga	attgcttgaa	cccaggaggc	agagggttga	gtgagccgag	atcgtgccat	20100
tgcactccag	tctgagagag	cgagactccc	tctaaaaaaa	ataataatcc	atgcatcaaa	20160
gaagaaatca	caatggaagt	tagaaaatac	cttgaactag	atgattaaaa	atttttgatt	20220
gatcaaattc	cacaacttga	tatatcttag	accattgaaa	gtgagagaat	caaatgttat	20280
gtcttttagat	acgaagtttc	ttgacacccc	tcctgcctc	ccccaaaaaa	gaaataccta	20340
ccacctatga	aagattcttg	attggaaaaa	aaaaaaataa	ctgagctgga	gtttcattaa	20400
acttctagat	ctactgggaa	attcacagtc	atttgatctt	tcaatgagtc	ataattgttt	20460
tgctgtggat	ggtcttgcct	cgatgttgat	ggctgctgg	tcacccctgg	tggttactga	20520

# ES 2 905 208 T3

aggataggat ggctatgccca gtttcttaag acaacagtga ggtttgcgac atcagttgac	20580
ttctttttcac aaaagatttc tctgtaccag gcgatgcttt ctggtagcat ttgaaccaca	20640
gtagaactgc ttttaaaatt agagtcagtc ctctcagatc tgccagtgct tcatcaacta	20700
attctatgta atattctaaa tcctttgctg tcatttttaac agtgtttgct cacagcatct	20760
tcagcaagag tagagttcat gtcaagaaac cacttttttt actcatccat aagaagtaac	20820
ttcccatttg ttcaaatttc atcatgatat tgtagcaatt cagtcacatc tttaggttcc	20880
actcctaaat gtagttcttc tgctgcttct actacaccta cagttccttc ctccattgaa	20940
gttttgaact caaagtcac catgaggggt agaatcaact tcttccaaac tcctgttaat	21000
gttgccagtt ttacctctc ccatgaatta caaatgttct ttatggcatc gagaaagggtg	21060
aattctttgc agaaggcttt caattaatgt tgcccagatc catcagagta ataacgatat	21120
ctatggcggc tatagcccaa tgaaagggtac ttcttaaata aggaatgttg aaagtcacaa	21180
ttacttcttg atccatgggt tgcaagattt atgtgttagc aggtgagaaa acgttcatct	21240
tcttgtagct ctccatcaga gctcttgggt gaccaggcac attgtcaatg agtagtaatg	21300
tgttagaagg aatctttttt tctgagcgggt gggctctcaac agtgggctta aaatattcag	21360
caaactatgt tgtaaaagaa tatgctgtca tccaggcttc attgttccat ttacagagca	21420
cagacagtaa attttgcaga attccaaagg ccctaggatt tttggaatga taaatgagca	21480
ttggcttcaa cttaaagtca ccagctgcat tagcctctaa taagagtcac cgtgtcctag	21540
gccaggcgtg gtggctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgggcggat	21600
cacctgaggc cgggagttca agaccagcct ggccaacatg gagaaaccct gtctctacta	21660
aaaaaataca aaattagcca ggcatgggtg cacatgcctg taatcccagg tactcaggag	21720
gctgaggcag gagaatcgct tgaacccggg aggcagaggt tgcggtgagc cgagatcatg	21780
ccattgtact ccagcctagg caaaaagagc gaaactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa	21840
aaaagtcac ctgtcctttg aagctttgaa gcccaaccatt gacttaggga aatgttgttg	21900
ctggtttgat cttctatcca gatcactaaa actttcttta tatcagcaac taggttggtt	21960
tgcttgcttg cttttcttaa actatttttc ttttaattct tagaggtct cactgtgttg	22020
gctaggctgg tctcaaactc ctggcctcaa gcaatcctcc caccttggcc tctgaaaatg	22080
ctgggattat aggcattgagc cgtagtgcc ggctgtttt gctttcttat cattcatgta	22140
ttcactggag tagtgcttgt agtttccttc aaaaactctg cctttgcatt tacaatctgg	22200
ctgtttggta caagaggcct gcctttcaac atgccttctt cactaagctt aatcatttct	22260
agcttttgat ttcaagagag agacatgtga ctcttggtt cacttgaaca cttagaagtc	22320
attgtaggggt ttttaattgg cctaatttca atattgaaat ctcagggaaat aggaggccca	22380
agaaggggtt agggcagtag ctggtcagtg gagcagtgag aacacacaca acatttactg	22440

aagaagttca ctgccttata tgggtgtggt tcgtggcacc ccaaaagaat tacaatagta	22500
acatcgaaga tcatagaaca ctaaaataga cagcataata atgcagaagt ttgaaatact	22560
atgagaatta ctgaaatgtg acagagacat gaagttagca tatgctgttg gaaaaatggt	22620
gccaacagat ttgctcgatg ctgggttgcc accaaccttc agtttgtaaa aaacaaacaa	22680
aaaccattat ccgctaagag cagtaaagca aagcacaata tgatgaagca tgcctgtaca	22740
gtttatactt cacagtcatt ggttaaattt actcattcct ttaagcataa aaaataaata	22800
tttagcacct ttgtgctgag ttgtatgcta ggcactggga tatagaaatg aatgatagtt	22860
tgtcttcaag gagcttacag ttaagtggta gaagtagata aataaagaat taaggacagt	22920
gtactgtgat gaaagtgtgc ccagatgca gaagaatcac agaaaaggag cacaattcaa	22980
tatgctttta ggggatggaa gacagatttc ctaggaaagg agatacttaa actgaatttt	23040
aaatacttca gatatacaaa atctttataa agaagagtaa ttaaacctta tttagagaca	23100
gaccacctaa ataaatggta cataccctgt actgagtgtg gattggaaga ctgagtatgt	23160
taaaaatggt agtattttctc aaattgatag tggatttatt gaaatccaaa tgcaaattcc	23220
tgtaggtttt tctatggaac ctaacaacct gattcaacaa tttctgtgga agctttaaag	23280
aggcaagaat agccaaaata tactttaaaa acaataaggt aggaagactt ctttaattcc	23340
tttttccact cggcaaatth ttaatgctct atggtaggca ctgctcatcc tggttattac	23400
ctttgtgaat gtgagatctg gctcccaccc aaagctcaca ttcagatcca cttgtagtgg	23460
tatctagggt tttgaataga acacttcctg aaatacaggt taagtactgg gactaccaac	23520
aaacaaactt acaacactaa ttttattatc tcatatttgt atttacaatt tttcttgatc	23580
atattttttc atacaaactt taattagttt ctattaattt cttttaacat aggaagctta	23640
gaaatagaca cactttgctt ataatagatc tttaatatta tgtcagttgg actatggctt	23700
tgttagaaaa ggagaggaga atctactgct gagtgtgtc caaagagcag ttacccaact	23760
gagcagagag ggaggatgac cttgagggtc tcacagggcat gggtttttag gccagcctg	23820
tggagcgtct gagggactta taaaaggaaa agggaccag gtgcagtggc tcatggctgt	23880
aatctcagca ctttgggagg ccaaggcggg tggatcactt gaggccagga gttcgagacc	23940
agcctggcca acatggtgaa acccgtctc tactaaaaat accaaaatta gctggctgtg	24000
atggtgcacg cctgtaatcc caggtagctg ggaggttag gcccaagaat cacttgaatc	24060
cgggaggtga aggttgtggt gagctgagat tgtgccattg cattctagcc tgggcaacag	24120
agcaagactc agtcttaaaa acaacaaac aagcaaacag aaaacaacag aaagaggaga	24180
tgaataacaa aatggcaggt aatactaaat aatatggatg aattttatat tcttacatat	24240
gggtaggtgg agggacacct gctcttgtgg cagattagtt gggaaaggat acacttgctg	24300

gaacaatgcc	taccatatta	aataaatgaa	gctagacttc	cccatctggt	atgcataaaa	24360
atcaatttct	tgtaggttaa	agattcaata	caaaagggga	aaccttgaaa	gcttttagaa	24420
aaataaagg	acattattta	aggcagagaa	gaatttctta	agactcaaaa	aactagccat	24480
aaaaaatgga	caaatttgac	tacattgaaa	atagaaactt	ttttcattaa	gccccattaa	24540
gacactcaaa	aggcaaggca	aggaatagaa	gatacttata	acacacacta	ttagttatct	24600
attgttgtgt	aattaccgaa	gacttagcag	tttgaaataa	catttctctc	acagttctgt	24660
gggtcaggaa	actgagagt	gcttaattgg	atgtttctgg	cttagggcct	tgaggctgta	24720
atcagtcaat	ggctgcagtc	atttgaaggc	ttgactgctt	tgtgctccct	catgtggatg	24780
tagcaggcct	cagagctggc	tttctagaag	ggagtaagag	aaaacaccca	agatggaaac	24840
cacagtattt	tagtcttgga	agtggcaccc	catcacttct	gccatattct	ttttgttaga	24900
agcaaggcaa	taactccagc	ttacattcaa	ggggagtttg	tacaaggcac	caccaggagg	24960
gtgaggatca	ttgggagcca	gtttagaggc	tacctactac	aacatgtaaa	gaatgaactg	25020
gtatgaaaaa	tatacataaa	aaattcctat	agatttctaa	gacaaagaca	gaacaccaaa	25080
ttggaaaaag	ggcaaaaaat	cctgagcagg	catttgaatt	aaaaaaaaat	ttaaatgatt	25140
aataaacata	tgaaatgacc	cttaatctag	ttaacaatta	gggaaataga	aattaaaacc	25200
acaatgagag	accatttcat	atagattggc	agaaatgaaa	aaatctgaca	atattaaatg	25260
ttggtgaggc	tatgaagcag	tctgaactgt	cttccactga	tggatgggaa	tgtaaattgg	25320
ggggaaaaat	ccttttgaaa	ataataggat	atcctataac	cagcaatacc	actcactctt	25380
aggcgtttgc	cctagactaa	tggttcttga	gtatgcatca	aagtcactct	gagggcttgt	25440
taaaccagc	tgttggggct	acccttagag	tttctgatta	agtaggaatt	gggtggagcc	25500
tgatagtttg	ctttgcattt	ttaacaagtt	cctgccggga	gtgggctgag	gggtgggggg	25560
gtgggatggt	ggtgctgctt	gtccaggaat	catactttga	gagtcagcca	ttgctttaga	25620
catagagaaa	tgtgtgaata	tatgaagtag	gaagcatata	tataagattg	ctcataacag	25680
tattattcat	attaacccca	agatagaaaa	aaagttcaag	tatcctcagt	agtgcagtag	25740
atatcattgt	gtgtttactt	atggaacaaa	aaactagttc	aaatagctaa	ggaaaaaac	25800
cacactacaa	acagctcctg	cctgcatcaa	tatgtatgaa	tctcaciaat	acattagtca	25860
taccttagaa	ccaagtcaca	aaagattaag	tgcaacatga	ttctattcgt	aaacagttta	25920
aaaacaaatg	cagttaactg	tattgttttag	gaatacaaat	ataggtaacta	gaattataag	25980
tagagatact	agaattataa	gaaaaatcaa	gggaataatg	atgataaaag	tgagtgatag	26040
tgactacctc	agggaggaga	gaaagtggat	gtgattaagg	acaaatggga	gacttttaag	26100
ataattggca	atgctatttc	ttaccttggg	ttgtgggggt	tgctttacag	ttatgcttta	26160
atggaacgat	gttttgcaaa	cttctctaca	tagctttata	ataaagggaa	aatttatctc	26220

# ES 2 905 208 T3

atttaattttt catctctgat tactagttag gttgagtatg ttttcatatg ttagcctttg	26280
ggttttttct taaattgttt atagacatgc catttgtaga ttatgctatt tgttttttaga	26340
acttatttttt aggtattctg ttatggatag tcttctttat ccatcatatg tcaaataattt	26400
ccttctagtc ctttttttatt tgtattttta tttattttta tttctttttt aagaggcagg	26460
cctcccactc tattgaggcc taggctatgg atagtcttct ttatccatca tgtcaaatat	26520
ttccttctag tcctttttta tttgtatttt tattttattta tttttttaag aggcaagcct	26580
cccactcttt tgagaccag gctggagtgc agtagtgtga tcatagctca ctgcagcctc	26640
ctgggctcaa gcagtcttct agcctcagcc taagtaactg ggacaaatgc acaccactgt	26700
gcccactaa tttgaaaaag aaaaaattt tagagatgga gtcttgctgt gttgccagg	26760
ctggtctoga ctctggctt caagtgattc tcccaccttg gcctcccaa gtgctgggat	26820
tacagacgtg agacactggt cctgccctag cctttcctta taaagacata tgttggtgtt	26880
actgtttatg tggtcagatt tagcagtctt ttcatttatt tattttattt gattttgatt	26940
ttgatttttt taagaaatct ttcctggctg ggcgcggtgg ctcacacctg tcatccagc	27000
actttgggag gccaaagtga gcagatcatg aggtcaagag attgagacca tcctggcatg	27060
gatgaaacat ggtgaaacc catctctact aaaaatacaa aaattagctg gacgtggtgg	27120
tgtgtgcctg tagtcccaga tactcgatag cctgaggcag gagaattgct tgaacccggg	27180
aggcagaggt tgcattgagct gagattgtgc cactgcactc cagcctggcg acagagcaag	27240
actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaaaaga aatctttcct atccagagtt	27300
aaaagcatat tctctatatt gtcttctgat aaattgaaaa ttttaaaaaat tttgtttagg	27360
tatttaagca gtctagtatt tgttatatga agatgtcttg ggggatgtta ttttcccaac	27420
accatttgta catatgtgca cagtcttttt ctacttatt tgtaaagcaa cctctcattt	27480
ctaccagatt cccatggacc gatttctggg ctacttctta acctgtttgt ctataacctg	27540
tttgtccaca ttactacttt atatcttttg ttttgtaat gccagtctct tctctttggt	27600
tatttgcggc aaacatatgc tcattcactc ttccacgtga ccattagaag aattagattg	27660
tcaatgtcct ctaagtctag gtatttggtt aaaaaaaaaa aaaaagaatt aggttgtcaa	27720
attctgtaaa aagtactatt gggattttca ttgtgattgc attaagtta tatgttaatg	27780
tagggacata tatattagag atttattatg atactgagtt ttccaattca tgaacatggt	27840
ttttatcttc atttgtttat aggtctcttc cccccccacc cttttttttt tttttttttt	27900
tgagatggag tctcgctctg tcaccaggc tggagcacag tggcacaatc ttggcttatt	27960
gcagtctctg cctcccatgt tcaagcagtt ctctctcag ccttccgagt agctgggact	28020
ataggtgcac accaccatgc cgggcttatt tttgtatttt cagtagagac ggagtttcac	28080

# ES 2 905 208 T3

catattgggtc	aggctgggtct	cgaactcctg	acctcaggtg	atccacctgc	ctcggcctcc	28140
caaagtgctg	ggattacaga	cgtgagccac	cgcgcctggg	ccatgtgttt	ctatttttag	28200
tagagacagg	atttcaccat	gttggccagg	ctgggtctcaa	actcttgacc	tcaggtgatc	28260
cacccgcctc	agcctcccaa	cgtgttgga	ttacaggtgt	gagccactac	tcccagctct	28320
gttttttttt	ccttaaaagg	tttatagttt	tctacataat	gttttcatcc	ttttggatgt	28380
ggaggattgg	tattatttgc	gagaatcttt	ttgtgctggt	gtgaatgaga	tgtttagaaa	28440
aaaatatatt	tttttactgg	atattcatat	acagaagaat	gaaactagac	ccccacctct	28500
caccctatac	aaaaatcaac	tcaaaatgga	tcaaagacct	acctgtaaga	cccaaaacta	28560
caaggtgaaa	ccacagtgtg	gtatcatctg	gccccaggta	ggatggctgc	tataaaactg	28620
tagaagactt	gggaaatgca	aatcaaaacc	acagtgaggt	attgtctcat	cccagttagg	28680
gtggctgtta	taaaaaagac	aaaaaattaa	aatgctggt	gaagatacag	aggaaagaga	28740
actcttgac	gctcttggtg	ggaatgtaaa	ctagtacaga	cactgtatca	gtatggaggt	28800
tcctgtgatc	tagcaatccc	actactggcc	gtttacccaa	aggaaggga	gtcagtacgt	28860
cgaagagaca	tttgcatccc	catgtttact	gcagcacact	attcacagta	gccaagatat	28920
ggaatcagtt	caacaacaga	agattgggta	aagacaatgt	ggttgatatag	catccgatgg	28980
aatgctattc	agccgtaaaa	aggaaaaatc	ctgtcatttg	cagcaacatg	attggaactg	29040
gaggacatca	cgttaagtga	aataagccag	caaagaaaag	ttaaaccctg	catgttctca	29100
ctcttatgtg	gaagctaaaa	agagttgatt	tcatagaagt	aaaaagtata	acagaggata	29160
ctcgggctgg	gaatagtagg	ggtagagtgg	aagctctggg	gagatttatt	catggataca	29220
aaattacagc	tagataggag	gaataagttc	tagtgttctg	tagtagtata	gggtgactat	29280
agttaataat	atatagtttc	atatagctag	gaggaggata	ttgaatatcc	ccaacacaaa	29340
gaaatgacga	atgtttctcc	tgtctttagt	gagaatgctt	ctgttatgct	tgggtgactta	29400
cagacttttt	atagataccc	tatatgaagt	ttaagaatgt	ttcttccatt	tctagtttgc	29460
tgacagttgg	gcatttttaa	aaatcctaaa	tgggtgttga	attttggttag	atttttttcg	29520
tacatttatt	gaggtgatca	tgtttttttc	ctacattgat	ctatttaggt	aagtaattgt	29580
attggtagac	ttcctagttt	tgagtaagca	actcttggt	cactggatac	attttattgt	29640
atattctttt	aattgattgt	tgaattaggt	ttgcctaatt	cagggttttta	tttagggatt	29700
ttacgactgt	gtttacaagt	gagctcagtc	tatacctctc	tgagctgttc	catggttttg	29760
gtatcaagag	ctgattcgtt	ttctagagtt	ttctgtgatt	ttggccagtt	tttatatcag	29820
accaaagaaa	atgtttctcg	aaagtaagtt	cattaggctt	taagtaacca	ctgggcccac	29880
tctttgactt	tcaacttttc	tgagtgagtt	ttagatgtgg	atgttatata	cagcatttgt	29940
tcagggcttt	ggtttgtgag	ctgagtttct	ttttttattt	ttttaataga	tgagcttatc	30000

tcattttatat	tttgttgata	aggcagttct	tccacattat	taattatatt	tttctttggg	30060
ggctttgtct	cttatgggta	tgtgtgtgtt	tcccatctaa	tagtttttga	tgatttttta	30120
taaatcttat	tctcttacta	ccttcataga	tttaatatct	gtaagcctcc	atttcttgat	30180
ttgtgaaaat	aatcaggact	attttaactc	cttgctaata	aaggtaagaa	aatcagtaca	30240
cttatacctc	cctttcccca	gctaccatta	aaaaaatttt	tttccatctc	ttcatatgag	30300
atataaacct	tgtcattgaa	aaaaatgcat	ttatttttta	ctttatcctt	aagtctcaga	30360
gttacaatgt	tgaatgggat	taatattcac	ctttaattct	ttaaaaccat	gacttcttga	30420
tttctaattc	tggtttat	atcttttcat	cagcttgatt	ttcctatcaa	gtagttctgt	30480
tttttctgcc	aagaatggct	tccttttttc	ttcttcagcc	atttctttct	gtttccaccg	30540
tggccttcat	ttctgaagtg	gtctttttat	taccttccat	ttctttcttg	aaccctgcta	30600
actcactttt	catttcctat	ttcttttttt	tgagacaggg	tctgggtctc	tcactcaggc	30660
tggagtgcag	tgttgtgatc	ttggctcact	gcaacctctg	cctcctgggc	tcaagccatc	30720
ctcccatctc	ggcctctcaa	ttagctggga	ctacagacat	gtgctaccac	acctggctaa	30780
ttttttgcat	ttttttgtag	aggcaggggt	tcacatcatg	gaccaggctg	gtctcaaatt	30840
cgccttggcc	tcccaaagtg	ctgggattac	aggagtgagc	cactgcctcc	tgctcatctc	30900
cccatttcat	ctgttcttca	attttgtttt	ttcagtcatt	tttttccctc	aaaatgcatt	30960
tgatagtgat	agatggggat	atatcagaga	cttcttttgt	ttccttgact	aacttctggt	31020
gtttatctgt	ctttgcctat	tatgtttctt	ctctcatccc	ccactccctg	ttttattggt	31080
gggtgtggcg	gtgggggtgt	taacgtttct	cctcatagac	cctttgctgg	attgtttctt	31140
tttattactc	atccttgttg	tctttgagta	gagtacttct	atttgagcct	gctctttgct	31200
taagaatgtt	atggggggct	gggcacagtg	gctcacacct	gtaatcacag	cactttggga	31260
ggccgaggtg	ggcagatcac	gaggtcaaga	gatcgagacc	atcctggcta	acatggtgaa	31320
accccgctct	cactgaaaat	acaaaaaatt	agccaggcat	ggtggcgggc	gcctgtagcc	31380
ctagctactc	aggaggctga	ggcaggagaa	tggtgtgaac	cctgggggca	gagcttgtag	31440
tgagctgaga	tcgcgccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gagcaagact	ctgtctcaaa	31500
aaaaaaaaaa	aagaatgtta	tggggaacag	cagggagaat	aagcctaagc	aggcataact	31560
tttttctcag	acatcttgct	tcagaaagct	cgttcaccaa	atctgttggt	ttctctaccc	31620
tgggaataca	tcactcctcc	atttttaaatg	tcttttttcc	ccttcctgcc	attttgggcc	31680
aagccaatca	ttcagtcagg	atgaagactc	catccaggca	ggagatgggt	gaggctgata	31740
gtgaagttgg	acatcaaata	gattcctgtt	cgatgatttg	atttttaatt	tgttctgctc	31800
agctgccttt	agcttttaac	cttttatatc	ttatgttcaa	tagttattct	cacaaaggaa	31860



ctggttccca acataaattt aaaattaaaa gtgatcagtt ctctcctcta gcaaactgta	31920
actgcttttta ttttatgtga cttgatctga tgtattgttt tgttccctgg atcatttagg	31980
ggtggggaag taaagacagg gaggtctgtg tttcacttta aaaacaaaat ctaaaccaga	32040
taaaaactcg taaaatgtca tatttcaggt cctctgtgat cttgcccttt cctacctctc	32100
taccctgcc cacgtctatc agccatcctt gctgtgtact aaatgctcta gcacagtatt	32160
tcctaaagt tttatgtgtg atactgaata ttcaaagtgt tctcccaaag ataggttcca	32220
tagtttacia ttttgggaaa ctttaaagt tctccttctgt ctaacctgtt gagtttctaa	32280
gctcaaata ggggggatac tgtgttatct aaatcttatt tgatttctgt attttacata	32340
ttaagggtatt catctaaaaa gtatctgaat tgatttggca agcaggtgat accctgtact	32400
atattatata gctccccttt tgggatttca taattggata ttagcatagt aatggttgag	32460
aagaactgta gtaaagaagc ttacctttgt tgatttattt ttttttttg acacagattc	32520
tcgctctctc acccaggctg gagtgcagtg gcacaatctc ggctcactgc aacctccacc	32580
tcctgggctc aagcaattct gttacccttc caagtagttg ggactacagg tgtgtgccac	32640
cacacctggc taattgtttt taaatatatt tagtagagat ggggtttcac catgttggcc	32700
aggctggtct tgaactcctg acctcaaata atccacctgc ctgggcctcc gaaagtgtgt	32760
ggattacagc attagccact gcacctggcc ttacctttgt ctaaattaga attgtataaa	32820
cttccttgac tatggaacat tgcttgtgtg tagtatatgc taatattctt tgaaacattt	32880
tagggaaatg ctgtttaata ccaatcaaata ccttgcatth tttcagggtt gtttcctgtt	32940
gtttctggcc ctttgtccta gaatgctctc ttccttcatt ttctccatac caccctattt	33000
tttttttcaa tgggttctga ggtgatactt acctgctgg gaggcatttg gaaatatatt	33060
gattgtcatg cctggaggat gctatttggg atttaatgcc ctcaaataca ggaacacaat	33120
gcactaaaag tcctacacag caaagaattg cccacccaa aatgccactt ctacagtggc	33180
cctccatata tgcaagttct gcatcctagg attcacccaa ctgcagatca aaagtattag	33240
gaaaacagta aaaagtaata caataataca aatacaagat aatacagtat aacaactatt	33300
tatataacat ttacattata ttagtcatta taagtaatct aaagatgatt taaagtatat	33360
ggaaagtaag ttatatgcaa ataccctccc tttttatata agagacttcc gcatccaagg	33420
atcatggtgt tgtagggtag agtcctggaa ccaatccctt gtggatatgg aggaatgact	33480
gtatactcct ttggagaaca ctgaactcag caacttttac tcatccttta gaatttagtt	33540
ctggttatct tttccaaaag ctttctctaa gtacttttgt tttccctct accccacacc	33600
ctctcatttt ctctgcgtgg tactctcaga gtatttttagg cacatcttga ttatttgaag	33660
taaccacttt gtagtatagg agcctataac tgtatacctc tactgtactg tgagttcaaa	33720
tctttgaggg caaagacatt ttgtatcctt ggtatatgat atataattag tcttttaaaa	33780

agtgcattgtt	acatgaatac	attaataaat	aagttgtact	tttactttta	atcagaattg	33840
tggtatgact	cttaaactgt	tgcttagact	gcattaataa	tcttgtgcaa	ttgtggaaaa	33900
taatctcatt	ttactctcat	aatagaaaat	taaaatatgc	ttccttttgc	tcagatatgg	33960
gtgacagctg	ttagagtagt	gttttatttg	ggttttgacc	ttgcctgtac	atcagaagca	34020
cctggagaac	ttcagaaggt	acagatgcct	ggggccctgc	accagaggtt	ctggtttttg	34080
agggtgaggc	cttggatatc	ggatttttaa	aagcttccaa	ggtgattttt	aatctgaagt	34140
taagattgaa	aagtcattta	gtgagacact	gatatgtagc	attttgggaa	gtcagtaaac	34200
ttaagagtga	gaagttacta	aatcattgaa	gaacagtga	aggagtaggg	agttttagct	34260
tagaaaaaaa	aaatctagat	ggagtatgtg	agttctctga	gggctatagg	aatttgtccg	34320
tcttgctcac	cactgtatcc	tcaactccta	gcatgagcct	gagcacatac	agggatttgg	34380
tagatattta	ttggctgaca	gaagaatatg	tatcattagg	tgtttaaaag	atagtcattg	34440
tagaaccaca	gagattatcc	ccaaaaaagt	tttatagtaa	taatgtgcca	cttaatttta	34500
tgattaaaaa	taatgaactg	gatatttaat	tcatttatca	tttcagttaa	ttatttactt	34560
tgtgccagtc	actgaggatt	ccatttgatt	ctctgggtcaa	atctatgaag	tttgatatcat	34620
tcaaataata	gggctgtgtc	aagaaactga	cacttggggg	ttaagtaatt	tgcctaaggt	34680
tacaaagcta	agtgacaaga	gctggaattc	ttaaagtctg	tactcttaac	tgctatgcct	34740
taccataagt	cttcaccaca	accctaagag	ttagatatgg	tttagaaagg	ttatgcagct	34800
tgcctaaggg	cacattgctt	gagtggaaga	tttgggactt	ggaccagac	attgtgacac	34860
tagagtccat	gctgttaact	gccatgctat	tggaaacccc	aacccctcg	cttcctattg	34920
tataatgtac	aaccatctgt	tttcatgaga	ttattaacca	cagtggacag	cttgtgttgc	34980
tctccttata	ccttttggca	tcctcactga	cttttgactg	atgggttgaa	tttggattat	35040
tgtcttgaat	ctccttagta	ccctgggctg	tggtagtcc	agaaaataaa	acatttcttt	35100
actaggttct	ttttcttcat	ttctttttcc	ttttagttag	gatttttaa	tagaatttta	35160
ataaacttgc	ttgcattaat	acactgat	ctgttagctt	ctgttatatt	aagtcggtag	35220
tctccagact	taaaaatttt	gttctctatc	ataaaaaaaaa	tttgagcaca	ttacccttag	35280
tagatatctg	ttttatttat	gctatatgtg	tactactgaa	gaaaatggta	atatttttaa	35340
aaatatgaac	ttgttagcat	gaattttttt	aaagctaagc	taaaaatgaa	gtgagtttaa	35400
aattatgaag	ggtttttgc	gatgtttcaa	gttttagctaa	tgtttcaagt	tacaacatac	35460
cattaggcca	aggttcgtta	ttataatagt	gtgtacaaat	tcatatttta	agtagcctgg	35520
ataatttttt	taaaatagct	agtttcttgt	cagaaattaa	gtaacctgga	taatttttta	35580
aaagccagtt	tcttgtcaga	gattattaga	ttagggtttc	tcaacattgg	cgctgttgat	35640

# ES 2 905 208 T3

gttttgaaat	ggatgtaatt	cttgcttgta	gggttatgat	ctgcagttga	gtgaatccta	35700
cgatgtagaa	cttgtagata	tggagggcca	ctgtaaaagt	ggcatttttg	gtggggcaat	35760
aatactatgt	attgtaggat	gttttagcagc	ttccgtggcc	tctgctcaca	agatgccagt	35820
agtaccccca	agtagaaaca	tcaaaaatgc	cgggagacat	ttccaaatgt	cttgaggggc	35880
aaaattgctt	ctgggttaagg	accactagat	tagaattttt	ttttttttta	agacggagtt	35940
ttgcttttgt	tgcccgaggct	atagtgcaat	ggcgcaatct	cggccactg	caacctccac	36000
ctcccagatt	caagcgattc	tcttgccaca	gcctcctgag	tagctaggat	tacaggtgcc	36060
cgccaccgca	cccttcta	tttgtaactt	tagtagagac	agggtttctc	cacgttggtc	36120
aggctggtct	cgaactccca	acctcaggtg	atctgcccgc	ctcagcttcc	agagtgtctg	36180
tattacaggt	gtgagccact	gcacccgcgc	tagatcattg	tttttatcct	gtattatgga	36240
tgacaagcag	cttgtagtag	agtagggaaa	gtgttaactt	tgattttttc	ccctctagca	36300
gcaataatgt	tttcttcagt	atgaagtttg	agatctgttt	gtaggaatta	attttaagtc	36360
acttgtccat	tctataaggt	ttagttaaaa	cttggttaaca	taatccatac	gtttacttaa	36420
atcaatatat	gtgagtcata	gtatgtcaca	atgagataaa	tgcaagagga	gagccactgt	36480
caagtgttct	gcagtatgga	atgcccagcc	ttcagcagac	ctcttgacta	tatgtgtcac	36540
atctctgata	ctaaccctaa	gttaggggtgc	ctgtgtaaat	attaaatgct	gaggccaggc	36600
acagtggctt	acgcctgtga	tcccagcact	ttggaaggcc	gaggtagacg	gatcacaagg	36660
tcaggagatc	aagaccatcc	tgactaaaca	cagtgaaaacc	ccgtctctat	taaaaacgca	36720
aaaaattagc	caggcatggt	ggcatgtgcc	tgtagtccca	gctacttggg	aggctgaggc	36780
aggagaatca	cttgaaccca	ggaggttgca	gtgagctgaa	atcatgccac	tgcactctag	36840
cctggatgac	aaagcgagac	tctgtctcaa	aaaaaaaaaa	aaaattaaac	gagcatggtg	36900
gcattgcatt	gtagtcccag	ctacttgggt	ggccaagggtg	ggaggattgc	ttgaacccaa	36960
aagtttgagc	ctgcggtgag	ctgtgatcac	actactgcac	tccagcctgg	gcacagagtg	37020
aaaccctaca	tctcaaaaaa	taaatattaa	atgctgactt	tttctaagtt	tctagatgaa	37080
cacattaact	aaataatgta	gcctacctat	atccccaaaa	aagagtcttc	ctatgggccc	37140
tcagggtgat	gtgcatacct	attttgtaaa	ccacttggtt	gaccatcaca	ttgtaactta	37200
ttgttcaatt	tgtgtcactg	cagccatatt	acccaaaagg	gaaaagtaat	tttagctctc	37260
tgaactgacc	tccacctaac	caactcatca	ggttaactga	tgttctccat	ttcaaaaaat	37320
atttgcggtc	agattaggtg	tgaatcatat	ttaaagggaag	attgttggtc	ctatatcaaa	37380
gattagagaa	tgaatgttca	ttttacagtt	ttaagttaaa	atgtttaagg	acagtgttta	37440
ccattgcaca	tgattccctg	atttaactga	ccttttcagt	taactagcca	ctagacataa	37500
ttacattgac	tataggggct	tcttttgtgc	cacaccagtg	ttggaattgt	gttgatttac	37560

ttgtggagtt ggaactacag tttctctcag cagcctgctt atctggttgt ttaaacttgt	37620
agctgaatta ttatacaaag ttttcaaact ttctgttttg gaatggtcag ttactcaaaa	37680
ctgtggcttc ctcttgcta ccttacaggg tagttgtgag agtattcctc aacaatagtt	37740
cagactctca ttacttcttg tctataattg tagcatgctt ttaatgggat tccctgcctc	37800
cagtacctct ctggcttggt gggttaacata aacattattg ccagattaaa catcctaaag	37860
tataatgtgt aatcagatca aaagccattt ataacaataa aaactacatt aaaaaattac	37920
ttatgtcctg ggcttagatg tggctctctgc aatcagatgt tcattaaaca aattatttaa	37980
aaaatacata catacacaca caccgcaatt ctgaattgtg atatgtgcc aagaaaaaa	38040
tggggggtga tgtgagagct cagtgaggat caaatataga ttgggaagaa gggatgatgag	38100
gaaagacttc tttgagaaag tgagatttaa actatctgaa gaagctgtgc ttagtttaga	38160
aaagtgctag gcaaagagtg ttccaggaag aagggaatagc atgtgtgaag gctctgctct	38220
gctgctgaaa ttgtggttca gtttattgag tatggcatag aatgaatagt gcctgatgag	38280
gcaggaggta ggctgggatg agatcttttc agatcttgca ctctgtacta ggaagttag	38340
gttgattctt gagttactgg ggagccatta aagggtttta ggaaggggag tgttgtgaat	38400
cagttatgtg ttttgcagat tctactctga ctacagaatg gatgagagca gaatgggagt	38460
tagagcaaaa gaaatgagga aaccagttag aatgcctttg taagtagtag gtcagagaga	38520
aaggatgata attttgacta gagtcatgac agtaaacaag gtaacacatg aagtgattat	38580
gtcataaact attaccatta ccctgtgaag gaagtatgag cagaataaga tttagaataa	38640
acttattcca agcccatcta ataaaggggtg gtgtgaggaa ctgaaacaat ggggtgttca	38700
ggacattcgg tccttgtctc taaaataaaa tccaaactct gttgaagatt tttcagccta	38760
ctcttattat ctttgtcttc tcctaaactc ttactcacct atgctataat cataccaaac	38820
tattacagtg agtatcatga acatttcctg taccttgatg ccactgatga ttgtttacta	38880
tggctggaat actcttactc ccacatacac ttaacaaaac cctactcatt gtttaggatc	38940
cagatcaaat atgaatgaag ccttcctaat ttgcctccag attgatattg cccatttatc	39000
ttcttttaac catagtagtt catattacta tcacattata gtatattatt caacagatgt	39060
ctatgtaatt gattatgtgc caggtactat gtgtagacat tatggatata tccacataca	39120
aaaatagaca cagttgccgc atttgtggaa actacattgt aacacagacc ttgaacaaaa	39180
tctgggcaca aatatgtaac taaatgttaa taagaggatg gaaggaatac ctgcaggttt	39240
ctgaaaccct aataaggccc ttgaggtcaa aattattttc ataatcctac taagatacta	39300
tttgcccttt cattctcgtt cttgtgagta tgtagtagtt ataggatgta tgatattcca	39360
acaaattgaa tacagaaggt gggagaatcc agatatcttt tgtaaggca gacattaaag	39420

aaattggcaa	aaaaaaaaatt	tttttttttta	aagccacttt	ggggccaggt	gcggtggctc	39480
acacctgtaa	tcccagcact	ctgggagtct	gaggtgggca	gatcacttga	ggtcaggagt	39540
tcaagaccag	cctggccaac	atgatgaaac	ctcgtcttta	ccaaaaatat	ggtagctggg	39600
tgtggtagca	catgcctgta	atccgtccct	gtaatcggaa	ggctgagagg	cgggagaatc	39660
gcttgaacct	gggaggccaa	ggttgaagtg	agctgagatc	gtgccattgc	actccagcct	39720
gggcgacaag	agcaagactg	tgtctcaaaa	taaatgaata	aataaacaaa	caaataaata	39780
aataaataaa	aatgaataag	acactttgcc	ctctcattgt	tttttgttgt	tttggaatat	39840
gtggttattt	ttttcattaa	aaaatagatc	acttttgtta	attagttttt	ttgtcatttt	39900
aaaatgaatt	ttaaacattt	cttggttata	atttttaatg	tggtaaatac	tgatagcgat	39960
aaactacata	gataaaaagt	ttctaggggtc	ctccataatt	tttaagagta	taaagggggc	40020
aagtgtggtg	gctaacacct	gtaatcccaa	cactttggga	ggccaatgca	ggaagatcca	40080
acatagcaag	accctatctc	tacaaaaaaaa	tttaaaaatt	agccagacgt	gatggtgtgt	40140
gcctgtagtc	ctagttactt	gggaggctga	ggtgagagga	tcacttgagc	ccagagtttg	40200
agattgtggg	gagctgtggt	catgcactac	attcctgcct	gggctacaga	gtgagaccct	40260
atctcaaaaa	aaaaaattat	attttttatac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	40320
acacacacac	acacatatct	tatatatata	taagagatcc	tgaaacccaa	atcagagtcc	40380
ctgtaatggg	gagctgattt	aaattggggg	cttctggaga	agtaaaagat	atcttatgtc	40440
tctgttaaac	acttatgttc	ttctagaaat	taggagtgtg	gttttctccg	tatttccaaa	40500
aactgcaagt	cttttttatat	aacgagtgtg	ttggttgaat	ctaattttta	aaaaaatatt	40560
tttaatttaa	aaatttttta	atttttaaaa	atatggagtg	cttcatgaat	ttgcatgcca	40620
ttcttaggca	agggccatgc	ctatcttctc	tgtattattc	caatttttagt	atatgtgctg	40680
ctgaagcaag	caccaaattt	tgttatcaaa	gtctactgta	gatggccggt	ctttctttga	40740
tttgtggttt	ggttgaaacc	tttgttgga	ataccatctt	atttcttatt	actgtaggaa	40800
atagatctgg	attcaaattc	ctcttggtat	gaagctggga	agattactta	acctgctaaa	40860
ccttaccatt	atttatctgt	aacatggaat	acatattatc	ttactgtggt	gtaatgattt	40920
aatgaactaa	tgtatgtgac	ctgattcata	agtgaccaga	acagagacaa	tccataaaat	40980
ggtaattctt	tttattttat	atacacagca	catacatact	ggggtttagt	tcagtttagtg	41040
agcagagagg	tctgtggata	aatcaggata	taacaatcat	cattcaagga	tatattcacc	41100
attcaaacag	tttatcagaa	ggcagaaagc	cagaatgatc	tattgtgtat	ggttattcat	41160
ctttagaaaa	aggaacagaa	agtgtgggct	tagaatattt	taaataagta	gctctatggt	41220
acaatgtaga	tgatttaggg	atggggtaga	gttttatgtg	tctggcacta	cagcagtgcc	41280
tcacatttac	taaatgtttg	aataatatta	attaactaga	gattcttgaa	aacacatttt	41340

tagaagcctt	gaaaaagtta	tatacgacag	attaaaggcc	aagcctgaga	aagcttacat	41400
ggctaactgg	aaaaataaat	aaaggtacca	tagaggaaaa	acaaaattgc	cctgtgggga	41460
gaacatgtgg	tgtcatatgg	tgtgactaaa	taggatccag	taagataaga	caaggtagag	41520
catcttggga	gtgattccat	gtttcaaggt	taaaatgtta	actacattaa	aggtagtaaa	41580
ccagtgaaag	aatcctcaag	atcccagtg	agaatgtttg	ccaagagata	agaagatcaa	41640
ctgttttgg	attcatagca	gaaagccata	ggaaaattat	ctttttgata	ttcttttttg	41700
aagaagatag	gtcctttatt	tattttattta	tttattttatt	tattttattta	ctttattttta	41760
ttttattttt	tgagatggag	tttcgctctt	gttccccagc	tggagtgcag	tggtgcaatc	41820
ttggctcact	gcagcctccg	cctcccaggt	tcaagcaatt	cttctgcctc	agcctcctga	41880
gtagctggga	ttgcaggcat	gcaccaccat	gccaggttaa	tttttatttt	tagtagagac	41940
ggggtttctt	ctccatgttg	gtcaggttgg	tctccaactc	ctgacctcag	gtgatccacc	42000
cgcctcggcc	tcccaaagt	ctggcattac	aagcgtgagt	caccgcgccc	agccaaagat	42060
aggtcctttt	ttaagacaga	tacttagggc	tgggtgctgt	ggctcatgcc	tgtaatccca	42120
gcactttggg	aggccgaggc	aggtagatca	cctaaggctc	ggtgttcaag	accagcctga	42180
ccaatatgg	gaaacccaat	ctctactaaa	aatacaaaaa	ttagctgggt	gtgggtggcgt	42240
gcgcctgtag	tcccagctac	ttgggtggca	attcaaggag	aattgcttga	acccccggga	42300
ggcagagggt	gcagtgaacc	gagatcgtgc	ctctgccctc	caacctgggt	gacagagcaa	42360
gactccatct	cacaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaagatactt	tgataaagaa	ataatagtta	42420
tttctcattt	tattttctcat	ttgagatgaa	ctcaaagttg	gctaaagtga	cacacagttt	42480
tggacctata	acttgcttac	attttaaata	ttaggttgg	gcaaaagtaa	ttgtggtttt	42540
tgccacccaa	tagaaaggat	tgtagacatt	tttttatttg	acaactgtaa	agcattgcag	42600
gaattatatg	tggaattata	ggcttacttt	gttttattgt	gtttcatttt	attgtactac	42660
acagataatg	tggttttttt	tacaaattga	aggttgggtg	cagccttaca	tcaagcaagt	42720
ctgttagcgc	cattttttcca	acagcacatg	ctcactttgt	gtctctgtgt	cacattttag	42780
taattcttgc	aatattttcaa	actttgtctg	ttttgggtgt	ctgtgatctt	gcatgttact	42840
attgtaattg	ttttgggggtg	ccacaaacca	cacccataat	aaggcagtga	acttaatcag	42900
taaatattgt	gtgtgatcta	actgctccac	tgactggctg	ttcccccaac	tcttctccag	42960
cctccgcatg	ccctgagaca	caacaatatt	gaagttaggc	caattaataa	ctctacaatg	43020
gcctctaagt	attcaagtga	aaccaagagt	cacatgtctc	ttgaaatcaa	aagctagaaa	43080
tgattaagct	tagtgaagaa	ggcatgtcaa	aaagctatgc	cttttgtgcc	agacagctag	43140
gttgtgaatg	taaaggcaaa	attttggaag	gaaactacaa	gtgctactcc	agtgaataca	43200

# ES 2 905 208 T3

cgaatgataa	gaaagcaaaa	caggctcatg	cctgtaatcc	cagcactttt	aagaggccaa	43260
ggtgggagga	tcacttgagg	ctaggagttc	gagaccagcc	tggccatcat	agtgagacgt	43320
cgtctccatt	cattttttaa	aagcaggcaa	gcaaaacagc	ctaattgctg	agatggagaa	43380
agtttttagtg	atctggatag	aatatcaaac	cagccacaac	atttccttaa	gtcaatgaca	43440
ggcttttaaag	cttcaaagga	caggctgact	cttactagag	gctaatgcag	ctggtgactt	43500
taagttgaag	tcagtgtc	tttatcattc	caaaaatcct	agggcccttt	ggaattctgc	43560
aaaatttact	ctgtctgtgc	tctgtaaattg	gaacaatgaa	gcctggatga	cagcacattc	43620
ttttacagca	tggtttactg	aatattttta	gccactgtt	gagacccct	gtcagaaga	43680
aaaaaagatc	ccttccaaca	tattactaat	cgttgataat	atacctgatc	acccaagagc	43740
tctgatgatg	tacaaggaag	attaatgttc	tcttctgttt	tctatgtgtg	tgtgcttttt	43800
ttgttttgag	acaggggtctc	attcttgccc	aggctgggtg	gatcatagct	ctctgcagcc	43860
ttgaaccct	gagctcaagc	aatcctcctg	cctcagctgc	ctgagtaggt	gggactacag	43920
gcatgcacca	ccatgccag	ctaatttttt	tttttttttt	aatagagaca	gggtctatgt	43980
ttcccaggct	agtctcacia	actcctggtc	tcaagtgatc	ctcttgccctc	agtaatgttt	44040
ttcttaacca	ctaacgcagc	attcattctg	cagcccatgg	atcaaggagt	aattttgact	44100
ttcaattctt	cttattttaag	aagtatcttt	tattaggcta	tagctgccat	agatattcct	44160
atgatggatc	tgggcaacat	taattgaaaa	ccttctgcaa	attattcacc	tttctagatg	44220
ccattaagaa	tgtttgtgat	tcatgagagg	aggcctcaaat	agcaccatta	acaggagttt	44280
ggaagaagtt	catttctaag	cttgtggatg	actttgaggg	gtcaaaactt	caatggagga	44340
aggaattgctg	ggtgtggtag	aaatagcaaa	ataactagaa	ttagaagtgg	atcctgaaga	44400
tgtgaccgaa	ttgctacaat	gtcatggtaa	aacttgaaga	aatgagaagt	tgttcttat	44460
agatgagcaa	agaaagtgat	tttttgagat	ggggtttact	cctgctgaag	atgctgtgaa	44520
cactgataaa	atgacagcaa	aagatttaga	attttacata	aaattagttg	atgaagcact	44580
ggcagatttg	agaggactga	ctccaagttt	gaaagtagtt	ctactgtggt	tcagatgcta	44640
tcagaccata	ttgcctgggt	cagagaaatc	ttttgtgaaa	aaaagtcagt	cggcacagca	44700
gacttcattg	ttgtcttggt	ttaagaaatt	gccggccggg	cacggtagct	tacacctgta	44760
atctcagcac	tttgggagac	caaggcaggc	agatcacctg	aggtcaggag	atcaagacca	44820
gcctggacaa	catggtgaaa	ccccatctct	actaaaaata	caaaacttag	caagtcgtgg	44880
tggcacgcac	ctgtaatccc	agctacttgg	gaggctgagg	caggagaatt	gcttgaaccc	44940
aggaggcaga	ggttgacgtg	agccaaaatc	acgccactgt	actcccaccc	tgggcgacag	45000
agcaagactc	catcttaaaa	aaaaaaaaaa	gaaagaaatt	gccacagtca	ccctaacttt	45060
tagcaaccac	tgacttgatc	cggcagcagc	catcaacact	gaggcaagac	ccaccaacac	45120

aaaaatgatg actccttgaa ggcccaggta attgttagtg gtttttaaca ctattttaaa	45180
attaagatat gtgctttttt tttttttttt ttttagaata atgctattgg acattactag	45240
actacattat agctacactt ttttgttggt aatttaaaaa ttgtgggccg ggctcagtgg	45300
ctcacgtctg taatcccagc actttgggag gctgaggcag gcagatcaca aggtcaagag	45360
atcgaaacca tcctggccaa catggtgaaa ccccatctct actaagaata caaaaattag	45420
ctgggcgtgg tgggtgcacgc ctgtagtctc agctactcgg gaggctgagg caggagactc	45480
ttttgaaccc gggaggcaga ggttgacgtg agcagagatc ccgccattgt actccagcct	45540
ggcaacagag caaaacccta tctcaaaaat aaaataaaat aaattatggc caggcgtggt	45600
ggctcatgct tgtaatcctg gctctttggg aggccaaggc aggtggatca cttgaagtca	45660
ggagttcgag actagcctga ccaacatggt gaaaccacgt ctctactaaa aatacaaaaa	45720
aaattagctg ggcatggtgg tgcatgcctg taatcccaac tgcttgggag gctaaggcag	45780
gagaatcgct taaacctggg aggtggaggt tgcagtgagc tgagatttgc gccactgcac	45840
tccagcctgg gtgacagagc aagactccgt ctcaaaggaa aaaaaaatgg atacataatg	45900
attatatata tttctggggg acgtgtgata ttttgatata ggtatacagt gcgcaatgct	45960
gaagtcaagg tgattgggat acccatcacc ttaaacattt atctttgtgc tggaaacatt	46020
acagttctct tctagctatt ttgaaatata tgataaattg ttaactgtaa tttccctact	46080
atactgtgaa atactagaac ttactgtttc tgtccagttg tatgtttgta tccattaacc	46140
aacttccctt tatccctttc tccctccttt tcttcccaga ctctgataac cactactcta	46200
ctgtctacct ccatgagatc ctttatgtat tctggatata gatcctaatt aaattcatga	46260
cttgcagcta ttttcttgca ttctgtaggt ttttttctact ttcttgagaa tattcattgc	46320
acaaaagggt ttaattttgt tgaagaatga tttgtcagtt tttttttgtt gctcgtactt	46380
ttggtgtcat atctaagaat ccattgctaa atccaaggctc attagattt acccctatgt	46440
tttcttctga gagttttatt attttagctc ctatatcatt tattcatttt gagggttttt	46500
aaaatatggt gtgaggtagg ggtggacatt tattgctata aattgtcctt tgagcattgc	46560
ttttgctgta tgccatcagt tttggtatgt gtgttttttt tgttttcatt tgtctaaaag	46620
tattttctaa tttttcttgt gatttctttt tttgaccttg tatctatatt caagagggat	46680
attggtgtat aattttcttt tttgtacagt cttttgtatt agtgtaaagg tgatgctgga	46740
atcataaagt gagttggaat ttacttactc cttttctggt tcatggaagg tattttgtag	46800
aggtggtctt atgtcttctt taaataacctg atagaatttg ctactagaga tttattttta	46860
gaaaggtttt taactatgag ttttaatttcc ttaatagtta caagagtgtt cagattatct	46920
gttttatctt gtgaatataa aagatatctt cagatatctt ttatcctgtg agagttttgt	46980



# ES 2 905 208 T3

ttttctttgg	tttttgagga	attggttcat	ttttttctaa	cattttgaat	ttatgtagag	47040	
tttttcatag	tattcttatt	aacctttaaa	tgtctgtgtg	taggggagtc	tgtagtccat	47100	
tgttttttta	ttactgatat	tgttaatttg	tgtcttccct	ttttgtcagt	cttgctagag	47160	
atttgtaa	at	tgtattggtc	ttttcaacaa	acaagctttt	gttttcaaca	tttttttctg	47220
ttttcaatct	catggatttc	tgccttttat	tatttttgtg	ttgccttctt	taggtttatt	47280	
tagttcttca	agtttcttaa	gatagatttg	caactgtttt	tctttgctga	tataatagta	47340	
tcagtttaag	agcagggctt	ggtggcacat	gcctgtaatt	ccagctattt	gggaggctga	47400	
ggtggtagca	tcacttgagc	ctaggagttt	gaaactagat	tgcgcaacat	gcaagaccca	47460	
ccccccccc	catctcttaa	aaaaactaaa	aaaaaaataa	tggcacaagc	ttaatgatata	47520	
taattcactg	tagcactact	gtatttgc	cccacagatt	tagtatgctg	tattttcatt	47580	
cagttgaata	ttgaactagc	cttgtggtcc	tgggattaac	cttattgtca	tgtttattat	47640	
gccttttaca	attgctggat	tctgtatgct	aatattttac	taatgattat	gaggaaatatt	47700	
agtatgta	at	ttggggcttc	catttgactc	aaagattatt	tagaaatgtg	ctgttttaatt	47760
tccagggtgt	tggagat	tt	cctattaact	ttctatttct	agtttaattc	tattatgggtc	47820
agagaacaaa	cgtttgtggt	ttttttttta	gcttgtgaaa	gtttgtctta	tgactcagaa	47880	
tatgggtctgt	tttgggtgagt	gttccatgtg	catttgacaa	gaacatgtat	tcagctgtta	47940	
agtagaatgt	tatataaata	tcaatcagat	caggtggatt	gatgatgttc	atttcttcca	48000	
tattcttact	gattttctgt	ctactagttc	tattactgaa	aggagtgtctg	aagtcatcaa	48060	
atataattaa	gaatttg	tt	cctatttgt	aatgttctgt	aagtttttac	ttcatgttct	48120
ttgaagctcc	attattaggt	gcatatata	tagttatgct	ttctattatg	aaaattatat	48180	
ttgaagtga	ttactcgtag	actacatata	gttgggtcat	tttaaaaatt	cattctaaca	48240	
atcttgtctt	tttaatttga	tctatagact	attcacattt	aatgtaattt	tggcatgttt	48300	
agatttaggt	ttaccagttt	agtaatttgt	tttctgttag	ctgcttctgt	tttccattac	48360	
tctgtctttc	ctgcattctt	ttagattgtt	tgaacaactt	ttagccattc	tgttttaatt	48420	
tacctgttgt	ggcttaaaaa	ttcttaactc	tccatatagt	tttagtgatc	actccagaga	48480	
ttacattata	aaaacttaac	attttcacca	cctgctttta	aataaattca	tttctttaaa	48540	
tggattatgg	tccacttaaa	gaaatgttaa	aactacgtag	gtctctttat	cttctctcca	48600	
ccttttctct	tattgttggc	tgtatgttac	gtttctatta	attgaaagct	tcattgggca	48660	
atgctattgt	ttttactttc	aaccattaaa	catatttaag	gaaactaaga	ggagagggtt	48720	
aatgtatttt	tgtctgcatg	tttaccattt	tgcttactcc	tcaacctact	cttccagggt	48780	
tccttccggt	attatttccc	ttctgtgtga	ggaatttctt	ttagcaattc	ttttagaaca	48840	
ggtctgctgg	tagcaaattc	tcttagttcc	catttatctg	aaaatatctt	tgttttatga	48900	

ttgctctgaa agatacttta actggatata gaattctacc tttgatagtt tttttctctt	48960
tcagcacttt aaaatgtgta acttccttct ggccttcatg gtttctgctg agaaacctgt	49020
tgtcatttga agtgggtgttc ccctatattt tatggattgt ttttctctgt tttcaagata	49080
atTTTTtaggc tgggCGcagt ggctcccacc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggc	49140
gggtggatca cgggaggtcg ggagttcgag accagcctgg ccaacatagt gaaaccctgt	49200
ctgtactaaa agtacaaaaa acttagccag gcgtgttcgc gggcacctat aatcccagct	49260
tctaggaagg ctgaggcagg aaaatcgctt gagcccgga ggcggaggtt gcattgagct	49320
gagatcacgc cattgtactc cagcctgggc gacagagcaa gatgctatct caaaaaataa	49380
tagtaatttt ttgtgtttca ttttcaacac tttatgatgt gtgagagtgt ggaattctac	49440
gtatttatcc atTTTTggat tcaccgacct ttttgaatct gtagttttat gtcatttgtc	49500
agatttggga aggcttttga cattatttct tcagatattt ttaatcatcc tattctttgc	49560
ttttagaagt tcaactgacac agatgttaga tctttttgtt actgtcccat agatccctga	49620
tgtattactc tattcttgaa ttgctataaa gaaatgcctg agactaggta atttataaag	49680
aacagagatt cagttggctc atggttctgc ggactgtacg ggaaacatag cagattctgc	49740
ttctggggag gcctcaggaa acttaaaatc atggtgaaag gtgtaaaggg gaagcaggca	49800
tatctctcat ggctggagca gaagcaagag atggggaggg tgccacatac ttttaaataa	49860
ccagatctca taaaaactca ctatcacaat gacagcacta agggggatgg tgtaaagcca	49920
tgggaaaccg cttccatgat ccaattttct cccatcaggc cccacctcca acattgggga	49980
ttacatttga acatgagatt tgggtgggga catagattca aaccatatca cctggattct	50040
gttcatttta ttttaatccc cacagctaca tcaattggag acctggttct ctccctgctc	50100
tcagaatgtt ggctcttttg aagatcctat tgttgccgct gccaccatgg ggttacgtga	50160
gaaaagtgag gggaaaaaac tgagacacta tctttgaatg ttatttcttt gccttttttt	50220
tttttttttt ttactttttt tcttttaaaa agtaaacttt ttttaggcca gtcgCGgtgg	50280
ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaaggcg gcagatcaca aggtcaggag	50340
atcgaggcca tcctggccaa cgtgatgaaa ccccgctctt actgaaaata caaaaattag	50400
ctggacatgg tggcgCGtgc ctgtaatccc agctaccCGg gaggctgagg caggagaatt	50460
gcttgaatca gggagttgga ggttgCagtg agttgaggtc gcgCCactgc actccagtct	50520
ggcgacagtg agactccatt tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtatgtaaaa tgtaaactca	50580
ctgatggttt catgatgatt cagatccttg tcctctatcc caatcgtcta ctgctattta	50640
cttcCagtgt tgtcgattag ctgctctatg tgttctgtcc aagttttata gttggactaa	50700
atctttgaag tgtgttccca ccacccCGt aatgtgtgac tactaatatt tctgctcaat	50760

ttgttctttt	tccctcctt	gtttttat	ttattcttgg	cttcctaggg	gttgctcctg	50820
tctttccata	gcttaatgtc	aagctaaaga	ttgtcagag	gttttgttca	aatatttcaa	50880
ggccagtaag	gtttctattc	tttctttgtg	tgtctatctg	tgtatcaggg	agtatattca	50940
aacttcaggc	caccatgttg	cctgacctgg	cttttgcttt	cctccgggct	cctctgtgtc	51000
tcctgtgtgc	atgaacatgc	agaggctcag	tcagtcaagg	atgtgtggag	gtgtgggccc	51060
tgtccagacc	ctgtagcacg	tgcttgca	gtccgttcaa	ctagtggagt	gtggaaagtg	51120
tattaagccc	ccaacttgca	gtggagggtta	tcacttaaat	tcacagcact	ccaaatcaat	51180
tgtcaacacc	ctcacacaca	cacagtctct	agctgaacac	atgccaacag	agggagagat	51240
tggtcagtca	tctgaagaag	ggatggcagc	agcctcaagc	aaaaatgcca	cagatggctg	51300
ggcatgggtg	ctcacgcctc	ttatttcagc	actttgggag	gccgaggcag	atggatcacc	51360
tgaggtctgg	agttcaagac	cagcctggcc	aacatgggtga	aaccctgtct	gtactaaaga	51420
tacaaaaata	gctaggcatg	gtggtgcatg	cctgtaattc	cagctacctg	gaaggctagg	51480
acaggagaat	cgcttgaatc	tgggaggcag	aggttgcagt	gagccgagat	cgtgccattg	51540
cactccagcc	tgggcgacga	gcagaactct	gtctcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaagc	51600
cacagactgt	gatgttctta	ctcagggttca	gccttttagct	gaagtccaga	gcactgaaat	51660
ggttgttttg	acggttttgt	ccagctttat	agttgctttt	gggggagagg	atztatcaat	51720
gtactcattt	catcatgcca	gaagtagtag	tattgatatg	attttttata	tatatcttag	51780
aattttgaag	atactgtttt	cttattttct	agcatacaac	aatctgattc	ttgtttttta	51840
ttccttagaa	ttttattgg	actttcttat	ttccttttga	gtttaactta	gcaggatttg	51900
tttaattttg	tatccctcca	agcaccag	ctggagtgca	gtggtacaat	catggctcac	51960
cacagcctcc	acctcatggg	ctcaagtgat	tcttcctctt	tggcctcctg	aatagctgga	52020
actacagaca	catgccacca	tacctggcta	atttttat	ttttttat	ttggtagaga	52080
tgaggtctcg	ctatgttgcc	caggttggtc	tcaagctcct	gagctcaagc	agtctccca	52140
cctcaacctc	ccaaagtgt	gggcttacag	gcataagcca	ccatgccag	ctcttattct	52200
ttctttgtta	aaaaaggaac	tttggttctg	aagactctta	tttgcctttt	ggctcaagga	52260
gaaattctta	aattttcttt	gttatttctt	cttcttattt	taattctcat	aaaatttctc	52320
ttagatgtat	gtaggataat	ttaatctgta	ttctgggata	ttaaactttac	tctcataatt	52380
taagctttca	ttttacttca	tatttttttt	ttaaactttt	gttaaagtac	catggacttt	52440
agctttgtcc	attttgctag	ttaaactcct	ttttaggttt	atttcaacag	acattttaaa	52500
tttcaagctt	gttctgtgca	atttatttat	ttatttattt	atttattttg	agatggagtt	52560
tcactcttgt	tgccaggt	ggagtgcaat	ggtgcgatct	cggctcactg	cagcctccac	52620
cttcagatt	caaatgattc	tcctgcttca	gcctcccaag	tagctgggac	tgcaggcatg	52680

tgacaccaca accggctaata tttgtacttt tagtggaac ggggttcacc atgttggtca	52740
ggctagtctc gaactcctga cttcaagtga tccacctgcc gcggcctccc aaagtgctag	52800
gattacaggc atgagccacc gtgtctggcc tctgtgcaat ttagtatttt tgttttcttt	52860
agtgagtga gctcctccat aatagcacta tatacaatat aattttctgt gctatgcagt	52920
atattagcca gtagctgcag tggctgggaa tgtggcctgt gagagtgaga aactaaattt	52980
tatatatttat ttaatgttag tttatataaa attaaatagc catacatgtc taatgattac	53040
tagattggac agcacagctc tacaatttaa gaatccttat actttttggc ttcaaaataa	53100
ttctgatgcc ttagttcatc tcctcattca attgcatgtc tgttttttat gctcttggtt	53160
tttttttaggt gtctaaaggt taataaaggt taaaaatatt ggaagttaga gtaggtttcc	53220
tcaacactta agtgagtttc ttctggagaa agtgaatatt gaatataaaa atccattaat	53280
ttctagttct actaagtga ctaggcagtc cttgctttag agaatatggg tacttcttct	53340
caatatgtgt atgtgtgtag cctctgtccc tgtggtggcc agaatttact ataattctgt	53400
ctctggccat agtgtccaga cagaaatccc tgtaagctga ttaccctttt ccaccaggtt	53460
tagatcagat acaaatatat gggggcaaag actgagttac tctttttttt tttttttttt	53520
tttttgagac ggagtcttgc tctgtcccc aggctggagt agtggcgca tctcggtca	53580
ctgcaagctc cgcctcccg attcacgcca ttctcccgcg tcaccctccc gactacctgg	53640
tactacaggc acgtgtcacc atgccagcc aatttttttt tgtatttttt tttgtatttt	53700
tagtagagac agggcttcac cgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg accttgtggt	53760
ctgcccgcct cagcctccca aagtgtctggg attacgggcg tgagccaccg cgcccagcca	53820
gactgagtta ctcttgaaca tgtgatttgc atctaaacca aatttgttta aagtcttttt	53880
tttttttttt ttttaagtaag aaaaggcagt gattttgatt tgtaatgtct tttgttagga	53940
gaagtaaaag aaaaaaatt cttgaagaaa agtgagccag aattactgcc tagggagtga	54000
tagtcatgta gggtcacaaat gaagtttaga agtgctcttc gtggttccgt ttcctctttt	54060
gcttttagtgt tcaggaaact aaaaactgac agtagactag ttggaagata gactaggttt	54120
tttttttttt tttctagtta acctaagtca gaagggtgat atcactagag acttggaagt	54180
aaaaagagct acctgcaaag acttgaagta ctaagattac ctagaatctg aatgccctgt	54240
gttactctgc agatagggca ttttactgtt atgaagagat aagatctatt gtaaatagtc	54300
taaactaata ataacgagta agtatggaat tggcgttttt cctttaaagt tttagcatat	54360
aattttgaaa tgttttaaga atatttttga aatgtttcta ttttttaatt tctcttttag	54420
aagtcttctc taaaataagc atgtatatct tacatgtaag gaattattaa cttcattttt	54480
tcataaaaaat aatcagagta agactttcaa cagatgtcag gatagctgaa gttctccatc	54540

# ES 2 905 208 T3

actgtcatac gtttcaactta tgacagggtt gtaatttctg ttagggaatg tcatctaagt	54600
gctctgcatc tggatattttc tcctgcaccc tcatgacaag aaaaaagcct ttgattattt	54660
ctcttttctc tctattttaca tgttcaccac tgccttccat gttcagatgt gatctacatg	54720
caatgatgat tactctttcc ttccctttccc ccttgccctc ttttatcgtc tttctttctt	54780
cctttttttg gttgaccctg tttaaatggg atctatcaaa tataccaagt ttcagtga	54840
gttacttctt tgtgttaaaa gtcattgactt tctcttttat ttatacactt aataacttga	54900
ttatatatac ttgaattttg ttttagtgca gaataatttt ataacttttc tgaaggat	54960
ttaaagtggc agttaattcc aacatttgta ataccaacaa tgcagataac tgagttgaat	55020
gacaacagca tgaatagcct tgattaagtt gtacatgtgc agatagctac tgtgtatatc	55080
atgcttgcca tctggacaac agtgattttt ttttcttttt ttttttttgt ttgagacaga	55140
gtctcagtct gctgcccaga ctggagtgca gtggcgtgat ttcggtcac cgcaacctct	55200
gtctcccagg ttcaagtgat tctcatgcct cagcctcctg agtagctgga attacgggtg	55260
tccgccacca tgcctggcta ttttttgtat ttttagtaga gacgggggtt cgccatgttg	55320
gccaggtagg tctcgaattc ctgacctcaa gtgatctgcc taccttggcc tcccaaagt	55380
ctgggattgc agacatgagt cactgtgcct ggtcagaaaa cagtgatatt taagatgtca	55440
tcaattgtat ggtagaatct gaattcaaag atgttaagaa ggggatgggg gaaagggtgc	55500
tcttagaaca tgtaaaagaa catgttattt ctgtcaactt ccaaactttt atctccagcc	55560
acatctctta cttgatttca gatttgtata cccagctcct gttttacatc tccactctgg	55620
ttaatgtgcc tcccgggata ttttaaatat aatttttaat tctgcatcct atgccttgtc	55680
ctcccaacct cagtgttcct tcttcattct ttttgatttt tggctcttac atcctttgac	55740
ttaggttata aactgtagag tcgaggatga ctccctttta tcatacctca catccaattt	55800
accagcaaat cctattgact gtacctttat aatatattta gcatctgaca catcttatca	55860
tctcttccac tatcagtctg ataaaagcca ccatcatctt tcacttggcc atcatttccc	55920
atctgggttc ttggcattta cactatagtt catttccagt atagcagcca gagtaatact	55980
ttaaaaatat aattgatcat attgtttcct ttttttcaaa agtaacttca ttgagttcac	56040
ctaccatata aatcactcat ttaaagtgtg cagtgcggag gtttttagtgt attcagtgtg	56100
cacaacaacc atcaccaa attaatttttag aatgttttca ttagccctaa aagaaacccc	56160
acacccttag ccattctccc ccaatcctta tattcccccc atttctaggc aatctaattt	56220
ctgtctctgt ggatttttct attctggacc attttatata cgtggaatca tacactgtgt	56280
ggttttttgt gactgcttct tttacttagt gtaatgtttc caaggtttgg tcatgttata	56340
gaatgtatca gcattttgtt tctttttatt accaagtaaa attccactga atggatatgc	56400
gacattttat ttattcatca gctgatgaat gtttgactg ttttaacttt ttggctattg	56460

# ES 2 905 208 T3

tgaataatgc tgttatgaat attcacaagt ttttgtgtct cctcctgctg tggactactg	56520
tttcocctaac agaacgtatt aattttcttt tgtacaaaag ccactccaaa gcatagtgtc	56580
taaaacaacc actgcttggg tcaatgagca cactatattc tgcactgcac taactttggc	56640
tgtgtctcatt catgtctgtg accagtgggt gttttaggta gatggctagt ctaggatggt	56700
cttgagtgga caacttgggt ctagtaaaact agtccaggca tgttctcata gaaaggcaca	56760
ggtgagagag tgagcaagtt caattgtaca agaggacaag acttgcatat ttgcatttta	56820
agcttctctt tgggtcatgt ttgctaatac tacattacaa ggtatcacia gagcaaggag	56880
aagcccaggg tcagaatgga aaggggattg cagagttacg ggtaaaagat gtgcctacag	56940
agaagccatt aattgggggt cattaatgct atgtctgttg cacataccaa ttttgtttct	57000
accttaatgc tttttgcatt tgtttccctt ctgtttgaac tagttttctc ttacatacct	57060
gcatgctgaa cttgtttcac ttccttccta tctctgttca tgtatcatct taccaatgag	57120
accttcaagt tttaccatac tacaaaatga atagccaccc accccgatcc tgctcacagt	57180
ctctgttttt ctctataact ttttatgacc atctgacatt gtctgttttt ttttttagcg	57240
tttatcttcc cttaactaga atgtatgctc tatgaggta gggactttag ttttaattaca	57300
ctgtcttcat tgcctagaac cctggcactc attaaatatt tgttgaatga aaaattaatc	57360
tacattgatc cttttttacc taaattggaa ttatcttaaa gttctaacct gccttcatgc	57420
tatggcatgt ataaagtgtc agtcttttga ttagaatacc taatgatgga atatttcttc	57480
tacttcttat agagacatag accatgcaat atatgagtaa ttctaccatt tacttagctg	57540
tctgacttgg gccaaagtttt ttttaacctc cctgtttcct catctgtaaa ataggggtaa	57600
taatagtccc agcctcatgg agcctggcac aaggtaggca ctgtataagg ttggtgcaat	57660
gtgtattgca taatatTTTT tatcacctac ttgttattgg agtatatggc acagggaaaa	57720
tggaattgaa agctggagca atcttatatt atggagaagt tgcaaaatct ttgaaaacta	57780
ttttttcaaa gggacaaagc acataaagca aatgaaatag gtgatttttt tttcattgaa	57840
tgcatacata cattatatcc ttaaaacact gtcttataaa gtgctctctg aaaaatactg	57900
ttctttatTT cagggtttac gaaaaagtac ataaaactag tgagcataca tcttaactct	57960
ctgagagtct tataagtacc atcctagatg catggagaga agataattca ttacttacac	58020
taggtcatgc cttaggtcgt taagacttaa gtatctcatg gaacccaggt tgagaaagaa	58080
caaaaatata acatcttgac taaggtggct agtgcttctc tgatcttaac tattatttct	58140
ctagcctcag gtgagccttc ttgaatgtga tttcatcagt ctctctaaag cttaccaga	58200
atatagaatt tttaatatTT tatatagcca gcacttataa actacctgct tcatgctagg	58260
tagtatactt aggtgctagg agtaaaactg atcaagtggg gtaagttcca aattcacaga	58320

# ES 2 905 208 T3

gcgcacagtc	ctaacaggct	gtcatgcctc	agttgtttat	ttgtgacagt	gtttcccaca	58380
gactttttaat	tttggaatga	taggatgtgg	tgctctggaa	tggtgtccca	gggttttgga	58440
gaactgagag	taacctggga	aagcaggtta	cagtgagaga	aagttatgac	caggagttgt	58500
acaaaaacgc	aggaaacatg	atatgtatat	tgttatggtg	cataaaaata	cttacaatta	58560
aaagtctctga	acctacacta	catctattgt	ttcacatatt	ttccttcaat	ttaaactcctg	58620
ctccaaatac	agctcctttc	cgaaaattca	gttttatgtg	acagaaattt	gatctgtttc	58680
actgaaaacc	catttgaata	gtaattgtga	gcaattgttg	aatttgtaaa	tgttacgtaa	58740
atttagtgga	tgactttgtg	gacagtttga	cgttatggac	agttattctt	gatactgttt	58800
cccctccttt	cccctgccat	ccctgaaact	ttagggctta	atctgctttt	aattagccag	58860
aaaaaaatgt	ttgatcctct	tattcagttt	tagattattt	tagatgattt	ctaagttaaa	58920
ctctaagtta	gaatagtttc	tgcttattga	tttcatgaat	atcacttctc	tatttctact	58980
tctcaccttc	tgccaggcca	aaggaattgt	ggaactatga	tcatcaaact	cctaaatcat	59040
cagccttttc	cttaaaagac	ttaaaagggt	tctatctatg	tagacacttg	tctggctcct	59100
gattacagtt	ttaccattct	caagtgatac	tatttgtttc	atcacagtcc	acataattca	59160
gggtcaagat	actattatga	aatgactgta	aaaattacta	atacctttgg	ctctctaatt	59220
tttctctctt	ttcatcatat	gggcctgaca	aaatgcccgc	tacctgcctg	cacttaggca	59280
attgaatgta	gtgcttttaa	tgtataccaa	aaccctcaac	agggcatcaa	caatgtctgg	59340
cagtgcagct	gcttcttcac	tttcccaatt	aaaaatgcgt	ttgctggctg	ggcgcagtgg	59400
ctcatgtgtg	taatcccagc	actttgggag	gccgaggcag	gtggatcact	tgaggccagg	59460
agttcaagac	caggctggcc	aacatgggtga	aaccccgttt	ctactaaaaa	tacaaaaatt	59520
agctgggtgt	ggtggcgtgt	gcctgtaatc	tcagctactt	gggaggctga	ggcaggagaa	59580
tcgtttgagc	ccaggacgcg	gagtctgcgg	tgaaccaaca	tcgcactact	gctctctggc	59640
ctgggcaaca	gaatgagact	ctgtctcaga	aaaaaaaaaa	aaaattcatt	tcctccactc	59700
attgcaaacc	tctcacagct	cccactccta	tctgtggaat	tcacttcaaa	ctttactgag	59760
aaattaaatg	cagctcttgt	catcttttca	ccaccaattc	tacaaaactg	tctgcattgg	59820
tcctcttggt	ctgtcttcct	ttcatttggt	atcgaagacc	attcccgaca	gtctgatttc	59880
tctacttggt	actcagattt	catctttcct	gcactctctg	cttccatata	attcttctcc	59940
cctcgattaa	attcccttta	gccacaaaca	tgctctatta	tctcccagcc	ccaatacatc	60000
tgcaaatgta	tgtaaatagg	aatgacaaaa	tatgtacaga	tatacaattc	ctacctttcc	60060
taatgtcttc	tagccactat	tatgtgttcc	tattcttatc	taataaattt	tcttaactga	60120
atattttttc	cttctacctc	agtgtctgtt	tctttctttt	cagccatttt	tggtttctct	60180
tgtaaatggt	tatgatcccc	agggtgagc	cttcttggcc	tatactctct	tgtaggctctg	60240

# ES 2 905 208 T3

cctcccagta tgctagtgc acccaaatat gtcttcagcc tcctctctcc tccagggttc	60300
taaacttgca taaccagctg cttctctgat catttagtaa gcctctcctg ttggtgacat	60360
aatgcttgat ttctctccct catggcatca ctgtccaccc gttgcacaca tcagaatttc	60420
agaatcagcc ttaattctta gttttttctc actcttcctc catgtctaata ccagtagccc	60480
tatctccact gttttcacct tgggtccaagc aatcatctct tgcttaaac aaccatagtt	60540
tcaactagtc ttctccctg cattcactct tggcccaagc aatcatctct tgcttaacta	60600
tgggttgctta acacaatcat agtttcaact agtcttcctc cctgcattca ttcttggcgc	60660
accgtaatcc attcttcact agagtgataa ttagaggtag tataatatat actgctctag	60720
agtttatattg tctagaattt actagctgag tggccttgag caatatactt aacacttatg	60780
ccacaatgtg ctgctctata aaatgggatg gtatatttat ctgttctctg attgctataa	60840
aggaatacct gagactgggt agtttataaa gaaaagaggt ttaattggct cacggttctg	60900
caggctctac agaaagcatg atactggcat ctgctcacct tctggggagg cctcaggaaa	60960
cttacagtca tggcagaagg caaagcagga gcagggtcgt cttacatggc aggagcaagg	61020
ggtaggggga ggtgctacac acttgtaaac aatcagatct tttgagaact cactcatcaa	61080
aaggacagca tcaagaggat ggtgctaaac cattcatgaa agatccaccc ccatgatcta	61140
gtcacctcca accaggcccc acctccaaca ttggggatta caatttgaca tgagattggg	61200
tggggacaca gattcaaacc atatcagaag taaattgtta gtaaaatata aatcagatta	61260
tgtcacacat acctgttttt gaaacttttag attctcattg ctcttagaat aaaattaaaa	61320
ctctacttac cgtgggtttc aggatccttc ataacctggc atattgccta atttttctga	61380
tacctatctt gtttctactc tccccttgct taccatatag ccacagtcac tatctttaac	61440
tttctagttg gaaacatggc tttttgtggg gtgtatttcc ttttactttc tattgttttg	61500
ggaccaactt atttacgtca gttttgtgtt tgttttgta tatgtaaaaa tagtgcctta	61560
aaaaatcagt tttttttttt aacctgggtga atcatttggt ttatctttat aaatgctggg	61620
acgagaggcc tactcctttt ttccaatttt gtgagagatt ggtaaaattc ttagaagtgg	61680
aattgctagg tcaaaagata gaaatgtttt cagatggatg attcctattg aagtaaat	61740
tttgagaact taacatgtcc aaaaagggtt tcatttgccc tcatgcttga ctggtagttt	61800
gcctggatgt aaaattccag attcacagtc atttttgccc agacagtga aacattattc	61860
tactatcttt taaaaataa cagttttatt gaggcataat tcatatacca tactatgtgc	61920
aatttagtgg tttttaatat attcatagag ttgtatagcc atcaccgcag tacattgtag	61980
aatattttta tcaactcaaaa atgaaacccc tggatttatt agcagtcatt ctctgttccc	62040
accaatttgc ccacccccca gccttaagtc aacaagtaat ctactttccg tcttcattgt	62100



# ES 2 905 208 T3

cttttaaatgt tgctgatgaa aagtctgatg ccaaattaat tctagttata ggaagctttt	62160
agagttttcc gttttgaatt tctggaattt aattatgtaa actaggattt atgtagatat	62220
gagtctttta attcatccgc cttagcctca ctgagccctt ttactcagac cattgggtgtt	62280
tttaactcca aatattttta gcataatctt tatttattct attttcttca tttagaactc	62340
ttactaaatg tattttgaac ttcccaaaca tattctttat atctcttcaa ctttttactt	62400
gtatcaccca tttctttctt tcttgctctc tcttttttaa cctctctacc ttctgggaca	62460
tttctttgtg ttacatatca ctactatgat ctttatcaat actacttctg ttatttacc	62520
cttctcctca agtggtttct tagtaataat atttcagttt tctccttgcc catttattct	62580
gtttgttcat tgtgatcttt ttctttcctc ccattggata ttcatagtgt cttgtgattc	62640
ttgtttattg aataaggact aaattgacaa aaactttgca gttacatagg tctaggattc	62700
ttttctaaat gggaaatgac tacaagtgtc atgtattcat tgactggctt tcctccaggg	62760
tgcagggatt ttaagaggca ggcttaaggc caccacagtt accaaagtaa ggacagcttt	62820
actatgttta ttcttggaag gagctagctt acttacttag tatcctcctc cttcagtatc	62880
ttccctcttt ccctctcgcc ctcccacttt tcctttctac ttcaagtata tagtaaagtg	62940
tagggaataa tataataact atgtacctat tactcagttt tgttgaattg tcttatatat	63000
gcttcagatt ttataaaca aaaaaattat agacacagat atagcacctt acagtcttac	63060
tttgatactt ttctctgccc tttctgcctt ttcagaagta accattatcc tgaatttact	63120
gtttatcatg cccatgcaca tttcagatac ttttgctgtg ggtgtagatc cacaacaat	63180
ctagaacgtt gattgcatgt ttttgtgaac cctgaaagaa ccaacccttt aaggcagatt	63240
ctgagtggct aacagtccaa attcaaaata gaccacgcg atcctttgca gacatgtaga	63300
gatcatatgt gtactccgca ttcttggaac acctatacac ccagtaactt taggactttc	63360
atagctgtct gttcctatth atgccacctg aattaacagc taccagaaaa taccatttgg	63420
ccttttgtag ctaacaaaca ctctgtgacc tgcctcagcc aatcagaact gaacaagttt	63480
gcacccctca tttgtatagt ggaccagagt gggaacctga ctgtgaactt tctctgtaaa	63540
tgacaacccc ttttctttgt tctctcagaa ggcgccctta ttttctacca aggtacatct	63600
ccacggtttg caaactgttt gctggaataa agcctgtttc ttttttaaga aagaaaatct	63660
ttttctgtag attgttgaca ttttaaaagt tgtatatatc ctgaaacttg ctttttcatc	63720
aatattatgt ttttgagatg tattcatgtt gataaatata gcgctagctt tttgttttga	63780
cttaatatgt ggtattttgt tatacagatg taccagtttg ccattttttc tctcttaggg	63840
aacatttgag ttggttctag ttttttgcta ttataaacat tgctgcagtg aaaatgtctt	63900
gtacatatgt gaatataagt agctacatga taggatatgc tcatccttag ctttactcta	63960
gatattgcca gtttactttc aaatatttat attataccac atgtagaata tgatagtgtt	64020

tggttgctaca	tgtacatgat	taccaactct	tgtattatta	ggcccaattt	ttttgcagtc	64080
tcactgattt	ttcatatgta	tgtatgtatt	ttttgagaca	aggtcttgct	ctgttgccca	64140
ggtgggagtg	caataatgca	ttcctgtctt	attgtagcct	caaacttctg	ggctcaggca	64200
atcctcccac	ctcagcctct	cagcctctgt	tagctgggag	tacaagtatg	tggtagcgca	64260
tccaactaat	tttctttttt	ttcttttttt	tttttttttc	tagagatggg	gtcttgctat	64320
gttgcacagg	tgctgggatt	acagggatga	gccattgtac	caggcctggg	ttttcattgc	64380
atttctttga	ttactaatga	ggtcatttat	tttatgtgtt	tattagatat	tcgaattccc	64440
tatagtgaac	tacctattca	taagtctttt	gccatttttc	ttttggatta	gttgaccttt	64500
tccaaaagga	tggccactta	ccctggaaat	atttattata	tagtccgttc	tgttcccccac	64560
taaattataa	tgccaatgtg	aaccatatgc	tgtgtaaaata	aatacctgtg	cctctgtttc	64620
tgagccctct	attctgtctc	tttgggcttt	ctgtctctat	gctagtatca	tttctctgta	64680
agtcttgttt	tcctggtaac	accagtctta	ccctccttat	tattcaaaat	agccaaaggc	64740
tactattata	cagtgccttc	ataaaaaattt	tagaatcagg	ctgggcgcag	tggcttacgc	64800
ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctgaag	cggacggatc	acgaggtcaa	gagatcaaga	64860
ccatcctggc	caatatgggtg	aaatcctgtc	tctactaaaa	atacagaaaa	ttagctgggc	64920
atggtggtgt	gcacctgtag	tcccagctac	ttgggaggct	gaggcaggag	aatcacttga	64980
accaggagg	cggagggttg	agtgagccga	gatcatgcta	ctgcactcga	gcctggtgac	65040
aaagtgagac	tccatctcaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaat	ttacaatcag	tttttcaagt	65100
tccatggggg	aaaaattatt	tttggaattt	tgtttattgc	actacactga	atttatttgt	65160
ggaaaattga	catcattata	atattgaatc	ttcccataaa	aggatattta	tgtaggtctt	65220
tgtcaagtga	aggggaacac	atctgcatgc	acacatacat	gtcatttggt	gtaatgtgaa	65280
ataagggttta	gtggagaaaa	ataaagaagt	attaaggcac	acacaattcc	ctaaggctctg	65340
ttatccccat	atagatgtgt	gcactggcca	gacacatcta	gaactatgta	ctgtggaaag	65400
ggctcctgtg	taataattgg	agctttgagg	ttggtgaaat	ggtcttacta	gggaaagcca	65460
tcagtactct	gtggctgatc	agccttttct	tgcatgaaac	aaactcagac	ctcctgagcc	65520
aactttttga	taagctacca	aaacaggggt	ggaaacctct	agagtcactct	gactctgtct	65580
ctcttcttag	tagccttttg	tgcacctgca	cattattttg	ttgtttccgt	cacaaaagtt	65640
ttgggaatct	tttgttagac	ttttcttcta	gattctttat	aatgttacta	tcatgagaag	65700
catctttttt	taattggctc	tggctaattgt	gttagaacac	catgtaattt	tatgtccttg	65760
attttatatc	caacaaacct	tgctaaactc	ttctgttagt	ttttatagtt	aataggtatt	65820
agccctgatg	gtttgtagat	tctcttgggt	ttttctgtag	atagcatgtt	tcctacaaat	65880

# ES 2 905 208 T3

aagttttttg tctctataat tctaattcctt atgcctcttt atataaatat atattttatat	65940
aaacacttat ataaacacta cctatactac caagattcaa tgattgttaa cattttactg	66000
tgtgtatatc tcctaagaaa aaggaaatta ttctatttaa ccaaaatatc atatgtagga	66060
aggttaaaat tctatcatct tacatctgat atgtgttcag atttccatgg ttgtcccaag	66120
aatgtctctt gcagctatct tccatcccta aactaagatc cactctgcat gcactgaatt	66180
atttggtgac ttttagtagt agttatcttt tagtcttaaa ctgaccacct actgttttgt	66240
tctcccatga aatgatttat taaagaatcc aggacagttg tcttagaatg tcccacattt	66300
tggattagtc caattgccaa ggctttgact ttcaaagaga agaaaaatgt cttagagaat	66360
gttccacaat ctatatattga ttatttcagt gtagcagtct tagcgtattt ctctattccc	66420
tgtgtttctt ctaaaccaga agttaagtat gaaggcttga ttagattcag tttaaatggt	66480
ttgcatgtat acttcatggg tgatgtctca tgttgtatca catcaagagg catatgttgg	66540
gttgttccac tattaatgat tctaagccac ttgaaggtat gttttcccct tcatctttaa	66600
tctgtggcga aatactttgg cactatgtaa gtatcctggt ctccatcagc ttttctccta	66660
atgattttta gcatcatttg atcctttcct gaaccaatta ttttatatta gctggcattc	66720
ttttgtaaag aagcatttcc ccatatcaag tgggaataac taatttttcc taaaaaggcg	66780
ggatacatgc ataatttttt tcatttaaag ttcagttttc taagggtgta ataatcccct	66840
acagtgtgag caactgctct cccacccttt taatttttat ggaattttga aggttttttg	66900
tttatttgtt tgtttttgca taccatctgt tatagtcaat tacagtactt attctttttg	66960
ctgaaaatct ccaaatttgg tcagtaggag tcccttcaag ctggcctctg atgttgttct	67020
gatatctggc acaagatggt cctagatctc tcttcttgaa taataataga taggtttgaa	67080
atgctgtaat gctggccctt tccccatta atgtagtcat tgtgttggtg ttactttgtg	67140
taatctaata atgcttattt tgtaagacc taatatgctt attaataaac tcattagtaa	67200
aacctaaatg cttatttagg tttactttca tgtatattag tctctagatt ctccatctgt	67260
gttcattttc tatggctgca ataataaata acaacaaact tggtcactta caacaccaca	67320
aatgtggtgt actctcttac atttctggag gtcggaaatc cagaatgagt ttgttttact	67380
gggcaaaaat caaggtatca gcaagacttt gctctctcta gagacaataa ggaaaaatct	67440
gatttcttgc cttttccagc tcctagagct gcactgcttg tatttcttgg ctcatggcca	67500
cctcctccat cttcaaggtc agcagtgtag catcttcaga tctttctctg ctgagttttt	67560
atatcaccta atcatctata gtaaaattcc cttttatttc cctcttataa gtatgcttgt	67620
cgattacatt tagggcttac ccagatatcc agaataatct ccctgtttca caataactaa	67680
tcacatctgc aaagttcctt ttgccacata ggataacatt tacaggttct tctgggtctt	67740
ggtatatgtt tagttatctt ggtggggggc cactattcag ccctctcatg ccactctttc	67800

tttgatatta	cttcttgatt	cagtttcctt	tttctagggt	gtcagttatt	ttcttcttgc	67860
accttaacgt	cagttcatta	tcttcttgct	tcttttactg	atgttgagaa	gtatgccatc	67920
agtctgactt	gtctttactt	tctgggtgac	tttaagaact	gaactttttt	attttcacct	67980
gttttgaaaa	atztatggcc	agcttctgtt	caaatatctc	cccattccct	gtttacctcc	68040
cagattaact	cattttgtgc	ttcgtgtctt	tcatattttc	cattcattta	tctctgcctt	68100
ttggctaatt	ttctcagaat	caccttctag	tcctttaatt	ctctcttcag	cagtaatctg	68160
ttttacgtta	cctgagggtt	taatttgatg	actgtatgat	tcaaaaactca	tgtctttata	68220
gtttcctcat	gcttcttctt	tatatgtgtt	gtctttaggc	ttgctgttct	tccagagtta	68280
tctcagtaga	aatttacttt	tgtgttttgg	tctgcaattt	attagctttg	atttctttgt	68340
caaactgatt	atattcgttt	tctgtttttc	aggaatgttc	tgaatttttc	caactaagtg	68400
gttgatggtc	ctggcctcct	tgctttcagt	actgtgattc	tttcaaccat	tttcttgaaa	68460
ttttaagacc	acttctgtct	ctcccttccc	tccctctgtt	cctcccccaa	ccccaccttt	68520
cgtaacaatt	atgtgtttct	tggaaatctct	taggctagtc	ctgtagtttt	cccctttgac	68580
ctattaagta	ttatgttact	ggattcctaa	ttaatgatta	ttcttgcttt	taatatatat	68640
atztatatat	actattatat	atgtttatat	atcatatata	ttaatttaag	agtttgatgc	68700
ctttcttcac	agtttgatt	attttatgtt	ttgtttgttt	gtttgttttag	agatagtctt	68760
gctctgttgc	ccaagctgga	gtatagtggc	gtgatctcag	ctcactgcac	cctccatctc	68820
ccaagttcaa	gagattctcc	tgcctcagcc	tccaagtag	ctgggactac	aggcacgcac	68880
ccacacctag	ctaatttttg	tacttttagt	agagaaaggg	ttttgccttg	ttggccaggc	68940
tggctcmeta	ctcctggcct	caggttatcc	acctgcctca	gcctccmeta	gtgctgggat	69000
tacaggaatg	agccattgta	cgtggcctat	ttttttttat	gttatctttg	ttgagttttg	69060
acatctaggt	tttgctagct	tcttaaagta	attagaaga	tatataagta	tatatatgaa	69120
tatatatata	aatcacctg	ttactaattg	atattttaat	tacattttct	ttaagggatg	69180
aggggagcca	atggctgtag	tttttttttt	gtgccatagc	tccccttcat	gtccttccat	69240
agcagtttgt	ctgcatttat	attttaacat	gggcatcttc	taggattttt	taaaaaaaaat	69300
tctcagtctt	ttttttggag	aaggagtttt	gccatttgta	aagtcactaa	aatgatcag	69360
ttatttacta	agcttgcttg	gctgtaatag	ctgtgggtcta	ctgaagagat	taaaacagga	69420
gaggagatct	tttagtaact	ttcttgaagt	tttagttttt	gtttttaatt	ttttcatctc	69480
ccttttagga	ttgtggtaac	aggtttttct	tttttttcca	agaagatgtt	ttaactatgt	69540
acctaccgtt	agcttttcag	tatcttattc	tactttttta	tatatctcta	ttttataaga	69600
gtcatcaaag	ttctttctct	gactcttctg	gagattctga	aagactttct	ctcccaaaca	69660

cattctttaa aattccaaca agggtcattg tgactttttt ttattcttcg gatataaaat	69720
tactcttctt tggggagata aaaaacctga cttccagaca cttatggtct ggccccacta	69780
tacctagcca atattatcat tttcttttac ttttttttg agacgaagtc ttgctcttgt	69840
caccaggct ggagtgcagt ggcgcagtct cggctcactg caacctccgc ctctggggtt	69900
ccagtgattc tcctgcctca gcctcctggg tagctgggat tacaggcaca cgccaccacg	69960
ccgggctaatt ttttgtatth ttagtagaga cgggggttca ccgtgttggc cagctggtct	70020
cgaactcctg acctcaagtg atccaccgcg ctcatcctcc caaagtgctg ggattacagg	70080
tgtgagccac cactcccagc ccaatcttaa ccgtttttta taccocagca agaaaatttt	70140
attctaatac gctcattctc ttcattttctc atctctgatt attttcccc actttctctc	70200
tcccatcctt tgagagaaat agttctttat gctaactgca tatgagtttt tatggaacat	70260
tgaaaaaaaa aaggagtggt gggaatatt gtcctgaatt tactggacct aagaaagaat	70320
cactgaacta ggatgacctg ttttctttcc taccctattc tgaaaccagc ttaaactctc	70380
agctttaatt gcatacctat tatgactaag acaccaaatt aaatcatgag gggacaaaaa	70440
aagaaaatgt ttctgatctt aaagtagcta atagacatgg aaaacataat caactttatg	70500
ttatcaaatt atgacttaga aaacagtttt gccgagttga tcagtgaaca catcatagag	70560
ggatgctcta aggaaagatc catcctggac aatgtggcaa aaccccatct ctactaaaaa	70620
tacaaaaatt agccaggtgt gctgctgctg gcctgtagtc ccaactactt gggagtctgg	70680
ggtgggagga ttgatgccag ggaggctgaa gctgcagtaa accaagattg tgccactgca	70740
ctccagcctg ggagacggag accctgtttt aaaaataaat aaagtattca ttttttttta	70800
aacaaatata tgtttgctta ttgtatgcta ggcactgttc taggctctgg ggataaatca	70860
gaaaaaataa gacaaaaacc tatgcctcc tggacttcat tctgttgggg agtggaaga	70920
cacacaccaa taacaaaatg aacacgtaaa atatatatag taagggtggc acatatgcta	70980
cggaacaaat aaaattaaca aaggcatag aagctgattc tgtgccttta aggaatggga	71040
gggatagagc ctttctaaat gagaaggtaa gagaatgctt cattgataag gtgacattgg	71100
gataaagaga tgaatgaact tggtagaca gcaacttta tagaaatctt aggggaagag	71160
cattccaggc agaaggaata gtaaattcac aagtcctgca ctgggagtat acttggcacg	71220
ttcagttagg ccaaagtga ttggaatggg atgagtgcg ggagaacaat aagaaatgaa	71280
gctagacaaa tagcagaggg ccaggtcatg gctttggtga ttttttagtg ggaagccagt	71340
ggagggtttt gagcaagaga atgacatgtg atctgcagtt atagttttgt ttttgagatg	71400
gggttcactc tgttgcctag gttggggtgg cgcgatcaca gctcattgca gcctcaactt	71460
cccaggctca agcaatcctc ccacctcagc ctctgggacc acaggcacac accaccacgt	71520
ctggctatth tttttttttt tttttttttt gtagatacag ggtcctacta tgttgcgatc	71580

ctcccgctctc agcctcccaa agtgctgaga ttacaggcgt gagccaccat gcatggcctg	71640
cagttacagt ttttgaagaa tagctactgt gccattctag gcatgaaata ggagaggcca	71700
tttcagaaac tcttgттаат aaactaacag agaaatgaag gtggcttaga ccagggtggt	71760
aaagttagag aagggtgacta atatctacat atattttgat ttggagatgg attgaaatgg	71820
attgtcagat gtgagaaaag agtcaaggat gatgctgaag tttttggttt actcaaagaa	71880
gggagcttat ttcctgaggt aaagagacta ggaaaaacaa gttttgtggg ggtgatgggg	71940
gagatcagaa gttagtcttt gaacatgtta agtttgaaat gcctattagg tatactagta	72000
gacatattca gcaggcagtt aggaatctgg tgttgagagg aaaaggtaga gttggatttt	72060
aaattttggg cttcatcagt tcatagttgg catataaaga tacaagattg gatgagatca	72120
cctagggagt aagtgtagct tgacaaaaga agccatctga cacttttttg agatatgaaa	72180
aattagcaaa ggcacatga aagaaaacat tgaaatacct gactggaaaa acaatttgga	72240
acctctatca ctgcttctca gactttaata tgcataatga tcattttgtt aaagttcagt	72300
agatctgaga tggagcttga gcttctgctg tgtgttttgt ttgtttgttt ggtttttggt	72360
tttttttttt ttttggcagg ttgtggggtg gcggtagaaa ctgagtctca ctatgttgcc	72420
caggccggag tgtagtgggt cactcatggc tcaccgcagc ctcaacctcc tgggctcagg	72480
taatcctccc acatcagcct tctgagtacc tgggactaca ggcacgcacc accatgcccg	72540
gctaattttt gtatttttta tggagatggg gttttgctat gttgcccagg ctggttgatga	72600
actcctgggc tcaagcaatc cacctgcctc ggccctccag agtggtggga ttacagatgt	72660
gagccactat gctagggcag cttctgctgt tctcacagtc tttcagaaga tgctgctgct	72720
tctggtctgt ggacccacac tttgagtagc aagactttat atgacaagag tcatgaaaaa	72780
caattgaaag accttaacat ttgtagaaga ataaagatta atatccagaa taaagactat	72840
ctataaatga atatggaaaa aacaaacaac tcaatagaat aaaagggagt gcagtatagg	72900
gaattttcca aaatctcaaa tggccagtaa gcataaaaag tgctcaactt tgtaagaaat	72960
acaaattaaa acatgattgc cttttccctt tcagactggc aaaagtttag aagtgtgatt	73020
gtgctgggtg ttggtgagat tgtggggaag agtggactta taccctgcag atagggactt	73080
gacttgatac atttcttctt ttggaagacc atttggcata tttattaaat tttaaaatag	73140
gtatatcctt caatcctgga atcctatacc tagataccaa aaaataaaac ttgcactttt	73200
actctgaaaa gcagttcaga actatttgtt ggagtattgt ttgatgttga ggaaatggaa	73260
taatctaaat gtcctttagt aaggaaatta ttaaatcaag agatttggaa ctcttttttt	73320
tcatttattt cccagtacat ttaaaaattg atatctgaca ttttttcatt ataactttga	73380
atagtttaaa aggccataat ttctactgtg tgttatatat atgttaaata catttttttg	73440

acaagcctta aagctgcaga tttagatcat tcaacttaga aacagaatct tccgtataac	73500
ctaatagccca gttctcacta tcaaaccaga caaattggac tgtttttctt ttttattaag	73560
aaaaaaaaacc tgattactta tttatcttaa aacagatata ctaatatatg ccttttaata	73620
accactaaac ttctggattc tagtctggct ggctggatg gggtaaggct tggagccttg	73680
ccacaaatth gtttcattga taaaatatgg tcctgctctt aatttttccc ccttttctct	73740
caaggaatth ccctatttaa ttgtctatth gttaggtact ttggaattta tacgtctcag	73800
aatggtgcat cttagtagta tttgaggtgg aaaagaactt tgcctttctt ttataaagt	73860
gaaaataatt attttaaaag aggaagtaga caaggagaac cagttcttaa gcagatcaat	73920
cagggagcat acagataaaa cttgaggatc tggaaattct cttaaaattg tctatgccca	73980
cctaaccctt ggataccact gaagtttaga gactgttgaa ataagcagt caatgctatg	74040
aatgaatgc tatataacca ttagggagta aaatatatgc atattgacgt ggagagactt	74100
ctgagacatt actccatgaa aaaagcaagt gttaaaagta ttttatatat agtatttaat	74160
tatatgtgta catttcatat atgtatgtct taatgttttt tccatgagta aaaggagac	74220
atggaaggct gctcaccaaa ccataaacag aacttaacct ttttgaaagg gggcctggga	74280
atgtgaggaa gatgaagaga gatttcattg tttattctga atattcatgt attctttgaa	74340
tcttttatag ttgagaatac gttgtattac tagttagaa aaaaatttaa agatgtttca	74400
taataaaaga gaaaaaccac tgtactaaat gatctctaag ctcaaaatth gaggaacact	74460
ggcagttact gtgatgtagt tgtctatgtt aaaatattht taattcatat actaagtgat	74520
ttttatttaa attcttttga aatatthttt aggtgtggaa tatcaaaca atgattaagt	74580
tgacacagga acatatagag gccctattgg acaaatttgg tggggagcat aatccaccat	74640
caatatatct ggaggtaagc ttttgagtat catatctagt aattttgaaa agaaaaaaaa	74700
tgaacttata aaaacatttg tactgataat cttgattatt ttaggaggtg ggattaggaa	74760
tagatttggg aagagagaat tagctttgcc tgtattatac ttcttaatct tgttttgtgt	74820
cacttgthaa aataaacatg tattttataa tttagaaaac atcagaacta agggggaagt	74880
gatataaatt tcaaggtatt actctgaatt aaattthttt ttttattttt attttattta	74940
tttatttttt tttgagacgg agtctcgctc tgtcgcccag gctggagtgc agtgacacaa	75000
tctcagctca ctacaacctc cgcctcccag cttcagacga ttgtcctgcc tcagcctcct	75060
gagcagctgg gactacaggc gcacattacc acgtccacct aattttttct atttttagta	75120
gagatggggg ttcaccatat tggccaggct ggtctcgaac tgactttgtg atccaccac	75180
ttggcctccc aaagtgctag gattacagggt gtgagccact gtgcctagcc aatttttttt	75240
tttttttttt aaagagaaag cacacagttt tggagctcag caaaccagtt accatattgg	75300
aaaatggggg aattttttta aatatthttt ccagaatgag tttcccaaa attggtttct	75360

gcttccttat	aggtaaaatt	tgtaatTTTT	aaatagctca	acattgttta	gctttactgt	75420
ttaataatgc	cttgaggttt	gtgtcaagcc	ttgagcataa	ttgtaaaattt	atattcatta	75480
atcctatgag	ttagtaggtg	ctgttataat	cacagatgag	ctttcttagc	attagttttc	75540
ttaagtagtc	agtcagactc	cacagccaac	aaggtgttac	agaatctagg	tggttaaggct	75600
ctacagccca	cactgctcac	tactacccta	cacacccttt	ctttataaaa	gctggctcag	75660
ctgtcatcac	tagtgaggca	aggagatgga	gaactctaaa	ttagaaatga	tcagggtgcc	75720
atttggtccc	aaataccaga	gattttttaag	cacagattga	aagacttctg	aactaaattt	75780
gtaacttagt	aatttaatta	ctttttgaag	ggccagttaa	gtcttaagga	ttttatgaga	75840
aagttaagtt	tatatctctg	aagtaaaactt	ggaagtttgg	aaataacagc	taatatgctg	75900
ttttctttct	cctcttcttc	atgtggctca	tcccagatca	cactcctagt	taatatcaaa	75960
gctaggacta	gaattcttat	ttctcattac	tagttagtgt	acttccta	agcctgtgct	76020
atcttctata	catatattat	taggaggctg	atcaaagggtg	tcataaggaa	gcaagtactg	76080
ctaagtagaa	tggcaatttt	ttattaatca	gaattagaca	atataaccag	cagtttttct	76140
tccaaccatt	tctatgtctt	ggagactttg	aacccatgct	gagatgtaat	tcatttgc	76200
caatagctat	gtccccacta	tagcagtgat	tactgcccc	ctcctcacat	aactcttcag	76260
gctttttact	atttgaagac	tgatcactaa	caacaaacct	tagagcttct	tattctgtgc	76320
ccagtactgt	gttaaagtga	ttttattgct	taactcattt	cttatagtta	ctttgagcaa	76380
gatactaggt	actggatatt	tttgttattc	ccattttaca	agtgaaaaaa	cagagagggt	76440
aagtaactta	actaagggtga	cactgctagt	taggaaagaa	ggcagatatc	taagtcagaa	76500
atctgtgttc	ttgatctcta	tcttattcta	cctttatcat	gacattgtct	cgctctttcc	76560
ccaccctcac	ccccagaca	gcttttctta	tttgggctaa	atatttctat	tcccttcagc	76620
cattcttagt	aacataattt	atggaccttt	tattagatac	agtctttttg	gttggttctt	76680
ttagaattag	acacacaaaa	ttgaactact	tattaaaatt	aaatctgagt	aggacagcat	76740
acatcagacc	ataactcaca	ggttatatta	ttagcttgtg	gtaaaacaga	ttcttatctt	76800
ggggacttgt	ggtatacaat	gtgtgtgtat	tatgtgtatg	tagtatgcaa	aggatgcat	76860
atacacatgt	acatacacac	acactgaagg	cagcagtata	atataataat	tacgatgagc	76920
catggagtca	tacagactcc	atgtttgaat	cccaactctg	gcttagtttc	tgtactcaag	76980
atatccagcc	ttcttatacc	ccacctcatt	agtaaagtgg	aaataatatc	acatcttggg	77040
taagttaagg	attaattgag	tttataatta	tgaataaca	tagttcctga	ttcaaatatt	77100
aagaattcta	taaatagttg	atttatcttg	tactgctcta	ggccttgggg	aatagcaatt	77160
gtctgtcttt	ttttttttcc	tcctgagatg	gaatcttgct	gtctcccggg	ctggagtgca	77220



# ES 2 905 208 T3

gtggcacgat	cttggctcac	tgcaacctcc	acctcccagg	ttcaagcaat	tttcctacct	77280
cagcctccca	agtagctggg	attacaggca	tgaccacca	taccagcta	atTTTTgtgt	77340
TTTTagtaga	gacagggttt	cagcatgttg	gccagtctgg	tctcaaaactc	ctgacctcag	77400
gtgatctgcc	ccccttggcc	tctcacagtg	ctgggattac	aggcgtgagc	caccgtgcct	77460
ggccgggaat	agcaatTTTT	taaaaaatgg	ccaacaatct	ccgcctTTTT	aagcttatat	77520
TTtaatgagg	ggatggatat	atagacaatg	aacatataaa	tgagTTTTag	aacattgcac	77580
ttatcaccat	TTtattTTTT	tattTTTTgt	tgagatggag	tctcgctctg	ttgcccagtc	77640
tggcatgcag	tagcacgata	tcagctcact	gcagcctcct	ctcctgggtt	caagtgattc	77700
tcctgcgtca	gcctctcaag	tagctgggat	tacaggtgtg	cgttatgact	cccgactaat	77760
TTTTgtatTT	ttagtggaga	caggtttcac	catgttggcc	aggcttgtct	caaactcctg	77820
acctgaagtc	atccacctgc	ctcggcctcc	ctaagtgcta	ggattatagg	cgtgagccac	77880
cgtgcctggc	catcaccatt	ttatatacta	tgaatggact	ctaaccagcc	caagagaaaa	77940
gacctgtaca	tactgatatt	taaaggccca	tcagtgaaga	gctagatcta	ctgattactc	78000
actgagaccc	accgttctgc	aggTTTTctca	tctgccatTT	aagattcctt	tacactTTTT	78060
TTTTttattg	gggtaaaata	tgcctaacaa	aatttaccat	TTtaaccatt	TTtaagtata	78120
tggttctgtg	gcattaagtc	cattcatgtt	TTtgtgtatc	cttcaccacc	atccatttct	78180
agaaatTTta	tcatccaaaa	ctgaaactct	ctagcctTTa	aacactaaat	ctctatttcc	78240
ttctttctct	agttcgtagc	aaccaccatt	ctactttcta	tctctatgat	ctatgaattg	78300
gactactcta	ggaacttcat	gttaatggaa	tcatataata	TTtgtccttt	tgtgactggc	78360
ttatttcatt	tagcttaatg	tctttgaggt	ttatccatgt	tgcaacaagg	ataatgcata	78420
tatcaaaatt	TTTTtctctt	ttaaggctga	ataataatcc	attcattgta	tgtatttacc	78480
atattttgat	tatccattca	tccatcagtg	gacacttggg	ttgcttctac	gTTTTggcta	78540
ttatcaataa	tgctgtgaac	atgggtgtac	gagtatctga	gttcctTTta	cttctttggg	78600
gtatatacca	ggagtagaat	tgaggatca	catggtgatt	ttatgattat	TTTTtctgga	78660
gttgccacac	ctTTTTctgt	agcacctgcc	ctgttttata	ttcctactgg	catcgcatgg	78720
ggttctaatt	TTTTacatcc	ttaccaacac	ttattatttt	cggttgatta	aaaaaaccat	78780
agcctaggct	gagcgcgggtg	gctcacacct	gtaatgccag	cactttggga	ggctaagggtg	78840
ggcggatcac	gaggtcaggga	gtttgagacc	agcctgacta	acatgatgaa	atcctgtctc	78900
tactaaaaaa	tacaaaaatt	tcaggtgtgt	gtagtgtgtc	gcacctgtaa	tcccagcaat	78960
tcaggaggct	gaggcaggag	aatcgcttga	atccaggaga	agaggttgca	gtgagccgag	79020
atcatgccac	tgcactccaa	cctggggggac	agaataagac	tccgtctcaa	acaaaacaaa	79080
acaaggcaaa	acaaaaaaaa	catagcctca	tgtgcgtgaa	gtgatacctt	attatgggtgc	79140

# ES 2 905 208 T3

tgatttgcat	tttctgatg	actaacaatg	ttgagccttt	tattatgtgc	ttattggcca	79200
tttgatatc	ttttttgaga	aatgtctgat	ttaagttctt	ggtccatttt	ttaattggat	79260
tgtttgttt	gttcttgta	ttgagcgtag	ttctttatat	agtctagata	tcagttctta	79320
ttggatattt	aatttgcaaa	tatttttccc	attgtgtggg	ttcccttttt	actctgctta	79380
tagtttttta	gtccaaatta	tctatttttc	tttttggtgc	tcttgccttt	gatatcatat	79440
ccaagaaatc	atcaccaaat	ccaatgccat	gacattcttc	tcccaaagtc	tcttgcattt	79500
gggtctttga	tccattttga	gttaattttt	atatgatgta	aggttaaggg	ccaacttcgt	79560
tcttttgcat	atggataccc	agttttctca	gcatcatttg	tggaaaagac	tgaatggcct	79620
tggcaccctt	gtcgaaaacc	atttgactat	atatgcaaga	gtttatttct	gggctttcta	79680
ttccattggg	ctatatgtct	gtctttatgc	tgatcatcata	ctgttttgat	tacactagct	79740
ttgtgtagta	agttttgaaa	tcaggaaatg	tgagttctcc	aactttgttc	tttttcaaaa	79800
ttgttttggc	tattcaggat	cccttgagat	tccttttttt	tttttgagat	ggagtctcac	79860
tttgtcacc	aggctggagt	gcagtgggtg	gatcttggct	cactgcagcc	cacctcccag	79920
gttcaagtga	ttctcgtgcc	tcagcctcct	gagtagctgg	gattacaggc	acctgccacc	79980
atgcctacct	tttgtatttt	tagtggagac	ggagtttcac	catgttgacc	aggccaatct	80040
cgaactcctg	acctcaagtg	atccacctgc	cttggcttcc	caaagtgggtg	ggattacagg	80100
tgcaagccac	tgtgctcagc	ctccatgtga	attttataaa	ggatgtttct	ctttctacaa	80160
gtaggtcatc	aggattttga	tagggattgg	attgaatctg	tagattgctt	tgggttaatac	80220
tgatatctta	agaattctta	actctgaaat	atgagtggac	agttaagaat	aaccagatat	80280
ttaaagaaa	ctgtcaacag	gaaagacagc	agcagaaatg	gtcaacagaa	actcagaaac	80340
agtcagaaa	acagaataaa	acttaaaaa	aactataatt	agcatcagag	ataagatcta	80400
ttagtcctgt	cttgctttgt	agcaatacta	aagaagcaaa	agtaacagag	aacaagaaa	80460
acctcttgg	aattaaaaat	acaatagcca	gaaatttatt	tttattttta	ttttttttta	80520
attttctttt	taattctcag	caaggcaagt	tacgtctata	gaagggtgcg	cccttacaga	80580
tggagcaatg	gtgagcgcac	acttgacaa	gggaggggaa	ggggttctta	tcccatatgc	80640
atgtggctct	tgtgctgtg	tcattcccct	gttggctagg	gttagactgc	acaggctaaa	80700
ctaattccga	ttaataacta	gaatttttta	atttttatta	ttatttttct	ttttttgaga	80760
tggagtcttg	ctctgtcacc	caggcgggag	tgcagtgggtg	cgatctcggc	tcacttcaag	80820
ctccacctcc	cgggttcacg	ccattctcct	gcctcagcct	cccagtagc	tgggactaca	80880
ggcgcccgcc	accacgcccc	tctaattttg	tttttgattt	tttagtagag	actgggtttc	80940
accgtgttag	ccaagatggg	ctcgatctcc	tgacctcgtg	atccgccccg	ctcagcctcc	81000

caaagtgctg	ggattatagg	catgagccac	tgtgccccagc	ccagaaat	ttaaaaatat	81060
atgtatatac	agacatatag	gtatgtacat	gtgtatatata	gtatgtgttg	tatatatata	81120
aataaatggt	gaaaaataaa	tattggaaga	taaatgttct	agaaagcaga	gtaaaagcag	81180
agagatggga	aatttttagag	gaaacatgag	aaaaattaag	gaataaatcc	caatccataa	81240
aaattataaa	tgcgtttaac	tgcaagaaac	agaacccttc	aagaataagt	ttctggaaca	81300
aatagggatt	ttcatttcct	ttcacatagc	aagaagcgta	gaggtaaatt	attgtaagac	81360
tagttctaca	cagggtcagtt	gtcagatact	tggttgaatc	gctatagtcc	ctttagcttt	81420
tctgtcaaga	ccacagcaga	tttttaagat	ctttccctca	tacaactcct	caaagcagaa	81480
agcagagaac	agagaagttc	tcttgtatac	taagctcttg	ctaggaagaa	aatctttctc	81540
aaaaatcctc	tataactcct	ccttttatac	ctcattgact	agaatgaggt	cacatatcac	81600
ccctatacta	gtgactatgc	ttacatttcc	tgaagtaaga	gtctaataag	tcaaaaat	81660
ccagtgttca	gtttttcttc	agattagttt	gtatgctgtc	aagtagaagt	tgtgctatga	81720
ttattttatt	ctataacatt	tcaacagaaa	ccccttttaa	gtttctatag	gaagataaat	81780
cttcaactac	ttattcttgc	ttcttctctt	cattgtagca	aaacagagaa	attggttaca	81840
ccaccatcag	aaatcctcct	gattttcttt	ttcccacgta	ctaatttatt	taaaagccat	81900
cttttcagtt	ctagatgttc	tcctactggc	agataacagt	taacattcta	ttgattccct	81960
tgatgataac	tacagtgaac	tatgagatac	agtactctaa	agaatttcaa	atttgtcttc	82020
tcagttgatc	tttggttccc	ttttttctac	catcatccaa	aggaagaaaa	gataaattta	82080
ctctgaaaag	ttgttcccca	gagtttcttc	atttcctctc	agtgtttcca	tattcattta	82140
tccaacaaat	tattggaatg	ccttctatgt	gtaagatata	atgctagatg	cttttctagt	82200
agtagattct	tctttctgta	cttgatttat	tggagcccag	agatgaaggg	atactgtctc	82260
tgtaatcacc	ctacagctga	gtcctaacta	cttcagaatt	tatggttgaa	tcctacagtc	82320
ccctgtagac	tgatgaagac	agtaacagct	cctgacattt	actgagtatt	tactatgtat	82380
cagggtactaa	tcatatatta	gttcatttaa	tcttcagcct	accctttgag	ttacacttaa	82440
ctattctcat	tttcatttta	taaatgaagc	aattcaggca	cagagggatt	taataatatg	82500
gccaaaggta	cacaacttgt	aattggtagc	caaggtttga	atcccagaca	ttctgaattt	82560
acagcccatg	cgtttaatca	cogtatcatt	cttacacttg	gcagcctttc	tgatttttag	82620
tctatataga	acctagaata	atacagaggc	attgtgtcaa	acccttcaat	gaaattaata	82680
ctggaagctg	gatgcttcct	gtggaatgca	gaacagtcca	ttatatatca	tttatgggca	82740
gtttgtaaga	tttcattgta	tcttgtgaga	gtaagaataa	ttagactaaa	tttaattaac	82800
taaatgataa	aaaataaaat	ttttatttcg	ctgctttttc	tcattacatt	gaaattaat	82860
agatccttag	atTTTTTTTcc	cttctgtttt	aattgagaaa	taattcacat	actatacgat	82920

taacttttta	aaactgtgta	attcagtggt	ttttactata	ttcaccacta	tottattcca	82980
aaacatTTTT	atcactcccc	aaaagaaacc	ctttatgcat	tagtagtcat	tccctgcagc	83040
ccctgacaac	cactgatcta	ctttttgcct	ttatggattt	gctgggtgaa	atatttcata	83100
taaatagaat	tatattatgt	ggccttttgt	gactggctgc	ttttacttaa	tgtaatgttt	83160
ccaaagtttg	tttatgtagt	agtatgtatc	agtacttcat	ttcttggtat	ggctgaatat	83220
ttcatcatatc	acatatatca	tgttttgttt	atccattcat	caactgatga	acatttgggc	83280
tacttatatg	tttttgccat	tatgaataat	gccaccatga	acattcacgt	gcaagttttt	83340
gtgtagatat	atTTTcatTT	ttcctggctg	tatgcctagg	aatagaattg	ctgggtcttg	83400
tggtaaactct	gttttacact	ttgaggaact	aactgccaga	cagtttttca	aagttgctgc	83460
actatTTTgt	attcctaaca	gcaatgtatg	agggttacag	tttctctcca	tcctcatcaa	83520
cccttggtat	tatctatttg	tttttttaat	taaagccatc	ttagtaggtg	tgaattggta	83580
tttcatTTtg	ttttgatttg	cagtttccta	atgactaata	atatagaaca	tcttttcatg	83640
ttcttggttag	ccatttgat	atcttctttg	gagaaatgtc	tattcaaata	ctttgcccac	83700
ttaaaaaaac	tggttttgct	cttttattac	tgagttgtaa	gagttcttta	ggccaggcat	83760
ggtggctcac	acctgtaata	ccagcacttt	gggaggctga	ggtggatgga	tcacttgagt	83820
ccaggagttc	gagatcagcc	taggcaacat	ggcgaaaccc	cgtctctaca	aaaaatacaa	83880
aaattatcca	ggcgtgggtg	tgcatgcctg	tagtcccacc	tgcccgggag	gctgagatgg	83940
gaggatcgct	tgagcctggg	aggcggaagt	tgagtgagc	caagatggca	gagtcaccca	84000
ggctggaatg	caggggcacc	atctcgactg	actgcaacct	ctacctccta	ggctcaagcc	84060
atcctcccac	ctcagcctcc	cgggcagctg	ggactacagg	catgcgtcac	tgtgcctgga	84120
taatttttgt	atTTTttgta	gagatgggga	tttgccatgt	tgcccaggct	ggtctcgaac	84180
acctggactc	aagcaatcct	ccgccttg	cctcccaaag	tgctgggatt	acaggtatga	84240
gccaccgcac	ctggccagga	gttctttata	tattctagat	agtagatcca	tgacttgcaa	84300
atattttctc	ccattctgtg	gtattttttc	ccactctttc	aattttgtct	tttgaagtac	84360
aaaagtttaa	atgtggatgg	aattccaatt	tatctatttt	aaagtttaaa	tgtggatgga	84420
attccaattt	atctattttc	tgtggttgct	gtgcttttgg	tgtatcatatc	atgagagacc	84480
attgcctaata	caaaggctcag	gatgatttac	tcctgtgttt	ttttcctaag	agttttatag	84540
tattagttat	atagccaaaa	caggtttagt	tgcttgctgc	ctgcagagtc	caattagtaa	84600
gagcaaagtc	tagtataaag	tgactttttt	attccaaagt	tagcttaaag	gaagaagacg	84660
tacaggcttc	ctgccttaag	ggtactgctt	ccctgttgga	gcagaaagtg	ggtgctttta	84720
aagaaggtgc	ctacacgggg	gcagaaatga	gcgggtggaa	gatctgcata	ttcccttcgg	84780

# ES 2 905 208 T3

tgcccttcttt	ctcaggcagt	caagttggtg	gcttcatggg	caaaaatacc	tcagaggtgg	84840
ctgaaaactc	tagcagtctt	acttttggtt	gtagatcaac	tattacctct	tgaggcaact	84900
tcctgacggg	tgagagttcc	actcaggatt	gtctaagcac	ataattagat	caacttgcct	84960
tgtagggaat	gtctggtgaa	aaggagataa	aaggccataa	ttgcatttct	tttattcttt	85020
tatctttttc	tttttgaaac	agaatctcat	tctgtcactc	aggttggagt	gtagtggcat	85080
gatctcggct	cattgcagcc	tctacctct	gggctcaggc	gatcctcccg	cttcagcctc	85140
ctgggttgct	gggactatat	gtgcatgcca	ccatgccag	ccaagtttca	tatttttttt	85200
agagatgggg	tttcaccatg	tttcccaggc	tagcctcaaa	ctcctgggct	caagtgatct	85260
gcctgccttg	gcctcccaaa	gtactgggat	tactggtgtg	agccaccacc	cctggcatat	85320
aattgcattt	ctaaagagct	aagtaggaag	tggggaggag	gaggaaagaa	aaaaataatt	85380
aaactttttc	ttagaaaaat	gaggggtgctc	aattatataa	tagatatgtg	accttttttg	85440
ttttgttttt	aatttttgta	aagatggagt	ctatgttgcc	cagtcaggtc	ttgaactcct	85500
ggcctcgagt	gatcctccag	cgttgacctc	ccaaagagct	gggattgcag	gcgtgagcca	85560
acatgcctgg	cctattttoga	gttagttttt	ggatatgttg	tgaggtagta	gcccacttc	85620
attcttctgt	gtgtggatat	tcagttgtac	cagcgccagt	tgttgaagag	accattcttt	85680
ctgcattgaa	ttgtcttgct	ggctttgtaa	aaaaaaaaa	tcaattgact	gtaaatgtaa	85740
ggtttttatt	cttgttctat	tgagaaataa	ttcacatact	atattattca	ctttttttaa	85800
gtgtgtaatt	cagtggttct	tagtgtattt	acacaatgga	caactgtcac	cactatctga	85860
ttctaaaata	tttttatcat	tcccacaaag	aaacccttca	tgcattggaa	gtcattccct	85920
ccagcccctg	acaaccactg	atctactttt	tgcccttatg	gatttactag	ttgtaccttg	85980
ttctattctg	ttctatatgt	gtgttcttat	tccaaaatta	ttgcgctgtc	ttgattacta	86040
tagttttata	gttaagtttt	ggaatcagga	agtataagtc	ctccaacttc	ttttttcttt	86100
tataagattg	ttttgataat	ttcaagtcg	ttgtatttcc	atatgaattt	taagatcagc	86160
ttgtcagttt	ctacaaaaaa	aaattgagat	tttgagaagg	attgcattga	atctgtagat	86220
caacttggga	agcgttgtca	ttttaatgat	attaagtctt	cttagattct	tttttctttt	86280
ttgagatgga	gtcttgctct	cgttgccagg	ctggagtgca	gtggcgtgat	ctcaactcac	86340
tgcaacctcc	gcctcccagg	ttatcaatta	ttactaatac	aaatatttat	tggatttttg	86400
ctatgtggta	gtctctacaa	taatttggtt	tacttgtgtt	atctcattta	atcctcacia	86460
aattattttg	aagttgagaa	aaatttgcca	tataaagaag	agtatgataa	aatattctaa	86520
aggagataaa	gagaaaggat	acctcttctg	gattttgaca	aagagagctt	agaattagac	86580
tttttgaaaa	atatttagag	ttttgatgag	aaggaatagg	gtttttgaac	aactgtctcc	86640
tgaagaagtg	gtatctggta	tctgcagcat	cttgaataac	caaaagaaat	ggtggtggtg	86700

# ES 2 905 208 T3

gttgtggttg aggtttgcac atatgttga gtggcttgct catattagta gagtgagaaa	86760
acagaggaaa agggaaaagt agatgatatg agagaaaact gagggaatgg tagactaagg	86820
ccctaaacac ccaatattag cactgaagtg agagtagaag aagaatgggg aaagatgtgg	86880
agaattttgt agataaagaa gtagagtaaa cttttcattt gatgactttg atcttcagag	86940
tggatttgaa ggtaatgtta ttttcagagt gaattaaaag ttgaaggatg aagttaagat	87000
ccagagaaga attaggaaga ttggaataac tgttttgact gtaatatgat gttaaaaaaca	87060
agcatgattt tcaggcagta gtgtgaagga ccaggcaaat ctaagttcca taaattgatc	87120
atagaactaa ttagaccagt tttattattt tctccaacag tgtgtggtaa cctgacagga	87180
aaaaatagaa caattgaatg gtcagactta cccaaaattt gtatctggca agctagttga	87240
taaaaataaca agaattagcc tgaaaatctt aagatatcac caatggcatt gttgtagttg	87300
tgagccgcaa agtatgtgaa ggaagacaac aatggccaaa tcttagcaac tgtttgagag	87360
attaatgttg acctgaaca gattaatgta atgagataga catttaagaa gttgggataa	87420
gtatgtgtgc ccaggggtg cgtgagggtc taaatcgaga tcatttcac atttttattg	87480
cttttgtaaa gactgtgatg cttctccggg tcttaaaggt agaattggaaa taaatgcttt	87540
tagagggtgag aggttttagag aaatctatgg cagtgttaaa agagtaattg aagttcatat	87600
tgaatgcagc aagggcagta ggtaaaatga gccaggggcc ttggtagatt gcagctttga	87660
ggatagggac agatggaata agtagatgtt ttgtacttaa caaaaggaaa agctattgat	87720
agatgtggtg aagtgatagt ttataatctg tcatggaggg atcagtatac tttcaaaaat	87780
taaagctaac attttggtta ggaaatatgt ttggaaaatt gttcttttca ttacttttcc	87840
taaggtttat tttgtctagt aactgtactt gctcagggtga cagtaaataa gaatatttta	87900
tccatgcagg aggaaccttt gtgttccaga ctgcatttat gtgatcttca aagagtagga	87960
attgtgtttg tcttatgtgt ggttgtagtc tgagccctaa cagtgccaa ccatgtatc	88020
agtatatatt tactgagtga ttgaaggctc aataaataaa ttttattgag agaagtatgc	88080
ttaagtaatt aggccttggg actgaaagct aaaccaaatt gtagctcaga aaatttgga	88140
tctatctgtt tataatgccc tcatctacta tgaaacaggg tctgggtagg gcaactagca	88200
ggctgtaaac aaagaagacc ttttgatgaa gtttaaatct cttcctcagt agctcttgtt	88260
actattcccc gccccctta tttgttcgaa agtatgtggt aagatgcagc atagcagggt	88320
cctgtggccc ttattgaaat gaaatttctc tttcattctc ctctacattt tataattctc	88380
ccttcctccc ttacattcag acttgatagc atggcgtata tactctctac aatctattcc	88440
ctttcacctt ttcagcctta ttgtttcttt acctattttt catttaaatt tctttctttc	88500
ctttttaaga aaacagggat gctgctaaag cttcatthaa atttcacaaa catatattga	88560

tcttttgcta	tgtcccaggt	attgtatgac	attgagctat	acctatctat	agtttttcat	88620
gtgtcttaaa	ctttctcgcc	tttgttacag	aaaaaacaaa	ctctttgtta	cagaattttt	88680
cccatataga	ggattccttc	ctccctactt	tcttcatcca	tctaaatgcc	aacctttcaa	88740
ggctgtcctc	cttcctcatt	attactttgt	gtcaagaata	ttgtttat	ctcatgtaca	88800
tcagttacac	aaataaaaaat	acacccatcc	tactccactg	cccaacagta	aactccttga	88860
gagacgggaa	aggccatttt	aaaatatattg	cttctctctt	tcataaatgt	ttgtagtatt	88920
gcatctat	gagatggtag	gtagaaatag	tagagcatgg	tgtgagtgag	gggattacca	88980
atgccaaaaa	gaactatgga	cttgtatatt	ccaattcgtt	caatgtcatt	ctgttctttt	89040
aaaatttgat	atcttgatg	gttgcttgac	tttatagcct	tcatcaaagt	aaacttctag	89100
gaagatactc	tgatggatag	tagccccata	atttcttggc	tgtagggtat	aagccacatt	89160
ttcaaataca	attctgtttt	tttttttct	tttttcacaa	ggcttacagc	tttgcatact	89220
agttccaatc	tctaagcagc	attaggtggg	gaaagaagtc	atcaaacagc	catactgaga	89280
agagtaaagt	attttaactg	ataactattc	cagaaagaat	gtggcagtta	cacatcttct	89340
aaaccctatt	aaggagggtt	tggtaactaac	agtgagatct	ggtagtgtgt	cctaaatttt	89400
gggggttttt	tggacaaatc	cttaatacct	catgtccttt	tcaacttctt	tttctgttga	89460
gagagagaga	gaacgaatgg	aattcatatg	cctacaactt	ttccgggaca	aaataattct	89520
tttaatggga	ggaacacttt	tccttgatac	agtgttttat	cttacgttag	acatgatttg	89580
gaaggtaaat	ataagtggac	cagaaaattg	gaaatactgt	gcttttttat	tattcatgga	89640
ccatctagat	atcacatatg	tataggtcaa	atttatcagg	tgtaatatag	tgtagtgtct	89700
aataacaaag	aatttatcaa	tttaaagggtg	aaagtattca	tttatagtat	ttctggcact	89760
tattttgtaa	tttgaaactt	aaaaccctat	caactggtga	aaagattata	atcaaaggct	89820
aaaattttat	attctctttt	gttaatgtca	ggacaaagtc	cggattgaat	ataagtctgc	89880
tttattttat	aggcctatga	agaatacacc	agcaagctag	atgcactcca	acaaagagaa	89940
caacagttat	tggaatctct	ggggaacgga	actgattttt	ctgtttctag	ctctgcatca	90000
atggataccg	ttacatcttc	ttcctcttct	agcctttcag	tgctaccttc	atctctttca	90060
gtttttcaaa	atcccacaga	tgtggcacgg	agcaacccca	agtcaccaca	aaaacctatc	90120
gttagagtct	tcctgccccaa	caaacagagg	acagtgggtga	gtcagtttta	atatcaccat	90180
tttgctgttt	ctttgtat	ttcagacaga	tcagttgttg	aaaattaata	tattattact	90240
tcatactcag	aggatcatgca	aatagaggca	tccatgtcat	acaggaatga	aaaatatgta	90300
attatttggg	ggcaaagtct	atattcctta	actgaaataa	atgggtattgt	ctctagtgtt	90360
ggatttgaca	tttaaacctg	tctgccaaac	ttgaaccaca	gtcatgtcta	agcactagtt	90420
taaaataaat	caggatttta	agacttgagc	ttgttcatta	tctaagtgtgt	gtcaggtaag	90480

# ES 2 905 208 T3

actcattctt cacccttgag aaatctcctt tctgagttat attatcagat gttgaacggt	90540
cagtgtgatt gatatgtttc ccctcatcta cttcattttt gggtgttgaa tattagtatt	90600
aaccattgga acagcgtacc ctgtaagtaa catttgaagc atttaaagag aaatctgtgg	90660
aattattgtg ggtggtctat aatccttaag tgcaacgaat attgtagta gacttaataa	90720
gtaacccatc tgtatacatc actacttttt aaatgtctgt ggttactttt gacaataaaa	90780
attccaaata caactgaagt caaaattttt catttttttt ctctgacaac agaaatcaaa	90840
agtgcattg gtcattgttt aatgttccaa aaattccttt ctgacttgaa aaaaaaatgt	90900
tattatagag gcattttact ttcagaagtt aagaattcct gcatatgagt ttagaaaact	90960
aatggagtta cgagttacca gcctgtaagt ttttatctta ggaaatatgg ctttctaaag	91020
gcatcattta ttgtcaggga ataaaaagta ataaaaataa aagtcatact ttttctgccc	91080
tttttccatg tacagacaaa agttgggtgt aaaaaataga ctctaatttt tcattgtaca	91140
gaattacaaa tcaatttgta aaacaaatcc agttctaccc tttctcttta ttctgttggg	91200
tagaataaaa ttaaaattat ttttcccaca ttaagatggg gaattactaa gcatatcttt	91260
ccagggatgc ccacttaaa aggggaatat caacatatga attatctgta aatagataat	91320
cttccaagca gcctaacaaa actggcaaac atcccatccc cagtagatct taaattaatt	91380
ctttattgtc tgtattcatg agcagaaagt aggaaatgtg ttcttcagtc ccaggcgttt	91440
cccttctctt catcacggtg ttgttccttc cagggtccac tcaacttagt aattttgtga	91500
gtttctgtat acaaagttaa aattgggggt gttggagcct ttcaaatttc tcaacctaat	91560
gattaagttt aactagcctc cggccgggca cagtggctcg tgcctgtaat ccagcactt	91620
tggaaggctg aggcgggcag atcacgaggt caggaggtca ggagatcgag acagtcctgg	91680
ctaacacacg gtgaaacctt ggctctacta aaaatacaaa aagattagcg gggcgtggtg	91740
gtgggtgcct gtagtcccag ctaatttgga ggctgaggca ggatagtgtc gtgaacccgg	91800
gaggcggagc ttgcagtgag ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcaacagagc	91860
gagactccat ctcaaaaaaa aaaaaaaaag gtttaactag cctcctcata tttatgagag	91920
aggccaagag aaatttacag gtatcactaa agcttataat ttccctttta aaaagaaata	91980
aaaacaactg agactcttca aagatgtaaa atgataaatg aataactatt aggcaattga	92040
ctaggcttac ctttaattatc ctggctaggc ttagattaaa taagtaactt gttcttgtcc	92100
gtcatactcc cagtttaaca attcgtattc aatactcaga aaaactgtat atcgtgaact	92160
taaaaggcct tatgaatcat cagtaaattg gtttgtggta ttaaactctt tcaagaacgt	92220
tattttgcca ttctctcttt tatctgaatc tgtaaccctt tttcttaact acctcttttc	92280
ctctcctttt cttctctcaa ttcttattaa cattaacagt tactatttga gcatttgcca	92340



# ES 2 905 208 T3

tgctgtgttc	caagttctgt	gctaaggact	ttacatacat	cttctcagcc	aggataattc	92400
acattctaag	taaaattggt	tgtggtagt	aatgacagtt	cctctatcaa	aatacatggt	92460
tctgtttgtc	ctgaacactc	aggaacaaag	ggcagtagaa	cctactagca	gcaaataaaa	92520
tcaagtacca	agaatgagat	tatgtttttt	aaagtggact	tagatttgta	gtccaagata	92580
gcacgctaaa	cacttgccct	tatatctttg	ttcctttcca	gaaatttcat	tgaaatgata	92640
gtaaagatat	gtaaaaagaa	taataaaaca	ggataggatt	ctgtcagaga	actagaaatt	92700
tttaagaatt	cctggaagat	ggaaaatata	tgaatggtta	cgtaaataag	ccaaaataga	92760
aaaccaaaca	aaatactagg	agctagattc	ttacatgaag	ggagccattc	ttagcaaaat	92820
cctgatgaag	cagatagcat	agtcagcaga	ttacaaagaa	gtggatttgc	ctcttgggta	92880
gtcgtcagag	taattagtcg	aaggtcttgc	tctggcagga	agacaaagtc	atgtgtcttc	92940
ataaatcgag	ctggtgatat	aaatatgaat	atthtgaagg	tgtgtgttag	ttgtgagtcc	93000
tgtggagaac	caaaacaaac	ctcaactaaa	aacattgaaa	ttctgaattc	aaaaaaaatt	93060
ttttaaaggt	catggcctga	tatthttaga	catctgataa	tgggttgctg	agtcctgagt	93120
ccccagtata	gccttacatt	gcacatgtcc	atagagatgt	gaatgttgcc	tcctggagtt	93180
gtacaacaag	gggatcctgt	tagttcctct	tctgtatata	tggacaaat	aatttgtagc	93240
atthattcca	tgaaaaagct	ctaaaagtcg	thttctaaac	aaaatttctg	cctggagagt	93300
tctatgtgac	tgctgtgtgt	gtthaaatgg	tggaaactgaa	catcagatgt	ccctgaacct	93360
cagagaaatc	cagtggggta	aaaagtaaac	gttaatctac	cgaggagtaa	aataatactc	93420
tgcttccatc	tggaaataac	cagacttctt	ctcacgtctg	taccattag	taatctgttt	93480
ggaaaacaaa	ctgctttccc	ctactatact	gtcaacacaa	caaattthtg	tgactagatg	93540
tgtgggggtg	thtttcccca	ccaagcaatc	tccagttctc	tgtagataat	caactggggt	93600
ctccacccaa	ttgtctgcaa	ttgttgthaa	gttgccctca	atthaaactca	attctgacac	93660
tatctaccca	ggtatagcat	agacccca	ggttaagagc	tcagtccac	aagactgtcc	93720
ccctcttgag	atgctagtcc	caagttccag	gttggtgactt	acacttctga	ccagctggct	93780
ataaatcaag	gattcccaca	tcttctaata	tttgatcatt	tgctagaata	gctcacagaa	93840
cttcaagaaa	cacttaacat	ttactggtht	gctataaagg	atgttacaag	aggtaaaaga	93900
cgaacagcca	gatggaagaa	atgcataggg	aaaggtatgt	gggaagggat	gcagagcttc	93960
tgtgctctct	ttaggagcat	caccttccac	tacctccaaa	tgttcagcac	cctggaagct	94020
ctaggaacat	tgcatttcag	tgattthttat	ggaagcttca	tcatataggt	gtgatattta	94080
ctaggtcaat	ctccacgacc	tccccacttc	tcagaggthg	gtggatgggg	ctgaaagthc	94140
acattatggc	ttggtctthc	thtttgaccac	cttccattca	ggaacccacc	aaaactcacc	94200
ttgttggaac	aaaagatgct	cctaccacct	aggaaattcc	aagggaatca	gagctctgtg	94260

tcaggaacca	aggtcaaaga	caaatatgag	aacaaaagat	gcacctggca	ccctgatcac	94320
tcaggaaatt	acaagagttt	taggagctct	gtgcctagaa	ctgggggttg	aggccaaagg	94380
gttgaagacc	aaaatatata	ttattataaa	ccacaatatc	agagtttgtc	aacataataa	94440
accacttgcc	atttgttgga	cctatacaac	tgtacaggag	taagtccaca	ccaaatcaac	94500
ctaattttta	tttataaata	tgactagaac	accaacagca	acagagaaaa	ctcaagaaaa	94560
gaaagcaact	agaagatgta	aaaatattat	agctcaggat	gtacttcatt	cttgaagcca	94620
aatcagtttg	atataaaaa	tgagtcattc	agaggaccac	agagtttgtg	caaattgaaa	94680
gtatgattgt	tgacttttgt	taaacagaaa	ggccaaacat	taggatagct	agagttaata	94740
agtattttgg	aaagtaaagc	taaagacata	ccttttaaga	tatgagataa	agtgggcaaa	94800
tatgagaaaa	aagataagag	acatggagag	agcaaaagtt	ccaacttctg	tttaataaaag	94860
aagcaaacia	aaatagaggg	aagatgtatt	cacagacata	atacaggaaa	attttcctgt	94920
gttaaacaaa	aaccagcctt	cagatagata	ggggcaactg	actgtcaaca	ggaaaaacaaa	94980
aacagagatt	gacctggata	cttgctgtat	aattcgaaag	ttgaaagaga	accttttcag	95040
aaagataaac	tggtaatctg	cgggagaatg	aaaactggat	cgttttctca	ttggcaaaact	95100
gagggctaga	aggcagtgga	tcagggccat	taaagatctg	atggaagtta	atagccaagc	95160
taatattaaa	agtaagacac	tttgggtatc	tagggactga	aaattatttc	agtggaatat	95220
aataggtatc	tagaaataga	tcccagaatt	tcagaaaatg	taatatgaaa	aaaatggttc	95280
aatcagtaag	aagaaggtga	attattttaat	ttttggtgct	ggcatatgta	gaagaaaata	95340
aaattggggc	cacatcttag	actgcttaca	aaagtaaatt	ctatcagaat	caagagatta	95400
aataccaaaa	aaaaaaaaaa	atgtaaatct	ttcaagaaaa	atctagtagg	ctgcatgtaa	95460
aatctaggag	ttgaggtcac	tatcttaatc	aaaacttaat	tagctcaaaa	gctgtaggag	95520
acagatggat	taaatacaat	tttgaaatta	tgtatgcccc	ccccacaaa	aaaaaacct	95580
taacagagtc	aatagtctgt	ataaatttgg	aaacagcatt	ggtgcccaga	taccaagaag	95640
taaatagtct	tctgaatata	caaagaacac	ttcaaaattg	gcaagaaaaa	gacaaaaccc	95700
agcagaaaaa	tagggaaaag	atataaatag	gcagttcgta	taagatgaaa	tccaaatgaa	95760
cagtaaagca	tgtgaacact	gttcagatgc	agtcagtcag	ttgtgagtgt	acaaattaaa	95820
actatgagat	catttcatct	gtctggcaaa	atataaatga	ttattggcag	gggtgtagtg	95880
agaaaactgc	tcccttagtt	aaggatagaa	atgtgaagta	tcacagctta	ttggaaagca	95940
ctttgataat	atctgtcaaa	atttacaaga	actgtatctt	ccaagccagt	actccatcta	96000
ttgggaattt	agcacataaa	agcaccaata	tttatacaag	gatatttgtt	aatcatcgt	96060
aataagaaaa	aatatagaa	tgtcatcagt	agagaaatgg	ttgtataaat	catggtacag	96120

# ES 2 905 208 T3

ccacacccatg tagtacaatg cagcctgtga aaagacttgt acttgaaggt ttttctgaga	96180
ggtattataa ttgagaaaag gaaagctgtt ggaaactctg atattactta cttattcttt	96240
atgtatatca cattgcaata ttctagtagg tctagaaata tctctctcaa ctagaaatgc	96300
tgaataaaat atgtttatth aaatgtatag ctgagctcaa tagaaaaacc tatagaggggt	96360
gaaaaacaaag acggagttga aaaaaccaga aaagcatagg agctgatatg ttaaggtatc	96420
gctgaactat aaccctcaac aaatctaacc caccatctat ttttgtatgg cctgcgaact	96480
aagaatggat ttacattht taaatgcttg aaaaaagtha aaggaataat agtatttcat	96540
aatctatgaa aatcacacga aatacaaat ttggccagggt acggtagctc atgcctgtaa	96600
tctcagcatg ggaggctgag gggagtggat cacctgagggt caggagttht agaccagcct	96660
ggccaacatg gtgaaacca catctctact ataaatacaa aattggccgg gtgtggtgcc	96720
gcatgcctgt aaccagcta tttgggaggc tgaggcagga gaatcgcttg aacctgggag	96780
gtggagggtg cggtagccg agattgcgcc gttgcactcc agccggggca acaagagcaa	96840
aactccatct caaaaaaaaa taaataaata aaatttcagt gtccatcagt aaaatgttat	96900
tggaacacaa caatgctaath ctgtttatat gttgtctgtg gctggthtca tgctthtagca	96960
gtggtgttga gcagttgtac atcacagtgt aatctacaga acctctggtt ctttatggaa	97020
gaagtttgct gacctctgcg gtcgtggcct cagggtggcc agtttgtcac tctggaacaa	97080
aggatgtgaa tatcaatgtg tgggaataca aactgggcc ttcagcctgt gtcacaaagg	97140
tagttggaac ccagattctc acataaagct gaccctthga aggacattac cttcagtga	97200
aggctgaaat ctattaccag aatacataaa gataacaata aacttgactg tctthgacag	97260
tactctaaat aaagthtccc ctgtgattth ttaactatgg acctattctc atcattgtgt	97320
gggattcaaa thtatactgc ctgcattgtc caggaaccct caagccatga agtggacata	97380
acgactggtc ttggagtgggt aatagcactc aggactgca cagaagcaat ggaaaccctc	97440
cctcagcccg tctaggtctc atagaattca cagaaataat gctthtactga ctatctcaag	97500
atctcaagtt gtaagacatg caaggaaaca gtctacaatc agtgagttag cagactthaa	97560
acagcaggggt tagactccta agaaagaacc aagtagaact thtaggtagt cttgattthaa	97620
acctcatcat ctatgaagta thcttgcttg gattgggacc thctatthta taagaaacac	97680
aggggataga ggaaaaagggt aagcaccatg aggaacaath tagacaattc agaathgtga	97740
cttcctgtaa gacaatagcc ctagactcct tgataagtha atgtcttgga caataaaaag	97800
gttggggatt attccacact gtacaagacc aagtgcacat aacaaccaa tgagtggtgt	97860
aatctgagg ggggaagaat cattcttggg acttgggaaa ththtaacat tgattgaata	97920
ctacatattg thtatggaath aacgtthtth aatgtgagga tggtaacgta attatatagg	97980
agaatgtcct tgtthttagg aattacatgt ataagththt aggagthaaag tgthtaggatg	98040

actgcaactt cccccgcaaa cccacgcttt tttgagatgg aacttataca cagtagaggg	98100
tacaaatctg aagtatatcg ctgagagttt ttacatgtgt aactaccatg tagattaaga	98160
tgtaggacat ttcctgatgc ttttagagggt tctcctgtgc ccctcccaat tcactaaaaa	98220
taaccactat ttcattttcta tctctgtcag ttacttgga acttaacttc aaatgggtgtg	98280
atggaaatca acatgcagag aaagagaaaa gcaaatacga aaagataatc ttagaatcta	98340
agaaaatttc gatgttaatt gtaccatttg ttcagatttt ctgtctgaaa ttttttgtaa	98400
tagagttgga aaaattgaaa acatagaaaa aaagaaatgt agaaagttca aaagaaacag	98460
ttatctctag gaaaaagag tgaacatact gatactcatt tgaggatgta gcaagataac	98520
actttaagta aaatttcagt atgtcaagtt agttacagca aattacatag gaaatgttta	98580
aatgtcacat agaaattcaa atattttattt aaaaaactca gtgaataagg taaagctaga	98640
ttaaaccag ccaaagaatg aattagtga ctctggaaag tgaagaaaga gagttataga	98700
aaatataaaa gagagggttaa gcagtatgaa aaatggaatg agcattatat gcctcaaaga	98760
gttccaaaag gtaagaatag aaataaatga gtagagaaaa attcaaataa attagggcta	98820
acattttaca atgacataaa tctaacgatt tgggaagcac aatctctgag ttggacaaac	98880
aatttgaatc caggatagac ataataaaac caaagaatat tgttttaaaa gcactcaggg	98940
aaaaaattat atagaaaata attaaaatta gactaggaaa atttgttatg gcagttgtag	99000
aaatcagaaa acaatagaat aatatactca gagtactgag aggtacctgt aaatctctca	99060
gctaagttaa gctataaatt tgattaggtt gacttgggca aatgcaccat aaagtccttt	99120
ccagagaagg agttcacttt tcataggttc tacttgaagg aattgtccaa gaagggtttac	99180
tgtataaagg aaattgaaca cagaaggaat gaaaagtaaa aattaaacct aaaatttgca	99240
gaagaaaaca ctacagaaaa tttttgtgac ctgggggttg gcaaagattt cttaaatatg	99300
acaccagaag cacagtctat aatgaacgta ttagtttatt gggttaatca aaatgtaaaa	99360
cttctgctct tcaaaagaca gtattaagag aataaaaaaga gaaaccacag attgataatc	99420
tttgtaagcc atgtatctga tcaaggacat gtagaatata taaagaactc tgaaagctca	99480
atagtaagaa aacaaatggc tgggtgcgga ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg	99540
aggctgaggc aggtggatca tgaggtcggg agttcaagac cagcctggcc aagatgggtga	99600
aaccccatct ttactaaaaa tgcaaaaatt agctgggcgt ggtggcaggc gcctgtaacc	99660
ccagctgctc gggaggctga ggcagaaaat tgcttgagct cgaggagcag aggttgagct	99720
gagccgagat tgcgccactg cactccagcc tgggcaacag agtgagactc catctcaaaa	99780
aaaaaaaaa agaaaaaaca acccaattaa aaacggacaa aggatttgaa cagtttcatc	99840
aaagatatat ggatggtaat aaacgcatga gaagacgctc aacattagtc attaggaaaa	99900

# ES 2 905 208 T3

tgcaaat	taata	ataggcacgc	gataccctta	catgcctcct	agaatggctg	aaattagagt	99960
gaccatacca	agtattagtg	gggatgtgaa	agaactagaa	tttccgtaca	ctgctgatag		100020
gagtgtttaa	ttggtacaac	cacttttgaa	taaaatttgg	cagtttattt	aatgaaacct		100080
tttcaaaatc	ccaacgggct	tttttttttt	ttcctcagaa	atagaaagtc	cgtcctaaaa		100140
ttcataccgt	atctcaagga	atcccgtata	gccaaagcag	tcaaaaaaag	tacagagttg		100200
ggggcatcat	gcttcctgat	ctcaaaactt	actacaaagt	tagagtaatc	aaaactaagt		100260
ggtactggca	tgcagacaga	tgagagtcct	gaactaaatc	ttcacattta	tgggtcaaatg		100320
atctttgaca	agggtagcag	gaccactcca	tgaagtaaag	agaatctggt	cagcaaatga		100380
tgctggcaac	tgaatatcca	catgcaaaag	aatgaagtgg	tacccttccc	ttataccatg		100440
tacaaagaat	aacccaaaat	ggatcaaaga	cttgaacata	acagttaaag	ccataaaact		100500
tttactacaa	gaaaacatag	gagaaaagca	tcataacttt	ggatttgtca	atgattttctt		100560
ggccgtgatg	ccaaaagccc	agggaaacaca	agaaaaaatg	gaaaaattgt	actattatca		100620
gaatttaaaa	cttctgatca	tcaaaggata	taatcaacag	agtgaaaagc	caacctggaa		100680
tgggaaaaat	atttgcaa	cttgatatctg	ataaggggtt	aatatccaga	atataaagaa		100740
ctcctgtaat	agcatacaac	cttggttaaaa	aatgggcaga	ggacttgaac	agacatttct		100800
ttaatgaaga	tatccagatg	gccacgagca	tatgaaaaga	tgcccaacat	tgctaattat		100860
taggaacatg	caaatcaaaa	ccacaaggag	ataccacctc	acaccatta	ggatgtcggc		100920
tatcagacaa	aaaagaagat	aacaagagtt	ggcaaggggtg	tggagaaatt	ggaccctgt		100980
tgcaactgtt	gtggaaatgt	aaaatggagc	aactgctatg	gaaaacagta	tagaggttcc		101040
tcaaaaaact	aaaaatagaa	ttaccatata	atccatcaat	tctccttctg	tgtatatacc		101100
caaaataatt	gaaagcagga	tctcaaagag	atatttgtac	actcatgttc	atagcagcat		101160
tattcactat	agtagccaaa	ggcagaagca	accagattt	ctgttgatag	aggagtggat		101220
gaacaaaata	tggatatgtat	atacattgga	atattattca	gccttaggac	attctaacac		101280
atactacaac	atgagtaa	ctcaaggaca	ttatgttaag	tgaaatgagc	cagtcataaa		101340
acgacaaaata	ctgtatgatt	ccacttattg	aagtacctag	agtgttcaga	ctcacagaga		101400
cacagagtag	aatggtgctt	gccaggggct	gggggaagg	gtgctgggga	gttggttaat		101460
ggttatagag	ttttagtttt	gcaggatgaa	aagagttcag	gagattgggt	gcacaacatt		101520
gtgaatgtac	ttaacactac	tgaattgtac	acttaaaaat	ggttgaaatg	ttaagcttta		101580
tgtagatat	attttaccat	aattttgtga	aataatagta	tggtagttat	gtaaaacggt		101640
aggctggaca	cgggtggctca	cacctgtaat	ctcagtgtt	tgggaagtca	aggcgagaga		101700
atcacttgag	accaggagtt	ccataccagc	cagggcaaca	tagtgagacc	ccatgtctac		101760
aaaaaaaatt	tttaattagc	caggagtgg	ggtgtacatc	tgtagtccta	gctacctgag		101820

aggctgaagc	aggaggatca	cttgtgccca	ggagttaaaa	gctacattgt	gctatgtgca	101880
ccattgcact	ccagcctggg	tgaaagagca	agaccctgtc	cacccccaca	aaaagtcaga	101940
tgtacactta	gcatatcaca	cagcccttct	actcctcggg	atttacccaa	gagaaaaggg	102000
agcatatgtt	cgtagaaaga	tttgtatacg	aatgttctta	gttgctttgt	catagcccca	102060
aactggaaat	aaccctaatg	tccataaaca	ggtgaatggg	tggattgtgg	tgtatctata	102120
aaagggaata	ctactcagta	gaaaggaatg	aactgctaata	gcacacaaca	tagatgaatc	102180
tcaaagtaat	tatgctgagt	gaaagaagtc	agacaaaaaa	tgattacacg	ttttaaaatt	102240
cagtttacat	aaaattctag	aaaatgcaaa	ctcttctata	gtgacaacag	atttgtattt	102300
gcctgggcac	aggactatgg	caggatggaa	gatttacata	ggagcacaag	gaacctttca	102360
gaaagtgatg	ggtatgttca	ttatcttgaa	tgtgatgatg	gttgcatggg	tatatacgta	102420
atctcaaaat	gtatcaaatt	gtgtactcta	aatcattgca	gtttattgta	tgtcagttgt	102480
acctagataa	atctgtttgt	ttgtttttta	atagccttta	agaaagctga	tagtactgtg	102540
gaaatattat	atgaaataga	ctttgggaga	aagaattatt	attaaaattt	ttttttcaac	102600
ttttatttta	gattcaggag	gtacatgcac	agctttgtta	tctgggtata	ttgcatgatg	102660
ctgaggtttg	atgtacaaat	gatcccatca	tccaagtact	gagcatagta	gccaatagtt	102720
tttcaacctt	tgccctcccc	gctctagtag	cctccggttt	ctgttattgc	tgtctttatg	102780
tccatgagta	cccaaagttt	agctcctact	tagaaatgag	aacatttgat	atttggtttt	102840
ctcttcctgt	gttaatttgc	ttaggataat	ggcttccagc	tgcatccagg	ttgctgcaaa	102900
ggacatgatt	tcattcattt	ttgtggctgc	atagtattcc	atggtgcata	tgcttttgct	102960
attgtgaata	gtgctgtgtt	aaatatgtgg	ttttttcgta	gaatgattca	ttttcttttg	103020
gatgtatata	taccgagcaa	tgagactgct	gggtcgaatg	gtagttctat	tttaagttct	103080
ttgagaaatt	tccaaactgc	tttccacagt	gcctaaccac	tttacattcc	caccaacagt	103140
gtacaagcct	tcccttttct	ctgcagcttt	gccagcatct	gttggttttt	gccagcactt	103200
tgggagggtg	aggcgggagg	atcacttgag	gtcaggagtt	cgagaccagc	ctggccaaca	103260
tgggtgaaacc	tcatctctac	taaaaataca	aaaaaaaaaa	ttagccagcc	atggtggtgc	103320
acacctgtaa	tcccagttac	ttggagctga	ggcaggagaa	ttgcttgacc	ctgggaggca	103380
caggttgcaa	tgagctgaga	tcccaccact	gcactccagc	ctgggtgaca	gagcgagact	103440
ctgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	tgtaattcag	acgctgggtg	tagtggcttg	103500
cgcctgtaat	cccaacactt	tgggaggcca	aggcagaagg	attgcttgag	cccaggagtt	103560
caagaccagc	ctgggcaatg	taaccagacc	ctgtctctac	aaaaaattag	ccaggtgtgc	103620
tagcatgagt	ttgtagcccc	agctacttgg	gagactgagg	cgggataatc	caggattttg	103680

# ES 2 905 208 T3

aggcttcagt aaggtatgat tgtgctgctg cactccagcc tgagcaactg agtgagtccc	103740
tgtcttaaaa aaagactttc tagatcctgg agtatgtgca ataactaaaa agaataagca	103800
tatatgttcc ttgagatfff tttttttaat tttatfffft gagagtgagt cttgcccaga	103860
atggagtgca gtggtataat cacagctaac tgcagccttg acttctcagg ctcaggtgat	103920
cctcccacat caccctccaa gtagctgaga ccacaggcgt gtgccatgcc taatffffta	103980
atffffttgt agaggtaggg ccttgctatg ttgcccaggc tggctcctaaa ctcttgggct	104040
caagcaatcc tccctctgtg gcctcccata gtgctgggat tataggcatg aaccactgca	104100
cctggccctg agatatatff gaataattgt aaaaatctgt taattggggg tattggaggg	104160
atggggatat tccctgggac aagaaaaagg gactgacctt ttactfffft acttgatacc	104220
cttatttcac ataatgccaa ggtgtctgtt ttttatgatt gttcaggggtg attatatatt	104280
tattcatgta ttgttttagag tagttgtatc tcatttagct atttctttct tgatggataa	104340
ttaggtaatg ttgcagtata tttttaagta catatatcct gaaacactgt gggaataact	104400
ttattgggga agataaatac cttgaaataa ttattgggtc atagaatata cacactgaaa	104460
actttgcgat aacttaatat cagaaaagat tttgattctc aacaagtgtg tgaaacttcc	104520
ttttcccaca agatcctggc caacatggaa tgtaacaga tttttaaag tattaccaat	104580
ctaataaaat ttaaagtata ttgacttga atcctgtgtg tattgtttgt ctgtatgaca	104640
gttgtttgta ttatatgaca aaaaattaac caaaaaatat tagactcacc tgattacccc	104700
aaaagatggc ttgtgttcta agcctgttta ggcttataag tcaaaagaaa atttcttta	104760
aaaaatttta tttgatgggt tattgagata taattcaaaa gccatacaat ttaccattt	104820
aaagtataaa atgatttttg tatattcaca aagttctgtg gccgtgataa ttcatttaaa	104880
aatatfffft catcccaaaa ataaacactg tacccgtag cagtcacttc ccattcctcc	104940
catccctatg taaccaccca ttgctccct atctctatag atttgcctat tctctggcat	105000
ttcatataaa tgaaatcata caatatgtgt ttgtgactga cttcttttac ttagcataat	105060
gttttcaaag tccatccaca ttgtaccctg tgtcagtcct tcatgccttc ttatggctca	105120
gtaatattcc attggctgta tataccacat tttgtttaca catttatcag ctgatggaca	105180
tctgtgtcgt ttctactfff tagctgttat gagcaatgct gctgtgaaca ttcgtattca	105240
aggttttgtg tggacatatg atttcatttg tgcctctagt aaccttttaa gagactggca	105300
gaatgttttt caaaatggct acaccatttt actttccctt gagcatgagg gttctgtttt	105360
tttcacatca ctgccaaact tgtttattat ttgtcttttt tattatagcc atcctaattg	105420
gtatgaaatg gtatctcatt ttgggtttta tttgcatttc ccttatgact agtaatgtga	105480
agcatctttt tgtgtgattg ttggctttta tatacttttg tggagaaagg atttgctttt	105540
atatagatag ttttacatgc aattcataga taaataccaa tgacctgaga cgagaagaat	105600

# ES 2 905 208 T3

tacaaagggtt	tttgaacaat	gctctaataa	tagaaatcgg	acagaaaaga	gaaagtagcc	105660
aagattat	cctctagaga	tgggaaaatg	tacaagttct	ccaaggatct	atgacacaac	105720
aagagaaaga	agtggagata	acaagaataa	aactgaatgc	tctagagaca	caaaagggaa	105780
atactgaaga	taggtaagct	ctcttcagta	tcttctttgt	ttttaagttt	attcctaggt	105840
aagctatctt	cagtgttaagg	tagactacgt	aagataggt	agctgtcttc	agtataaggt	105900
agactagata	agctatcttc	aaaataaggt	agactaagtc	aaaggattgt	aatatcaaga	105960
aatgtgatag	accctggatg	tgggtcttta	catcactaaa	tgaaaaccat	acttaataag	106020
ttgtatatag	tattgtaaag	ataattgcct	gttttaggt	tttcaaaatt	ggtgactttg	106080
gttttagcatt	tagaaaatat	tggtcataag	gttttttaac	tttttattta	gaaaatttaa	106140
aacacttggc	cggtgctggc	gtgttggctc	atgcctgtaa	tcctagcact	ttgggaggcc	106200
aaggcggg	gatcacctga	ggtcaggagt	tcgagaccag	cctggccaac	atgatgaaat	106260
cctgtttcta	ttaaaagtat	aaaaattagc	caggcattgt	ggcgcacacc	tgtaatccca	106320
gctactcggg	aggctgaggc	gggagaattg	cttgaacctg	ggaggcagag	gttgcaagtga	106380
gccaatatcg	tgccactgca	ctccaggctg	ggcaacagag	caagactcca	tctcaaaaaa	106440
aaaaaaaaa	ttaaaatact	tgtatggaaa	aatataaagg	acaatatatt	aaacagctgt	106500
ttagtcacct	acaatgaaca	aatactaatt	ttttgttata	tttgcttcat	attatacata	106560
gaagtacaaa	tttaggttcc	actaccagtc	ccattcctct	gctggacacc	catcgtccca	106620
tcttgtcccc	aaaaagacag	tcactatgat	aaatgtgagg	taccttcaat	catatttttg	106680
tattttatta	tatatatgtg	tagccataag	ccaatgtttt	tgtttttttt	ttaatttgta	106740
aggtgatacg	atactatatg	tatgtaatgg	tcagcatctt	gtccttttta	ttcaaaatta	106800
tgatttcaag	gtgtatgtat	ttatatgtta	acacatacag	atctatttca	ttcaatgcta	106860
ttatcaagta	ttctagcttc	ttaatatacc	acagtttatc	tttttctcca	ttgatgagca	106920
tttaggttat	atttggattt	ttttgttatg	acaaacagtg	ctgtaataag	aacattcttg	106980
tgcttgtctc	cttgtacaca	tataacaagg	tgtcacaaac	ctgaaagtgg	aattcctggg	107040
acagggagta	tcatttgaag	agactgtcct	ttccccagtg	tatgttcttg	gcacctttgt	107100
caaaaatgag	ttcactgtag	atgtatggaa	ttatttcatt	gttctctatt	ctgttccatt	107160
ggctctatatg	tctgttttta	tgccagtacc	atgctgtttt	ggttactata	gctttgtagt	107220
ataatttgaa	gtgaggtaat	gtgattcttc	cagttttgtt	ctttttgctt	tggtatttct	107280
gggcctttgg	tagttccata	taaattttag	gattattttt	ctatttctgt	gaagaatgtc	107340
tttgggtgtt	tcatagggat	tacattgaat	ctgtagatta	ctttgggtag	tatggacact	107400
ttagcaatat	tgattcttcc	agtcctgaa	catggccggt	ctttccattt	tttcatgtgt	107460



# ES 2 905 208 T3

tctctccagt	ttcttgcac	agtgttttat	agttttcatt	gtagaaatct	ttcacttctt	107520
tgtttttaag	tttatcccta	ggtattttat	ttgtagctat	tgtaaagga	gttactttct	107580
tgatttttgt	ttcggattgt	ttgctgttgg	catgtagaaa	tgctgctgac	ttttgtatgt	107640
taattttgta	tcctgcaact	ttactgaatt	tgtcagttat	aattgttttt	ttggtggagt	107700
cttttaggttt	ttccaaatat	aagatcatat	tatccacaaa	caaggataat	ttgacttatt	107760
ctttccaatt	tgataaccct	tttttttttc	tcttatccaa	ttgctctagc	taggacttcc	107820
aatagtgtgt	cgaataacag	tggtgaaagt	gggcatcctt	gtcttggtcc	aggtcttaga	107880
agaatacttt	cagggttttt	tcattaatta	tgattctagc	tgtaggtctg	ttgtctgatg	107940
aaaagtctga	aacggtacct	aaaactacta	aattaatttt	aacatctttg	agttgttttt	108000
agttctgtga	gaagagcata	tctattttgg	tttactcagt	gagtagagta	gtgtctaata	108060
ctgagtaaat	gtactgtaag	tatttttgaa	agaatgagtc	tttgggttta	cataccctgg	108120
ggtttgtaaa	caaatatctg	ttgattggca	ttaatcctga	tggtatccaa	ggtacaggaa	108180
tggtcaaagg	aaaagatagg	gcaataactga	ctgatgcttc	aaaatcatgc	cctagttatg	108240
ctataatcaa	gcaggaaatg	tttatggaat	ggaaagatta	aggaaaaggt	atgttcttat	108300
tttagcaata	aaacgaatac	cagaagcttt	aacattcacc	agtacaaata	aatagtttca	108360
atggaatagg	tcgaaagtaa	agggacatca	ctagagtaaa	tgctagacct	tccctctcct	108420
tttattttta	gcaacagcaa	agcagaaact	aagatctaca	agtgatcaaa	gagggtgatc	108480
cattcagttt	ctgtgtagac	aggaataata	ataatacctt	ttacatattg	gtacagtttg	108540
taaaaacact	ttcacttact	catttaaatct	tcatagcaac	ttgatgaggt	agaatactat	108600
aggaagcagt	attagctcag	gttggtacgt	aaattactgt	gtttaaattt	caataaaaca	108660
gctatggaat	ccaagacatt	cttggcgccct	aataaaactgt	attctttgcc	aacagtgaia	108720
gtgcttctct	gttgcttggt	aagttttttc	cccttagaat	actaataaag	taattgatta	108780
actttcattt	ttattttgat	ttgattggga	cagcaattta	gcagtaaaaa	atgtcacctt	108840
tataaatcct	gtggtttctg	gttcttgccc	agttaaattc	aacctgacca	ggaggcacgc	108900
ttaatcttaa	aattgctttt	accttctgaa	gtttttgtgg	tatagacatc	ctcctttttc	108960
tacttttaat	aaagcatggt	ataagcagat	cataacaatt	tttttttctt	taaaacaata	109020
ttgtaattag	gccagttgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcaactttg	ggaggctgag	109080
gcaggcgggt	cacttgaggt	aaggagtctg	agaccagcct	gaggaacata	ctaaaacccc	109140
gtctttacta	acaatacaaa	aaaattagcc	gggcttgctg	gcacatgcct	gtaatcccag	109200
ctgctctgga	agctgaggca	tgagaatccc	ttgaacctgt	gaagtggagt	ttgcagtgat	109260
tctaggtcgc	accattgcac	aagcctgggt	ggcagagcaa	gaccctgtct	caaaaaaaaa	109320
aaaaaaaaaa	aatggctcac	acctgtaatc	ctagcacttt	gggaggctga	ggcgggcgaa	109380

# ES 2 905 208 T3

tc	atgaggtc	aggagatcga	gaccatcttg	gctaacaagg	agaaaccccg	tctctactaa	109440
aa	tacaaaa	aaaaacaaaa	ttagccaggc	gtggtggcag	acacctgtag	tcccagctac	109500
tc	aggaggct	gaggcaggag	aatggcgtga	gcccgaggag	tggagcttgc	agtgagctga	109560
gat	cacgccca	ctgcactgca	gcctggggcg	cagagcgaga	ctctgtctca	aaaaaaaaaa	109620
aaaa	atgtaa	ttgatgtaat	agtcccaaaa	aagaacttgg	cattaagtta	aattataaaa	109680
tc	agaaagct	atgtaattta	aatttgtatt	caaatctgt	atattggcat	gtatattctg	109740
tg	ccagttta	tttaagatgt	tactgtatca	tgaagcttac	ttaaggcata	taatcgtctg	109800
cact	gtaaaa	caaactacca	aattaatgta	ctatctcaaa	gaattaaaca	tataacaatt	109860
tt	gatgacca	cctaaatttt	agaacaactg	tttttttaaa	aaacttttta	ctatggaaac	109920
tttt	tatatat	ataatatata	taaattatat	atgttatata	taatatatat	atgttatata	109980
ta	atatatat	gttatatata	atatatatgt	tatatattgt	atataaatta	tgttatatat	110040
aa	attatata	cattatatat	aaagtataaa	ttatatgaat	tttatatata	tatatTTTTT	110100
gag	atggagt	ctcactctgt	caccaggct	ggagtgcagt	ggcacagtct	tggtcacta	110160
ca	acctccgc	ctcctaagtt	caagtgattc	tcctgcctca	gcctccctag	tagccaggat	110220
gac	aggagcc	tgccaccatg	cctggctaata	tttTgtgttt	ttaatagaga	tgggggtttca	110280
cc	atgttggc	caggctggtc	ttgaactcca	gacctcaggt	gatctgcctg	ccttggcctc	110340
ccaaa	atgct	gggattacag	gcatgagcca	ccatgtctgg	ccaactatgg	aaaattttta	110400
ac	atacataa	aagtagagta	gtatatgaat	cattgtgagc	tcattaacaa	aagataattt	110460
cag	ttcactt	taaaaattga	cgtgtgaaag	tttgactca	tacattttgt	tttggctctaa	110520
ag	tttccttg	gcaaatattc	acatggttcc	attgactctg	gctccttttt	aagataggat	110580
gct	ttttttat	ttttttaaga	gaaaaattat	tgctctgaca	agctaataca	agatatttta	110640
tttt	ggaatt	tggaggaaag	gcataaacct	agtttattac	aaaaatacct	ctttttagtt	110700
ttc	tagcct	taaagtagga	gacaacctcc	ctccctttac	acaggttata	ctttcatatg	110760
gt	atttgcat	aaagaaatct	tgttttcacc	ctggcctaaa	tatacatcca	attttctctg	110820
cac	cttttag	gtaactcttt	tttaaggagg	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtatgt	110880
at	gcgtccgc	atgcatgtgc	atgtgtgtac	acgcatgtat	ggattttcat	ggtttttaaa	110940
at	atagacat	aagtacaaat	acatttattt	ccccactctt	catacataag	atacataata	111000
ct	gtatatat	cattctgtat	tttgttttta	acgtttatgt	aggccattct	ggaaattttg	111060
ttt	catacat	aattttttat	atatatacaa	ctacagttcc	attgtataga	tgtactatag	111120
tgt	attttaac	cagtgatgtg	tgtatgggtca	ttcaggttct	ttctagactt	ttgatataca	111180
gt	cagtactg	tagtgaataa	tgttgcacat	acattattct	tatgtattgc	aggcatatct	111240

# ES 2 905 208 T3

gtgagataga	ttcccagaag	tatgcttgac	taggtcaaag	agaaatttgc	atttgtgact	111300
ttgatagata	caaatttcgc	ttcatggatc	ttgcttaatt	atgagatgtc	tgtttatagc	111360
ttcataccag	tagaatatgt	tatcaatfff	tttttggtt	tttgccaatc	tgataaatga	111420
aaaataactt	cactagtttg	ggtttgcttt	cctctgagtg	agactgaaca	tgttttcata	111480
tgtgtgaagg	ccatttctac	ttctgtttct	gggacctgtc	tctcatatat	ttttcccttt	111540
ttctcttggg	ttattggtct	tcatctcaat	ttttcaggag	ctctttgtgt	atcaggaagc	111600
taacacatct	gctaaatgag	ttgcaaatat	atftttcacc	atttgtactg	tctttttact	111660
tcacttttaa	tgtgtttgtt	ttgccatcca	aaagtftttt	tttagcttta	tgtaggtgaa	111720
tataatatft	ttttccftta	tgacttgtag	atftttgcatc	agagttataa	aagcctfttt	111780
catttgaaga	tttgaagggt	ccatgctttc	ttctagttct	tttatggttt	gtttcactct	111840
ccttcccttt	cttccftcca	gcattftaat	atftgatcca	tttgtagttt	attctgggat	111900
acaatatgaa	gtatggatga	acctftftft	ctagattagt	tccagttgtc	ccagcatcag	111960
ttatftaaaa	gttcatcttt	accccatftc	agatgttgcc	tttatcttat	tcgcactftc	112020
tttatgtgtt	agggctctatt	ttggtctftc	tgttttgftc	cattgattftc	ttcatctgtt	112080
gtacaggtac	tatcatgaaa	gaacaaatag	tataaaaaatt	cagcctacaa	aagtggaatt	112140
aagaaggact	gatagatggc	ttgccttggt	aatagagcag	aaaaccaaatt	ttttgcctgt	112200
tgatgaaata	tatatgcaac	ttaggatcag	catatgtaga	gaagcatgag	ggagcatagc	112260
catatttgaa	gtgcattact	ggagtgccta	agggaaatta	caaagagggc	tgaaggatag	112320
atagctccaa	gtcattgggt	gcctftftatg	acacattatg	gaattggaat	tttatcttac	112380
aaataatggg	aaaattftta	gcaaactagt	gaaatttaag	attatatatt	agaatgggtt	112440
aaatgctgag	ttcagtgaac	tcagcgtggg	cttcagattc	cacaaacct	atgaaattft	112500
gtttcagaga	gcacatttga	ggctftctatt	agattctcag	aagtctftct	ctctctcccc	112560
ctcccacct	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacaggtgtg	catgcacatg	112620
catgcccaaa	agttaagaat	accttctfta	aagtaaaaaa	ttaaaaacaa	agataaaaaa	112680
gaaaaaaaga	atgccttctt	tagaaagatt	tctatggtaa	cataggatag	gatacattgg	112740
atgtggttta	aaactaaaga	tcggtcacca	gtcaggaaat	tttggcatta	gtataggcgg	112800
aagacgaatg	gcacagggaa	aagtgagctt	tcacttaagt	ttattatttc	tgaaagggtta	112860
caaccagttc	tcattgttcg	tagtagttat	ggtctataaa	ttcactacaa	acaattagtg	112920
aacactgaac	cttgctccta	ggggaagtac	aaggattatt	attattftaa	tgagccaaaa	112980
aacctctctg	tatattggcc	tctaggttgt	ttcttccatt	acaacaggtt	gagacctatt	113040
ggctftaaaag	tgtgcttgca	ccaaactaaa	ttttttgtac	atctaattgt	ttftaatata	113100
atcctgataa	gcagattftt	agccactgag	agcctgccta	ctttgcagtc	cccacaaaac	113160

tgctttgtac	tcaacatcta	ttaggtataa	ataagatcaa	atcccaaggc	tataaagatt	113220
ccaagctgct	gttgcccttt	ggagctcttt	gatacataga	ctccctgctg	ggttgtctaa	113280
cattgtcagc	tagacatata	agctccctct	cctactcccc	tctcccctga	gagtccccta	113340
gccctcctct	tctgggtgat	agccactcca	cctcagcttc	tggccagtcc	tgtttgggta	113400
gtggccactc	tgcccttagcc	tctggacagt	atgctttaag	gacatcctct	gcctgcagat	113460
ctgtcaatgt	cacccaataa	agctatgcat	gctactgcc	cctcgtggtc	atatcttttt	113520
ccttgatcag	acccagatc	cttcacattt	aaaatacagt	taggttccta	ccagcctcta	113580
gtcacatttt	catcagtcag	tcgatacgta	accttgtttt	gtgtgtgttt	ctgttttaaag	113640
acatattggt	gattcattaa	cattgaactc	acggctgaca	ttactataac	tcatgcctga	113700
aggaagctgg	cctaacacat	gtacttactc	tgccagggac	attatagcct	tcttatgctt	113760
accagccccta	aacagcacgt	gagcactatg	cttagggatt	attttaaaca	gaagaatcat	113820
caacaagaag	cacaaaagtg	agaaaaagt	ggcaccaa	aggctctgcc	caggatactt	113880
gtttatagta	tgaaaattga	aacaagaagg	caagagaaag	cttactgtt	caacctcagt	113940
tggagaggtg	catgcattag	gcgactcaaa	tatctcattg	ctctgcgc	gtctatgaaa	114000
gcactaagag	tattgacttt	agagttacaa	ataaatttta	gcaagtagag	agatttcaag	114060
tatggactcc	acaagtaatg	aggatcaact	gtaccatcca	gtctctttaa	tacttccagt	114120
gatgagccca	gtctctcatg	acaaactttt	accttgctgg	gtaggtaaaa	gttcagggtt	114180
tttctttggt	tgtttgtgac	agtatctcgc	tctgtcacc	aggctggaat	gcagtgggtac	114240
gattttggct	tgccgcaacc	tctgccttct	gggttcaagt	gattatcgtg	cctcagccac	114300
ctgagtagct	gggattatag	gcgcccgccg	ctctgcccgg	ctactttttg	tgtttttttag	114360
tagagatggg	gtttcaccat	gttggttaag	ctgggtctga	actcctgacc	tcaaatagatc	114420
caccacacct	ggcctcccaa	agtgttgga	ttacagggtg	tagccactgc	acccaacctg	114480
gatagtttta	atgggtatat	tgactaccc	tctgcgtcct	gttatttctg	gtcatagatc	114540
ctaattaggc	tttctggact	ctttccccct	tcaatatatt	atgtgaattc	agctgtctta	114600
tatttacctt	tacccccctt	ttttccccct	tagcataaat	attcccaatt	tctttggaaa	114660
cttttggttt	gctaagcacc	tcaatttaaa	tgaatggaac	ttattgttac	aaactaacat	114720
ttccccctct	tcttacacct	ccaataaaaa	actgtgtcct	ctgtattcac	actgcctcac	114780
tgtagtctac	accttcagtt	ccaagtaact	cagatttgcc	tgtgggggat	gaggcaagga	114840
aaaggctaaa	gatagataac	tttaaataa	cagagagatt	actttttttt	tccctttccc	114900
tttccctcct	tctctgtctc	tctcttccca	tgtcatcttt	gctgcttcgt	atgttagctt	114960
cattctataa	cagattttct	cagtgtggtg	gagaatatgg	ccattgaggg	ctccagattt	115020

gtatcttctg	caaactctaca	gaactacagt	agaaacaagg	acttttctct	gtcagtgtcc	115080
atgtgtcaat	ttagggaaga	actcaggtac	tggttggtc	atatatatag	ccctggacca	115140
gttgctcttg	ccgggggtat	gggaaactga	ttagccagct	tctgtcatct	gtagtacat	115200
aaaagtagtg	acccttgata	gcttttctag	taccatgtgg	atttctagag	aagggaatat	115260
tcccagagga	aacaggggca	ccaaacaaca	aatatcaagt	atacatgtta	agacagggtt	115320
ttttcttccc	gctatgttta	gggccagtaa	gaggtctctt	aaggacagtc	agtgtgattg	115380
aagggttata	cagttttcag	ctttgaacag	tattggatca	aaattgattt	tgcttttaat	115440
attgacatct	attattgctc	agtgatggat	atactgcgtt	ggtgggtata	ttgtagcaga	115500
tactgttact	tcttcttttt	atatgtttaa	agtatttcat	aattttaata	aaatagaaaa	115560
ttaactttgc	tttgatttaa	gttggtgaat	aataacaaat	atttggttta	taatttccct	115620
ttagtattaa	gttagctgta	gaaatggtgt	tgtatctgac	ctagtaaccc	atttgacttt	115680
ttaaagatga	attactaaat	ttttttaatg	atatgaaaaa	atgtaatttg	ctccctttac	115740
ctcttatcaa	tatatattatg	ataccatagg	tacctgcaag	gtgtggagtt	acagtccgag	115800
acagtctaaa	gaaagcactg	atgatgagag	gtctaatccc	agagtgctgt	gctgtttaca	115860
gaattcagga	tgggtatggt	ttgtatgtga	cgtgaaattt	tgtttaaaaa	gaaaatcaca	115920
cattaaactt	tgaagttttc	ttaggatctt	taccaaacc	tagggaattg	aaagtgtact	115980
ttaggaaaaa	gtattaaaaat	aataactaagt	tagcctgaag	aaatactgta	ggccatatga	116040
ggagttaaat	aattgtatat	gactgtaggg	tttgttactt	tgatcaaagt	attttatttg	116100
gaatttgaga	ttcttacaat	ttttgaacca	ttcagagtgt	gattttatttg	gataatagac	116160
tcttaccccc	ctcccatttt	taatacaaac	tcatagtttc	acaaaaggta	tatcaaaatt	116220
aacattttat	attgacctac	ttttctttca	gaaagtgtct	aacattgttc	caagaccctc	116280
acattttgaa	tcctctttaa	aaaaaaaaaa	attattttgg	gggcatgttg	tcctgtccc	116340
ttgagtactc	tttttccttg	aatggataga	taagtccgta	cctgtgattt	tttttttttt	116400
tttttttttt	tttgacccc	aggaacaatc	cattttctgc	tggtgtaggt	cttttctgga	116460
gctgacttga	agaaaagagt	acatctcttt	accctgctgt	ttgtccaaga	gtgatacatt	116520
tatttggggt	aaacttaaaa	ttaattttatt	gccatttaaa	tttctaacga	tggaatatta	116580
gggagccaaa	cctccctcac	tgttactagc	ccctcgataa	ccaattttca	tatcttcagc	116640
atgaggtata	tgaatatttt	taggtgtaat	aaccaagaaa	ggcttggtgc	tacatttttc	116700
agagagaaga	aaccaattgg	ttgggacact	gatatttcct	ggcttactgg	agaagaattg	116760
catgtggaag	tggtggagaa	tgttccactt	acaacacaca	actttgtatg	tatctttaca	116820
tttttttttg	aaatgtcaaa	aatgtttaga	ttttaatgaa	tgaattttta	tttagggaat	116880
gtgaaatatg	gatgagtaat	tttggaactg	acattttacc	tgagttgaaa	tcagttgttt	116940

tcttttaaaaa	cttgtatttta	aacaagagtt	taattttta	ctttatactt	tctttttta	117000
ttaaaaaagt	aaaatgtatg	cattgtttaa	agataat	gaatagtgc	gaagtatgtc	117060
aagtaaaaa	agtgaata	ccctcctaga	ggccaacatt	tgttttagatt	aacagattat	117120
tgttctgtct	tccaaacttt	tttctgtgta	cacaaacgtg	tgcttgtacc	tgtaagccta	117180
aagttttttc	ctttcttttt	ttctctcttt	ccttcattac	tttcttttct	tttccctttc	117240
ttaaatacaaa	gtagagccat	gctatgtgat	attctttg	ttattttttt	ttaattcaac	117300
aggatgtcac	ggacatcttt	tcatgtcagt	atacctggct	ttatttttagt	atgactatgt	117360
aataattcgt	aagaatagga	attcattata	tttaaccatt	tctctattga	tagacattta	117420
agttttttgta	ttataaaaa	tctgtttacat	acagggctaa	acaaggtctt	tctgcatata	117480
tcttgacaca	cttgtacaca	cccttgtgtt	tctgaaggat	aggttaatgg	aaatagaatg	117540
gctggatatt	aaactctcca	tgaggctttt	ttctttgtct	ggtttttgca	tttgctagaa	117600
cctagcataa	gcctaaggg	caccagcata	aggcccggaa	tgtgggacct	ttccacctta	117660
gagatgagga	tctacataga	acttgagaac	ttatccccta	aatggcagg	cagaagccaa	117720
aagttgtctc	tgaatcagga	atacatttct	tacttttctc	tatgtatgga	attttgcca	117780
gagttttttc	taggtggata	attactgcta	ccctttaggc	gtcaagtgtt	ttcccatgtg	117840
tcttggtgat	taatccagct	gggctcttaa	agcagatgat	tgattagatt	atttcctttg	117900
gggtttatgc	tttcaagcct	ccattagtag	tgaataatga	aatcatgttt	gtgtttctgt	117960
aaggcatttt	ttgggagaag	tgtaagatac	acctaattgc	aatcaaattt	tactgtgcag	118020
caaataattt	tttaacatgt	tgaattttta	gtggataaat	cttaacattt	ttattttaagt	118080
tcttaagaat	acaaatacag	ttgagcatac	atttcatagt	gattactact	ctgtttctta	118140
ataattcttc	ttagctagaa	attgaatatg	aggagataaa	agaaagacct	aagttgctaa	118200
gtgtgagaaa	atagtattaa	aatgatgcct	caggaaggct	cttgccacag	aaggattgtg	118260
aaagcaaact	gcagattgat	tccagagtat	ggaaattgtc	accactcagt	tggtacactg	118320
ccagtaaatt	tttattgaga	actttccatt	tgccaatacc	atatcttacc	tagggatatg	118380
acaaatgaat	aagacagtgt	cactgccata	gagtagagag	aagatttaat	aaattttcat	118440
aaacattcat	aattactata	tatgtataaa	gttctataga	tgcacagaga	ttcctaacct	118500
ggcttttgag	gagttaggaa	ggtttctcag	agacagaaat	atctaagctt	aggcctgatg	118560
gatgaggaag	taagtatcaa	gtaaagagta	ccctaaacag	agggaagagc	aagaaagcat	118620
gttacctttc	aaagttttga	aagaagttca	gaatggatga	tacaaggttg	aagagtaggt	118680
tgttaacagt	attgtgggta	gaataagagt	tgtgggtaga	ataagcagag	tccagctcat	118740
gaaaatcctt	gttagccata	ttaaagattt	ggatttttct	gtaaaataat	tagaaatgta	118800

# ES 2 905 208 T3

atagttgtaa gcttggggag aaatgtgatt agatttgtgt gttagaatga ttgctctgag	118860
tgccatatag aggcaagatc aaaaacctat gttctgctta gaaaggaaaa gtgttcttgg	118920
ctgtcttggg ttttgcttgg ctattcaagg agggctgctt atgcctcatg gtttcatatt	118980
ataaaagcaa tcccttcagt atttctctat atcccaagag tccttgggaa ctgggaagtg	119040
ggaaaacaag atttgaaact tttatatcca aaccttctcc tttttctgca gacactcagt	119100
gtcttccttc acacagcccc acaccttaca aattaatgca tgcaaattac cttgactgtg	119160
cctctcacta atttgccata catatttatg tatactcaga tactagatta agtgtaagct	119220
gtgacccaaa agaaagatat atcttcctgt gctcatcttt attgacaaag gtatacttac	119280
agatacaggc atatattgct taaaatttat gatcaaatgc atatccacat gttttctttc	119340
cttcagctgt tttggtcacc tacctacttg gtttggtgaa taatggccac ataaaaaatt	119400
ttaaagattt taaaatttct tgtatatcca gagacaaatg gaaaaagaac acaattagaa	119460
atagacattt acctgtttta tatcccctag aaagtatac ataggaaaa aggtgaagaa	119520
aataagagtc acttttaaaa ctaaatgtcc tcaaaaagcc agaatgtatt atatatcagg	119580
atgtaatttt cttgaaatat tttcaataac tttctattct taatggaaca gaatgtgtaa	119640
ataaatgtgt attgaaaatg gacttttggc tgggcacagt ggctcatgcc tctaaccct	119700
tgagaggccg aggcaggcag atcacttgag cccaagagtt caagaccagc ctgggtaaca	119760
tgacaaaacc tcatctctcc aaaaaaatac aaaaagtagg tgggcatggg ggtgtgcacc	119820
aatagccttg gctattcagc ctgaggtggg aggataactt gagcctggga ggcagacttt	119880
gcagtgagtc atgattgtgc caccatactc cagcctgggc aacagagcaa gaccctatca	119940
aaaaaaaaag aaaagaaaaa gaaaagtaga cttttgatgt tgaaatctat ttaatgtatc	120000
ataaaaaaat ttacatgtag cagaatagat taggaagttc taattcatgt tgtatatagt	120060
cagggtaagt agtgttgtat gaatacagtt atatatggag tcataatgta aaatatcatt	120120
atttgtgatt aaaactctga aaaactgggc acagtggctc acgcctgtaa tcccagcact	120180
ttgggaggct aagggtgggca gctcacgagg tcaggagttc aagaccagcc tggccagcct	120240
ggtaaaatcc tgtctcattt gaaaatcttg tgagttgtaa ctggttttat acaaaatatt	120300
gaagagtgga aattgtataa ttacaatcat gtaattaaaa gtattaacca cccccccaa	120360
aaaaaaaaacc tgtctctact aaaaatacaa aaattagcca ggtgtgatgg tgtgcgccta	120420
tagtcctagc tgctcgggag gctgaggcag gaaaatcgct tgaatccagg aggtggaggt	120480
tgtagtgagc cgagatcgtg ccaactgcact ccggcctggg tgacagtgag actctgtctc	120540
aaaaaaaaaaa tctctgaaaa actgaaatga attaagaata tagaggccga gtgtggtggc	120600
tcatgtctgt aacactctgg gaagacgagg caggcggatc acttgaggtc aggagtttga	120660
gaccagcctg gccaacatgg tgaaactcca tctccaccaa aaaatacaaa cgtagctag	120720

gcatggtggt gcatgcctgt agtccccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcact	120780
tgaaaccagg aggcagaggt tgcagtgggc cgagatcctg ccactgtact ccaacctggg	120840
cgacagagcg agactccatc tcaagaatac agagcaaaga acaaataatg aaatagaagt	120900
cacccatgct ctgcgcactc tgaagtagcc actcacattt tgatatttat tcttatattt	120960
tcttattatt atatacacta aataaatata ttttaagcaa tttctggctt tagtgggata	121020
gattcttcct agtgcagttc tgttacgtga ctcatgttct acatcatttg cctttgacat	121080
ggaattctta acatgttgcc ttctaagttt cacctagaga agtggtcaca aataagttta	121140
tgtggcccaa acattctaata cctctaagaa attgatcatt tgtagaaaa aatagatcctt	121200
attgtctttt aggtgatttt tctgtttctt atttttttta gtaagattag gaagagctgt	121260
ttcaattttc atatgattac ttactagttt tataaataat tgtttttaca tttttatcca	121320
aagttaacca ttatgttttt ggaccataga tcaggggttc tgattctgtc agctattttg	121380
tttttgtttt tgttttagct attatgtaga ttgtatttat agtctctctc cctcccaccc	121440
ccaattccac tctggaggaa ttactgtta atttttaatg gtttctgttt taagctcttt	121500
tggtgattat tttcatctta ctaaatacag ttacacattg cctgatgact gggatatggt	121560
ctgagaaatg catcaatggt gattttgtta tgtgcttaca caagcctaca tggtatagcc	121620
taactataca actaggctat atggtagagc ctattgcttc taagctaata acctgcacgg	121680
aatgttactg aactgaatgc tgtaggtaac cttaacacag tggcaagttt gtgtatctaa	121740
acgtagaaaa ggtacagtaa aaatacagta taaaagatca aaaatggtct acctgtgtag	121800
gatacctaata atgaacagag cttttaggac tggaaattgc tctggtgagt gagtggtgag	121860
tgaatgtgaa ggcgtaggac attactattt gttactgtag acttttatga taaacattgt	121920
acacttaggc tacagtacag ttttaaaatt tttcttttta aaaagtttat aaagtaaaaa	121980
atttacatta aactaagggt taattttttt taactttttg actcttgaaa taacagtttc	122040
aaaagtttaa aaacattata tagctataca aaaatatttt atgtgcttat tctataaact	122100
tctattttaa aaatttttta tttttctttt ttacttttta aacttttctg ttaaaaaatga	122160
agacacaagc tgcacacggt ggctcatgtt tgtaatccca gcacttgagg aggcctaggc	122220
agacgcatca cctgagggtca ggagttcaag accagcctgg tcaacatggt gaaacccttc	122280
ctctaataaa aaataggaaa attagccagg cctagtggca tgtgcctgtg gtcccagctg	122340
ctcgggaggc tgaagcagga gaatcacttg aaccaggagg tggaggttgc agtgagccga	122400
gatcgtgcc aagcactcca gcctgggcga cagagccaga ctctgtctca aaaaaaaaaa	122460
aaaaaaaaaa aagacacaaa catacacatt agcctaggtc tacacaaggt caggatcttc	122520
aaggtatcac taggcaatag gaattattca actcctttat aatcttatgg gaccactgtg	122580



# ES 2 905 208 T3

gtatgaagtc catgattaac tgaagtgtca ttatgtgaca catgactgca attatctttt	122640
agccacaatt tcttgcttta ttaacttttag atatcatata ctgattactg attgtataag	122700
gaattagctc atttatagtt ctccctctcc ctccctctccc ccaatatttt tattagtagt	122760
tttttggttc ttctattggg tgcctttgta actttaatat atgcctttct tgttccgtca	122820
acaccagtcg gcatttctta acctcccttc tttgtatgat aattaaagta taggccttctt	122880
cctttcacct ctgtttcctc ctcccttttca tgtctacttt tacttttatg ttgtcaagct	122940
tgaaatcagt tgccagcctt ttactcattt ctcatTTTTT aacttctggg tttttaagtt	123000
agatagtggg gtgggaaata aatatgtgta gtccatctat tatcttgaac ccccggtttt	123060
cattttataa tagtacttta gtatgtgagt ttcatgatat aaatatatta caactttgtt	123120
attttaaaca agagagtaga tacgtcagtt tctagaaagt tttcttgtga gtttttgaaa	123180
tctctgtgat tttttacttt gcaggtacga aaaacgtttt tcaccttagc attttgtgac	123240
ttttgtcgaa agctgctttt ccagggtttc cgctgtcaaa catgtgggta taaatttcac	123300
cagcgttgta gtacagaagt tccactgatg tgtgttaatt atgaccaact tgagtaagta	123360
atccaaaaat atctcttttc tacctaccat ttacactta aattttctta atgtgaagct	123420
acgatgtcta aaagtctgtg agggtttttc ttccatacga ttgttataga gaattttttt	123480
taagtgtagt tagagaataa tatgtggaat ggacagtatt tctctcccaa attgtaatgc	123540
tggttcagct atacagttaa tttatatattt atattatcgt ttaattaatc aagacccta	123600
acccatagaa accatttttg gatagtttct aggaggagag ggagagttgt ttcaattaaa	123660
ttaagcatta tgattttgta ccacagatca ggtagtctga ttctgttagc tattttgtaa	123720
attacgttta tattcttcct ctctctcctt catccccatt cagctccctt cccccaattt	123780
at ttgagtaa gatgtaaaat ttttgtatcc agtatatatc tctttctaaa atttctcttt	123840
gctgtatgcc agtttttcta atagattaga ctgagtctat tatctctttt tgtgtcattg	123900
gtgctgctgc tgttaaagtc ttacttttct tgatcacctg agcaaataaa acttaactct	123960
gtactttaag taaattataa tgtcacctaa ttacagtag atacttttta ttctcattct	124020
ttaaccataa agcatgattt tcatcttgta gtatgtagaa atttgctgaa ctgaatgatt	124080
agttttaagt tataagcatg cctttgaaag tgcaatacaa ttttttttaa aataagcctt	124140
tagacaaaaa tacaactaat tgaattttta cagttgtttc tgagaatgga atttgatctc	124200
agtttttttg gttaactatg tattttggta tatgaagctt ctgggttttg cacaagttag	124260
gtttgttttg ttttgcctca cagtttgctg tttgtctcca agttctttga acaccacca	124320
ataccacagg aagaggcgtc cttagcagag actgccctaa catctggatc atccccttcc	124380
gcaccgcct cggactctat tgggtatggt ttgacttctg ctcttgggcg acatgctact	124440
tgaacgcctt tcttttggtat ctctgggtta attagaaacc tttccaatgt ttaaattgtt	124500

aaattaagga	ctttttcccc	aaataactta	tcataccact	cagatattta	catgcatttg	124560
atacaaataa	atgggattaa	agctgacata	gactatttca	gaatcagtc	tgaaaaaatc	124620
aatattgggt	atgatttgac	ttctgctctt	cagtgcacatg	cttcttgaac	tgctttcttt	124680
tggatctcct	ggttaattag	aaacatttcc	aacatttaaa	tgcttaaatt	aaggatcttt	124740
tccccaaata	acttatttta	tcacaccagt	cagatattta	cttgcatttg	gtacaaataa	124800
gtgggattaa	agctgacata	gactatttca	gaaccagtc	tgaaaaaatc	atgcaacaga	124860
tcattttgag	tctacacctt	gagttcatct	tttatttaggt	atagaagtat	atgacttcca	124920
cttatgaaga	agcattgata	tgtgagacaa	tggcaaacaa	tgtaaaaata	gtatataatt	124980
ataatctaca	atttatgatg	gagtatattg	aagtatgtga	tgaggacata	aatgtattca	125040
tgtttacaga	aggaagaata	gtgaggaaaa	agagagtgc	caggaaaact	taatgaagaa	125100
ggtggtat	gaactagact	ttaaagaatt	actacaatct	gaacgggcct	agggaaataga	125160
agcatggtga	aaggggaatg	gagaaacaac	agatataaag	ggaataaaca	gatataaagg	125220
gaatgaagat	gttaggttta	gaagctagt	aagaaagggt	tatctaactt	aagaactacc	125280
atgtgtaaaa	ccagattatg	gagagtcttg	gaattgaggc	cagaatttag	acttaaagggt	125340
ctttaagcag	attactaact	tgatgaaaat	ggctttaaag	aaaaaatcaa	ttagcagtga	125400
aatacagatg	gattgacaga	aaatttaggg	tgaagaaggc	caacctagga	tggtgttggt	125460
agtgaaaact	gagagaggca	gtgaagacaa	gttcaagtgc	tagaagtatg	gaaaagggat	125520
agatattcat	aaagcgtaaa	agaaaaaaat	gaacagtatt	attaatcagt	tgaggataaa	125580
gctgagaagt	gactttaaaa	ataatgcaaa	ggcagccggg	tgcggtggtt	cacgcatgta	125640
atcccagcac	tttgggaggc	tgaggcgggc	agatcacgag	gtcaggaggt	cgagaccagc	125700
ctggccaaca	tggtgaaacc	ctgtctctac	taaagataca	aaaaaaaaaa	aattagctgg	125760
gcatgatggc	acacacctgt	aatcccagct	actcaggagg	ctgaggcagg	agaatcactt	125820
gaacctggga	ggtggagggt	gcagtgcgct	gagatcgcac	cattgcactc	cagcctgggt	125880
gacaggtgag	attctgtctc	aaaaaaataa	aaataatgca	aaggcgtcat	ttaagcttca	125940
tagtaggaaa	taaaaaggaa	gacacaataa	agatgagtta	agtgggtatc	agtttacttt	126000
ggaacatttc	togaactcct	ggcctcagg	gatcttcctg	cctcagcctc	ccaaactgct	126060
agaattacag	gcgtgagaca	ctgcacctaa	ttagcttttg	aacatttctg	acacagggtct	126120
gtgtactctt	tcacattgaa	tttggggcag	cgttatttag	gctgcgtctg	gaagcacatg	126180
ctttaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaggccg	ggcgcggtgg	ctcactcctg	taatcccagc	126240
actttgggag	gccgaggcag	gcggatcacg	aggtcgggag	atcatgacca	tcctggctaa	126300
cacagtga	ccccgtctct	actaaaaata	caaaaacaaa	attagccggg	cgtgggtggcg	126360

# ES 2 905 208 T3

ggtgcctgta	gtcccagcta	ctcaggagtc	aggaggatgg	cgtgaaccca	ggaggtggag	126420
cttgtagcgg	gccgagatca	cgtcactgca	ttccagcctg	ggtgacagag	caagactccg	126480
tctcaaaaaa	aagaaaaaaa	aagtcccat	acagcattct	gtcctagaat	attcctgaga	126540
tgtaagatt	agaaatattt	attgtcagtt	ttaaccctac	ttcctccac	tcttcacagt	126600
gtaatgcat	ttcttcagat	ttctacctag	agaaatcttt	tcaaaatcag	ttgacatttt	126660
cagtacaact	ttgtaatttt	tacaaagcca	acctttctgg	tgatctcatg	ggtagaaaa	126720
ttttgcaaaa	gaattttgtc	ttaagcagtg	agtatactta	cctatttgga	acactggaaa	126780
atgcagccgt	tgtgttctct	tgtcaggttg	tagcagttat	ctcttctagt	ggagtcattt	126840
tattcccgtt	ggctctatca	ctacttgtgt	gcagctgtgt	tttttttaga	tggtcaaatc	126900
aaaatgttat	tatttggttg	gtttttaatt	aatcttttgg	ttataatatt	ttctcctgac	126960
agattctgta	gaccatgatg	cctttcta	ggcaggtccc	agttctgtga	gcagttataa	127020
aacaccctaa	tgaaattagc	ttggcctctc	tgaaggttta	taatggtaat	gatccaggac	127080
atttgccttc	cagtgaagga	atgctatctt	aaaattaaga	aaccatttgc	ctgtgccatg	127140
aatattttat	tggttaactga	actgaaatat	attctgatct	tgagcaaatg	ataagatggt	127200
caaacttgtc	tgtaagtcat	tttctgatg	tttttatgac	ataactccat	atggttgtct	127260
ctgtaaagat	agaagccaat	cttgttcagt	atcaaaactc	ttttgcagtt	tgttactagt	127320
cctgataaca	ataataatgg	tcatgaaaca	agtgtaataa	tggtatgta	caagaaatat	127380
tggaagca	atacattgcc	cagttttgaa	tacaaagtga	gagatacctc	cttttctact	127440
ttttaaaaat	gctgtagaat	gtataaattt	gtgagaggtc	aacatttaaa	atgtacgtat	127500
caccagacca	aagttttcaa	aacttttaaa	tattctagat	taagaatgag	atctaaacta	127560
actggttaatt	tgctgaaggg	tattataatt	aaaattcctt	ttgtcttta	tttggtactg	127620
ctttaagag	gtttactgca	agataggtac	aggtatcatt	gggagaaagc	cagtttgccg	127680
actgccaaga	tacttcatag	ggtataagtt	accttggtta	gtggaaaaat	ttcccagtat	127740
ggtaatgtaa	ttttatcgat	tcccagaaat	gatgagattg	ggagttatac	tggtttgtat	127800
taactgaaat	cagaaaaaaa	attgaatcag	gataccaggt	aatatttttc	agtgaaaaat	127860
atacctgtta	tgtaaattag	acttcttgtg	ttgtgtgcgc	caccactcac	tcttcttttg	127920
taagagattt	atgggaaatc	aaattataat	cagaagactg	ttttcgttta	gcatagaatt	127980
aggacatggc	tgagatattc	aatgacatca	gattatgatc	acttcaagtg	ttcccttgta	128040
cttgcctga	aagctagaga	agttgacttg	gtggaccaag	acacaactat	tagataccaa	128100
ctaccaaatt	gagtttctct	gattttgtat	aatacgcaga	tatcatcatt	ttctaataata	128160
tacattcttt	agatatgata	gtgaagtgtc	ttagattaaa	tctggttttt	gtttttcttc	128220
tggaaccaatg	tcttttgc	acttaactct	gatttgttat	ctactacatg	tttctgtcat	128280

# ES 2 905 208 T3

attcctaact	tggtgagttt	cagaagtgac	ttactgccat	ctctgcctat	cccagatcaa	128340
ttattacagt	agactatctt	atgcaattct	agttattcat	actttttcca	attttaagcc	128400
tttttttttt	ttttttaaga	tggagtctca	ctttgtcacc	caggcgagtg	cagagacgtg	128460
atcttggtc	actgcagtct	ctgcctccct	ggttcaagtg	attctcctgc	ctcagcccc	128520
tgagtagctg	ggattacagg	cccttaacac	cacaccacgc	taatttttgt	atttttagta	128580
gagacaggg	tttactatgt	tggccaggct	ggtcttgaac	tcctgacctc	aggtgatcca	128640
cctgcttttg	cctccaaaag	tgctgggatt	acaggcatga	gccactgcac	ctggcctgcc	128700
ttgagacttt	aaatcagcct	gtaaatgggt	gtcagtcagt	cagtgccctt	tctaaaactt	128760
tattgactaa	tgtcattttt	gcattctttt	tcctgctcct	aaaattttct	agctatagac	128820
atatatttgg	ctacctaaag	caaaaataaa	gacagctctg	tcagaaacca	aaagtttctc	128880
aataatcaga	aaaaataaaa	aggacctaga	tggaacatgc	taattttcct	aaaggcttgt	128940
ttcttaccta	taattctcat	tgagccgata	ccaatttttt	tttagtacat	aatattttat	129000
tatttgcata	tcaattctaa	gtggattcat	ttcattaata	taaacacatg	aagtcaaaac	129060
ttctttcctt	atctttaata	atatgcttca	aagaagtaaa	attgtgaact	ggtgtggttc	129120
agattctgac	atgttttatt	cagagactga	ctttcactgt	taggcttcct	tggctcttca	129180
aacctttatt	cattcctttc	ctactatatt	tttttcccat	tcctcacgtc	tcacaaaagt	129240
gtctttttat	tcctcaaca	ttgtctttct	agctgtgtct	tagtaaccac	taataattag	129300
tttgcataaa	ataggggtga	atgataacca	atatgtgaag	agagcttatt	ggcacttagc	129360
cattcattgg	tcctgatgga	gttaagtga	acagcttacc	tcctctatca	agtgcactc	129420
atttccccac	tcctaggata	ccctttctga	ggggctacat	ccttccaagt	gtttacaatc	129480
tagtctcaaa	acttttagtgt	tctctgtgag	tgccagggtc	attttagggt	gagatatcat	129540
agactatgtt	atttagctac	cataccgaaa	taggtatgta	acatattttg	gtgattttcc	129600
aaatagcata	caaagtgaac	attttgggtg	ttttccaaat	agcagttttc	aaaaatattt	129660
gcttttagtg	ttaatatatg	attctcttgt	gtctctgtta	tcaataatgg	gcatgataaa	129720
aaatccagaa	tatgagagat	attggcactc	tgaggatcat	cttctgaatt	tgaaaaggat	129780
ttttcaatat	tgttctggat	tttcattcaa	ctcctgtaaa	ggaacaagta	catcattcag	129840
gtcctgaaat	atgcatttgt	attctcaaaa	tatttataat	ttcttaatat	gtaaaaattt	129900
catttttagta	aattcagatg	tcaagacaat	gttagaaaaa	aatggcaa	aat	129960
cattctcaga	gcatttttat	ataacttcaa	agggtgaact	tcttcagttg	atggccacag	130020
gtaattttcta	gccataagta	aatttcccta	gtgtttttcca	ggtaagaatc	agtggcttta	130080
tcattgatag	ttcctggagg	gcctacttga	gcaaagcagc	tttggcagta	ttggattttt	130140

aaattaatac ttttaaaagt cattactgct aggttttttaa tgctttaatg attttgagaa	130200
tataaaaaca agaaaatcct tttatcttcc tttttaaata ttattacctt tatatcgta	130260
ctctgaatct tatcttccaa tgacttcatt tttccaggcc ccaaattctc accagtcctg	130320
ctccttcaaa atccattcca attccacagc ccttccgacc agcagatgaa gatcatcgaa	130380
atcaatttg gcaacgagac cgatcctcat cagctcccaa tgtgcatata aacacaatag	130440
aacctgtcaa tattgatgta agtatccagc attgctagaa ctaaaaaaaa accaagtatg	130500
tatctttatt tttctgctat aattataact tagatcagaa ataagtgcc tttttcattt	130560
atcacagtta ttttaagtga taagcttctt gtgaatcaca aatcagaaaa gcttctgggt	130620
tctctctgat gacattaaat atttactga ctccaggta tacagtcact ctgatttttt	130680
tcccttatga taccatctct ataaaagtca tcttcaaag aaaatgggtt aaatatcaaa	130740
ggactgatag aagcccttga cagaattaag ttctttaaaa cttttataaa aatgattatg	130800
attgtgctat aagaggtgga tatgaaatta agaatttcag gccaggcata gtggctcatg	130860
cctgtaatcc caacactttg ggaggccaag atgggtggaa cgcttgaccc agaagttaga	130920
gaccagccta ggcaacatag tgagaccca tctctaccaa aagtaaaaca aattagccat	130980
gcatggtgag gcatgcctgt agtcccagct actctggagg gtgaggtggg aggattgctt	131040
gagcccagga ggtcaaggct gcagtgagct atgtttgcac cactgcactc cagcctgagc	131100
aacagagtga gaccctgtct caaaagaaaa gaatttcaat ttgtgctatc ataagcttgg	131160
cattatgacc aacaaaaact tgattttttc tgtgtttatt ttaaaattag catataattg	131220
aaactataaa ttttattaaa tattaatata aaagaaaaac ttataaattt taattttgta	131280
attttaggta aatttgcaaa tcagactttc ttcccacttt ttactaagaa attttctcta	131340
tttttattgg gttcatttta agtgactttt ttctagtact agttttcctt aactagcaag	131400
gttcacctct atctagcaag acctaaaaac aaaggaagaa aggggaaaag gagaatgtga	131460
tataagaaat caaacatat gtccagggtta ggggtgttct cagtctgtcc aaaattgcaa	131520
ccttcatctt tactttgaaa actatcatcc ttttagacta ttcccttttt ctctgattgt	131580
taccactgtt ccctggtatg ttgggcttca tttagagtgt catctttgta tcttgccttt	131640
tcacctctc tcgtaaccag tcacagggtta tcaccttttc atgtgcatct caaactgggt	131700
tttacttatt accgctgcca tttgggcca tattttttca cttgaattat atactacatt	131760
aatctcctaa atagattttc tgccattgat ttctctctat ctatttccat tccttctgca	131820
actgtcagaa tttttttaca ctcttagcat catctgttct cttgttccaa aacttttagt	131880
gacttactgt tgattacaag gtaaagtgca aactctttag catttttatt catgttcaag	131940
cacttatgat tccattaaaa agatttacta ataactgtgg gctatgcatt gtgttaggca	132000
attgggaatt atttatgaat tagcacatgg cctttgccct caaggaagtc acagtcta	132060

aggatgaatca aacattttaa tagataatta caaaatatat aatggtagtt tagagaaggg	132120
ggtaataaac tccatctggt tggatctagg aacattgagc agagaagggg caacctttaa	132180
gccagattat ggtgaataag taggagtaca ctacataagg gggtaggaa agtcatttgt	132240
taaggaaatg aaaggcatag aagtgccttt acatggaatg taattaatag ttgatattga	132300
agtttagggg ccaggagaag gcttggggaa tgggtggaagg tgaaactagg caggtaatat	132360
ctacagtgaaggaggcttctgtg tattactctg aaatctaaag cagtgcctagg gaatctgaag	132420
aatttttgatt gggagaggaa gtcctcagct ctatatctta gaaaaatctt tgatggtaga	132480
gtggaggata gatgaaatgg gaaacacata gaggcaggac tgtcaataat gtggttttta	132540
cagtatttca gacaagaaat gatattttaa ctcaagtaat agcattgggtg ctgagaaaga	132600
gtgtgttttg gggagggaga ctatgaatta gtgaattagt ggtaagagtc ttaggaatca	132660
tgttgaaaat gactactatt tatgaatact tattacatac aggtactatg ctaagtgcctt	132720
tacgtagact ttcttatttc atcctcataa aaactcatag gttatgtact atgattatct	132780
ttattttact gttaagaaaa ttagatttac agaggttaag aaacataccc agattacact	132840
gctgataaat tactgaagtg ggttcaaacc tggcctttct ctcttacct taaccactat	132900
actgttttgt agtagaggag aggagtgaat aatatgagaa gtagaggata atgccagggt	132960
tctggcttat agatacttag cttatagacc gagtttctgg taaatagcac agtttggtta	133020
ataccaaagg aaaacaagggt ttgcagaagc agcaatttta gctttttggg ggcatatatt	133080
gactttaaga tgcctgtggg actttcagggt ttagaaatcc agtagcagtt ggatataagg	133140
accttgagta gagatacaga tttaggagta attagcatat ttatgtcagt taaagccatg	133200
gatgtaaatt gctcaaagag catatgtaaa ttgaaaaggg gagaaaatgt aaccctgata	133260
aacattaaca ttggagggtgc aggcagagac tctctgtctc ctttatgggc tggctcttcc	133320
taagtctagc cccagataac taagaacaag tgttgcagaa gccaaaggaa gaaaaggggt	133380
ttcaagaata ccaaagtagt tgggtgtcagt tgccattacg attcaaatga gataaagact	133440
gaaaggacta tcaatttttg caattgaaat gtcctcttta cttcattgag agctgtttta	133500
gagggccagt aagaggagaa ggcagcagggt gaggaagtag gattaagtgt taattttgag	133560
aagcttggct gtgaaggaat gacaaaagag gatagcttga ttcagggttg aggacaatt	133620
ttttttgggt tttcgggttt tgtttttgtt ttgttttgtt ttttgagatg gagtcttgct	133680
ctgtcaccga ggctggagtg cagtgggtgtg atcgtgtctc actgcagcct ccacctccc	133740
ggttcaagca attctcctgc ctcagcctct cgagtagctg cgattacagg ctcccgccat	133800
catgcccagc taatttttgt attttttagta gggttttgcc atgttggcca agctggtcct	133860
gaactcctga cctcaagtga tccgcccacc tccgcctccc agagtgttg gattacaggc	133920

# ES 2 905 208 T3

gtgagccact	gcacccagcc	aagggacaat	tgtttttaat	gtaagagaca	ttagtatatatt	133980
tgtaactgga	gaggaagaag	gcagtgaaga	gaaattgaag	ataacaagag	aggaaatgat	134040
tgatgtagta	aaattccttg	agcttgga	ttatgtctct	cagagactgt	gaagaattaa	134100
agatggacat	agccagctct	gtaactcttt	acagactgtg	tgatgttggg	caaattat	134160
aatcctgggg	ctagtagtgt	ttgccttcca	tagtggtttg	aattgcttat	tatgcctggt	134220
acataataag	aattcagaaa	ttatagctaa	tattaatatg	caaatagtta	tagatatag	134280
agcagaaaag	ttgtttgatg	gcttttggtt	tctctattat	gatgaagga	agggatgtaa	134340
gtaagagaag	gaactacaaa	agagtgggaa	aaaagttgaa	atatccagtt	ttcaaagct	134400
agaagaacct	ttgtaacct	gaatgagtag	aaaagattgt	caaggagctt	taagaacaca	134460
ttcggaaatt	aaaaatctaa	gtttatgttg	ttactagcag	taacttgtaa	gagtggagaa	134520
agcaaaattt	ggttaatcca	tagttgtgga	gagtttcaga	gctgatgcaa	cagaaaagaa	134580
agggatatgg	cctttgtctt	gtagttcctt	ccacctgaaa	gactctttgc	tttctacat	134640
gcctatctct	gaaaccccaa	ctcagagtaa	ttccttgact	gctttatcag	tgaccaagtc	134700
ctatagttat	catacacagc	actaaaaatc	ttatcggctg	ggtgcagtg	ctcacacctg	134760
taatcccagc	actttgggag	gccaaggcag	gcggatcgcc	tgaggtcagg	agttcaagac	134820
cagcctggcc	aacatgatga	aaccccatct	ctacaaaaaa	taaaaaatta	gccgggcatg	134880
gtggcaggcg	cctgtaatcc	tagctactcg	ggaggccgag	gcaggagaat	cgctggaacc	134940
caggaggcga	agggtgcagt	gagctaagat	cgtgccattg	cactccagcc	tgggtgacaa	135000
gagcaagact	tcctctcaaa	atcttatcac	ctgtatcact	tagttggcaa	tcaattgagc	135060
agcaaaactt	ggcatctctt	ttattatatt	cttatgcaat	tattcttaaa	ttatttgatt	135120
ttcacttact	tccaatgtgt	gcatcttact	tcccatgaga	ttgtaagctc	tcaagaatgg	135180
aaagttaatg	acatcactag	gatttttata	tttgtagta	gccatataac	tcctgtcacc	135240
ttcttttcag	gtacgtat	gatttttctg	tagaaaatgt	tgaagacttt	atatgataca	135300
ttaaacatga	tagaaataca	tctttaaaga	atttactttg	ttttagcctg	taaacaaaaa	135360
gttgtctatt	tgagagact	attcagagat	atttggggcc	attcaatccc	tcataattaa	135420
gttaaactaa	ataaacagac	taatgcaagt	tctacccatc	aaggcccaaa	ttgcattacc	135480
agtagcgact	gtccccacta	ccatcggtgt	tataaagagc	taaatatata	tatagttttt	135540
tttttggttt	ttttctgtga	tggagtctca	ctctgtcacc	caggctggag	tgagtggtg	135600
caatctcagc	tactgcaac	ctccgcctca	caggttcaag	caattctcct	gcctcagcct	135660
cctgagtatc	taggattaca	gtcgcgtgcc	accatgcctg	tctaattttt	gtatttttag	135720
tagagatggg	gtttcaccat	gttgaccagg	ctggtctcaa	actcctaacc	tcgtgatcca	135780
ccagcctcag	cctcccaaag	tgctggtatt	acaggcttga	gccaccgcac	ccggcgcata	135840

aagagctata	ttttaataat	aaagacaaat	tttagtggcc	ggttgcggcg	gcttatgcat	135900
gtaatcccag	cactttggga	ggctgaggtg	gacggatcac	ctgaggtcag	gagttcaaga	135960
ccagcctggc	caacatggtg	aaaccccgtc	tctactaaaa	atacaaaaat	tagccaggca	136020
tggtggtgcg	tgcttgtagt	cccaggtatt	caggaggctg	aggcaggagg	atcacttgaa	136080
cccaagaggc	agaggttgca	ataagccaag	atcacgccac	tgactccag	cctgggcgac	136140
agagcaactg	agtctcaaaa	aaaaggacaa	attttaacaa	aacctttcta	tgagccactt	136200
tgtttctttc	ctcttctagt	gtgcccttat	ccatccatat	ttttatgatt	gtaaccagtg	136260
tacttttaat	tttatatatt	taaattatac	tataaacatg	tttcatgatt	caagcttcat	136320
aattatattg	gtagctgcat	aatacttcat	taaattgata	caccataatt	ttcttaacca	136380
aaatatgtca	aaatgcctat	aatagagaaa	taattattta	taacttttta	gtatgatgga	136440
taatgttgca	ctaaacatct	ttgtgcatac	cactttttct	tctgaattat	ttccttaaga	136500
aaagttccca	gaagtagaat	tacagaatca	aaggatatga	acatttttat	ctctcttaat	136560
gtgcaccagt	ataatttttt	ttaaggattg	atgaagccat	tttttaaaaa	tttatattatt	136620
tccaaagttc	aggggtacat	gtgcaggatg	tgccagggtg	ttacgtaggt	caacatgtgc	136680
cacagcgggt	tgccacacag	attatcccat	tacctcggtg	tgaagcacag	catccattag	136740
ttattctttc	tggtgctctt	cctcctttta	ccatccaccc	tccaacaggc	cccagtatgt	136800
gttggtttccc	ccatgtgtcc	acttgttctt	atcattcagc	tcccacttat	aagtgaagaa	136860
acacagtatt	tggttttctg	ctcctgcatt	agattgttga	ggataatgga	agccattggt	136920
tttgaatggc	ctgaaatgga	catcaacatt	tgattaggac	taataattgt	ttcattatag	136980
gtttacattg	gcaagtgctt	caaaatttag	attgtattat	gttcactaga	taattccaaa	137040
ttgttttgtg	taatagtatt	aagatgtatt	gttttaatta	ataaaataat	tcttttaacg	137100
ttagtggaag	attcagtgtt	atcgctactc	tctgattata	tgcttgcttg	gaataaatat	137160
acattactat	ttattttagt	gacttgatta	gagaccaagg	atttcgtggt	gatggaggta	137220
agtagtgatt	tcagggtttt	ttaaaaactc	aaggaaactg	caattgcttt	gctgcttatt	137280
tcctttatac	ttgcctcttt	caagtaacag	acacagagaa	aaatgtgtag	agaaacccaa	137340
aatttttttg	tttttctgta	gtgtttgtca	tttacctcta	ataaaatgtt	aactagttta	137400
taacatgagt	agaaaagatg	actggacata	aaaggaagtc	tttttttttt	tttttttttt	137460
ttttgagacg	gagtctcgct	ctgtcgccca	ggttgaggatg	cagtggcgcg	atctcggtc	137520
actgcaagct	ccgcctcccg	ggttcacgcc	attctcctgc	ctcagcctcc	cgagtagctg	137580
ggactacagg	cgcctgctac	cacgcccggc	taattttttg	tatttttagt	agagacgggg	137640
tttcacogtg	ttagccagga	tggtctcgat	ctcctgacct	cgtgatccgc	ccgcctcggc	137700



ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgtgag	ccaccgcgcc	cggccaaaag	gaagtcttaa	137760
aatgtattat	ctacagtttt	aaaatttctt	ccaggatcag	acaagatcgg	acacgttcag	137820
gatggtatgg	ccgtagacta	cagttttaaa	atatcttacc	aaggaaagat	ccttaatttt	137880
tatacccgct	ttattaattt	ctaaccatct	tgaaagctat	tgttgataaa	tttcctttgt	137940
ggggctccac	tgatacttaa	agattgacct	tagaatcaga	taaaacttaa	ctttgctaaa	138000
tcattctgaa	gagggggttt	gtcagacatt	atcaaccact	tccttcaact	ttctggaagt	138060
gttttaaagt	tacattttat	agaacagacc	cataatggca	aagcccattt	gtcctcttct	138120
taggtcagta	aatacacaaa	tgagaaactg	aattgagatt	tccaactgaa	ttttcatcta	138180
gtattcactc	tagcacataa	gacaacattg	cttaagaaaa	tactttttgt	aagcattacc	138240
ctatataatg	ttttataaga	ggtgatattt	gagactgtct	tgaagtgttc	ttccaggagg	138300
tcctttacac	ttaccttccc	tgttgtcttc	tgccctagtaa	ggaagacctg	taataactgc	138360
ttatcatgct	tagagttgac	ctcttcactg	tgaccttctt	tatcttcaa	atatctaagc	138420
ccagactcaa	caatatTTtT	cattgagtaa	acattgttat	aaaccttctt	ttgttatgtt	138480
tctgtatacc	catgaagcaa	ccaaaataat	aataagcctg	cattctatac	tctggacttg	138540
gtattgatgt	tagcacatag	ttacacaagc	tttttttttc	ctgtttgtta	tttcatgaac	138600
ctgccaatTA	atgttgctgc	cagtttgact	ttcgtatgtc	ttaatagctg	tggcttttga	138660
taattttgcc	taatacatcc	agcattttaa	tgttgccatc	atgttagcat	cacaaaatta	138720
acttagtcat	aaacacagcc	tgcttagtac	ctaaaagcaa	gtggcatttc	ttgtcctttt	138780
catgagtcac	tttttaaaaa	atcattggga	ttttatgaaa	ataagcagat	ttttgggtcca	138840
gaattatttt	atgaaacagg	cttcaattca	tcttgtttat	tccccatgac	ttctttcatt	138900
tcttctgtgt	gtctgtcttc	ctgtgtttgc	ctgcccctct	ctttctcttc	taacagcccc	138960
tttgaaccag	ctgatgcgct	gtcttcggaa	ataccaatcc	cggactccca	gtcccctcct	139020
acattctgtc	cccagtgaAA	tagtgtttga	ttttgagcct	ggcccagtggt	tcagaggtag	139080
ttgggctctt	ctttcttggt	ttcaccctaa	gcaaactaaa	tataaaacta	cagatgctgt	139140
ttgtgcctca	ccctcacagc	gtgtgtttgt	aagtgtgaaa	gttttcagta	ctaaatttct	139200
gtttggcctg	gctggaatgc	tttgaatgta	cgtctcacac	gtactcaactg	ccacaagctt	139260
tctgtatgct	gtctgtcata	aattttttaa	agcaagaaaa	tcctgacctg	agatttccat	139320
cttggttttt	cgttatttta	ttacttcttg	gtcttgataa	tttcttaaac	ttagtgggtg	139380
ggaataaata	aggtgggtgg	ggaagagctt	actggattcc	tttgatttta	atgcatttaa	139440
gtgattattc	ttgatgactt	aatatttggt	aattttgtgg	tttttaagaa	aattaaagtg	139500
tcaatggaaa	cttctattat	gagattttat	taggcctttt	gccttttttc	agattctgta	139560
atactagcag	tgttttttgg	gtttttcttt	cccccaatat	gggatgtgta	tatttttgtc	139620

aaaggtaggg agctgttaaa aaagacaaaa aaaagattta taacatattt tagatatttc	139680
agtgtacttc agaaatttga gaatttatcc ttttaattat gtcctaatag aagaaaagttt	139740
acagtataat ttcattctcc catttcatct tgccatgttt tatttagtag ttaaaactgat	139800
ttgtaaaaaac ttaagtcggg ccaggcgagg tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg	139860
gaggccgagg tggatggatc acctgaggtc aggagtttga gaccagcctg gtcaatgtgg	139920
tgaaaccccg tctctacaaa aatacaaaaa aaattagcta ggcatgatgg cggatgcctg	139980
taatcccagc tacttgggag gctgaggctg gagaatcgct tgaaccagcagg aggcggaggt	140040
tgcagtgagc cgagatcaca ccattgtact ccagcctggg tgacagagca agactccatc	140100
tcaaaaaaaaa aaaagtaaaa attgggacag atgtctttct ctaaataattt ttaaagattt	140160
atatttactg actcttgcta gttagtatct gttatatatt ctgaatgtag taatggtgct	140220
ttagattttt gctctctcag ccctgctgtt tctcagaaaa tccatagaat gggatggaag	140280
tcatacagta gtgagtaata caactaaatt aagtataca ataaaactac ttagtagatc	140340
ataaccgtga agcctggtca agcagtcgag gctttataat gttgaaaatt atcaatggaa	140400
ggtagaaaaat ggattgtgct ctacttaata gacattgtgg ataccatttt attttagaaa	140460
attgcatatg agataatgaa aattctacat ggtgatataa tatgatgtaa taatggtaaa	140520
cattttctac agattaaaca tttaaatgtg gttattggta tccttgttat ctgaaagata	140580
gtggctcttt ttttccttaa gagtagcagt cattttttta aaagaatcta ttttcttgag	140640
gtcattttgt tgttctgtat atagaactat tgcctggaca tctgagttct actcagctgt	140700
attcaggccc cagtaagatt cactgccctg aactcttctg aaccagggtgc tactgtacct	140760
taactcagga tgtttgccat gagaaaggta tgcaaccctg ccaacagaga tcacttccaa	140820
agagtatact cctcaggctc acttgacctc tagaatattt gtatttatag taacttggct	140880
gagaggccat agcgcttact taacaaagct ctacttaca aaggcagaga tttttcagaa	140940
agtcttgaga aatatgcccg gctttattta cattaacttt gttttgtagg taacaaataa	141000
tctttgttta ataataag cctccaggaa ccaatgatac tgaccaatat ctcttaaata	141060
gtagagcatg tagtttagga ttatatttga gtttagtgat taatatgaat aagtcagata	141120
ttttcaacat tatggccatt attagaaaat gtttccatct ggggatttcc ttttttttaa	141180
tattgattgg ctgttgaggt aatattaaat aattaattaa aaatgtattt gttatatagg	141240
cttttacatt tattttgctt tttgattttt ttcacaaag aaacagaaac ttgggagtat	141300
tttttagtatt tctgtcttgt ttttagagaga ttgtttttct cctagatttt gcaccagtaa	141360
ataaagtatg tgtctatgtc tatcatcaga tatcttaaag gtcattaaat tggccagaaa	141420
actaaaagaa attatagttg taatcaccaa atgaggcccc tttttggccc atcctttcca	141480

# ES 2 905 208 T3

aaaggtctat atttaaacad gcactacatt ttaaaattaa gtctaaatat cccccaacct	141540
tctacccttg ataaattaac atacttgctc ctcttaatg tatacatttt tcttttcact	141600
aatttaggat caaccacag tttgtctgct acccccctg cctcattacc tggctcacta	141660
actaacgtga aagccttaca gaaatctcca ggacctcagc gagaaaggaa gtcattctca	141720
tcctcagaag acaggaatcg aatggtaaga gtatatgata tctttttttc tctgaattct	141780
ttcttcttag aagtcacagc caaatgtaat attatccttt agatatatta tgtccatatg	141840
tgacacagaa ttcccataat taaataaatt taagaactga tagttttttg cttaaagcat	141900
atttctacgg cactgctttt tgctgtcatc tataatataa tttagtataa ggcagttttg	141960
gaagagtaac agtattctgt tctaaagtaa ggaaaaagag agaaagctaa tattagaagg	142020
cacgaaaagg ctggtccaga attcagatat ttcagatct tactgaagga cattcttccc	142080
tatttaaaaa atcaactttc ttctgcaaaa tgaatccacc atggcacatg tatacgtatg	142140
taacaaacct gcacattctg cacatgtatc ccagaactta aagtaaaatt taaaaataaa	142200
aaacgaatac tgtttagccg tagtattgct actaattggt gaataagagg atcttttacc	142260
ctaccaaagt aattttatat gttgattttt tttttttttt tggaaagacc gaattagata	142320
agatacatga agaaatttag cactgattga aaaagactac ctagatgaat tgtcagtagt	142380
taccacaggt taacttaaaa ttttttgtga tttagagcca aaactattca caaatatagc	142440
agcacttatc ttgctcctta aagtcttcca gatgataaaa acattttact tatttcagta	142500
atatacattc ctgctcatac ccataaata atttatattt ttttaataat tgtttccatc	142560
ctaaccatcc ttctgagcaa agtatcacia ggacagaaaa ccaaacacca catgttctca	142620
ctcataggtg ggaattgaac agtgagaaca cttggacaca gggcagggaa catcacacac	142680
tgggacctgt catggggtag ggggagggga gagggacagc attaagagaa atacctaag	142740
taaatgacaa gttaatgggt gcagcacacc aacatggcac atgtatacat aagtaacaaa	142800
cctgcaagtt gtgcacatgt accctagaac ttaaagtata ataaaataaa aaataaaaaat	142860
aaattttttc catcctaata ttgacttcag tcttaaattt aagttttgta ttttaagagt	142920
catactttta actactattc ttccagagaa ttttcttaa ggggatctct tcctgtatcc	142980
ctctcaggca taaggtaatg tacttagggg gaaacataag gttttctttt tctgtttggc	143040
ttgacttgac ttttttactg tttttatcaa gaaaacactt ggtagacggg actcgagtga	143100
tgattgggag attcctgatg ggcagattac agtgggacaa agaattggat ctggatcatt	143160
tggaacagtc tacaagggaag agtggcatgg taagtatgta atgtggtgac attgtgacaa	143220
gtcataatag gatattgtta acaactttta ttttgtaaaa aatatcatca aaggaaatat	143280
tcactgttcg catcaataaa ctattttgat tagtttcagg actcctccaa aagtttctaa	143340
caaaaattat gggaaataaaa aactgttcac agcagtcggg actcctacca ttttattaca	143400

gtaataat	ttaaagggga	attcctccag	gttaactagt	cctcaaaaagg	at	143460
cttttagagt	ctttcagctg	ataat	ttgtattata	agtcacaagt	aaacatatta	143520
aaaatgtact	taatggctgg	gcgcagtg	ttatgcctgt	aatcccagca	ctttggaag	143580
ctgaggctgg	ctgatcacga	ggtcaggaga	tcaagaccat	actggccaac	atggtgaaac	143640
cccattctcta	ctaaaaatac	aaaaattagc	tggtgtgga	agcacgtgcc	tgtagtcca	143700
gctacttggg	aggctgaggc	aggagaatca	ctggaacca	ggaggcggag	gttgcaagtga	143760
gctgagatta	cgccactgca	ctccaccctg	gtgacagtga	gactccgtct	caaaaaaaa	143820
aaattaacaa	agaaatataa	gtggccagta	aacatataca	aatgttcag	ccttactagt	143880
tatcaaagaa	ttgcaaattc	aaaaaataga	catcattatt	tgcctcttag	ttggacaaaa	143940
tctttttaa	ttggattata	ttaagagtag	tggtgtatt	ttcatcaaag	gtttaatatc	144000
aatgaaaagt	gaaagtgaac	atgtatccaa	ctaatagaga	attggataaa	tttataccat	144060
catatgtgat	tatataggag	ttaaaatggc	atggtagagg	tacatttatt	gatgtagaaa	144120
ggtgtctttg	gtatatgaaa	tttttcaaag	cagtatgtgt	aagataccat	attatggagc	144180
tcatagaaat	atataacata	at	tgacagtatt	ttaggccagg	cacagtggct	144240
cacgcctgta	atcccagcac	tttgggaggc	cgaggcaggt	ggatcaccca	aggtcaggag	144300
ttcgagacca	gcttggccaa	catagtga	cctcatctct	actaaaaata	caaaaaatta	144360
gccaggcttg	gtggtggg	cctgtaatct	cagctactca	ggaggctgag	gcaggagaat	144420
tgcttgaacc	taggaggtgg	aggttgca	gagccgagat	cccgccattg	cactccaacc	144480
tggtataacag	cgagactgtc	ttaaaaaaaa	aaaaaaaaa	gactgtgttt	tagtttttat	144540
ctccttaatc	tatcttttca	caggtgttca	taaatattca	cactaaattc	atgtaaaagc	144600
ctaataacat	ataatgtcac	ttttgagtga	cataattaag	ggaat	tataccttca	144660
aaatgtcttt	aaacttttct	taagtgtctgt	acagtatttt	atgatacaaa	cagtagaata	144720
agcactgtat	tactttgata	attgaggaaa	atcaatgttg	atttaactta	ttaaaatata	144780
catacagggt	gagtatcttt	at	ttttgtttgt	tttgtttgt	tttgagacaa	144840
ggtctcgctc	tgtcgcccag	gctggagtgc	agtggcaca	tctcaactca	ctacaacctc	144900
tgcctcccag	attcaagcag	ttctcctacc	tcagcctcct	gagtagctag	gattataggc	144960
gcgtaccacc	acctctggct	aat	ttttgagtag	agacgagttt	tgccatgttg	145020
gccaggctgt	tctcaaaactc	ctgacctcag	gtgagccacc	caccttggcc	ttccaaagt	145080
ctgggattac	aggtgtgagg	cagcacacct	ggccagggtg	ggtatcttta	atccaaaatc	145140
ccaaacccga	aatgctccaa	aatccaaaac	tttctgagt	ctgacatgat	gctcaaagga	145200
aatgcttatt	ggaggatttc	atatgtttgg	attagggatg	ttaaactgg	aagtataatc	145260

# ES 2 905 208 T3

aaaatattcc	aaaatcagaa	aaaatttgaa	atttgagaca	cttctgggcc	caggcatttt	145320
ggataagggg	tactcagcct	gtgtataaaa	gtgcacataa	attagccagg	catggtggca	145380
tgtgcctgta	ctcccagcta	ttgaggaggg	tgagggtgga	gaatggcttg	agcccaggag	145440
ttcaaggctg	cagttagcca	tgatcacacc	actgcactcc	atccagccta	ggtgacagag	145500
caagactctg	tctctaaaaa	aattaaataa	acagaacatt	actagcactc	tagaaacacc	145560
ctcccatgtc	ctcttctagc	caatcacctc	tctcccaagg	gtaaccacca	ctgtgattac	145620
aacaggaagt	gcatagtgtg	tactcttttg	tgtcggccct	tttcaactca	cattgtttat	145680
aagattcatc	tatattgttg	tgtgaagttg	gaggtcattc	attctcttta	cagtatttca	145740
ttgtgtgact	ataacatgat	ttcttctttc	atctgttgca	attggatcgt	ttccagtttg	145800
gggctttgat	tgatgctggg	gctgtaaaca	tttttagtgt	atgtcttttg	gtgaacatgt	145860
aaccattgat	gggtatatat	acctaggaca	gaattgtgag	accacagggg	atgcatatgt	145920
ccagttttag	taatgctgcc	aacaatgtta	caaagtagtt	gtaccaatth	aaacacctac	145980
tggcagtgtt	gacgttacag	ctgtttcaca	taaagtthtt	tttttttgat	gattttaata	146040
aaatatcatt	ttcttttttt	attattatta	tacttttaag	ttttagggtg	catgtgcaaa	146100
gtgtgcagg	tagttacata	tatatacatg	tgccatgctg	gtgtgctgca	cccattaact	146160
cacatgaagt	ttttttttaa	tttttagtgac	agtttttagtc	attttcctaa	ttgaaagtat	146220
cataagtaat	ccataaattt	gaaaaaaatg	ttaactactc	tgataaaaaa	gttttatagt	146280
ttcctacttt	taagcaaaat	tccatagggc	ctggtaattg	tagtttcaac	attacttgca	146340
gtttcagtta	gtaaataaat	attaagccta	gtaagtataa	tttaatatgt	tcaaataaatt	146400
tggaaaatac	catgggtact	taattgattt	taccaaattt	ccatggaaca	aacaagggtg	146460
gctatthttt	ggattgatat	tttgaaatac	tagtacagga	atatcattgt	tagttgaatt	146520
tttagcctta	gaaaacaaat	ggagtthtaga	tagctaaagt	ataatttatt	tgtgatttaa	146580
taatggatat	gagtttaggg	tatgataaatt	agtgaaca	cccaagaatg	ttttatactt	146640
ttaaatttta	aaaattgaaa	tgacacttg	agtaacaatt	gcctthtagg	tgatgtggca	146700
gtgaaaatgt	tgaatgtgac	agcacctaca	cctcagcagt	tacaagcctt	caaaaatgaa	146760
gtaggagtac	tcagggtgag	ttgtgtgaat	tactctthtc	cagagaaaga	agttatthtt	146820
attagctcct	ggttcccagt	ggtagcaact	attagcttht	cagattthact	caaaatgaat	146880
aaatttgtag	aaacagagta	tgtctgagta	tattthtgtc	tttaaccaca	ttctthtaag	146940
tagtatgcaa	tgthtatatg	tatggctgat	agaatactta	gtcctagact	gaattaatgg	147000
aagtatagta	ttctgataat	ataaagtaat	agttctactt	atgaaaagaa	tactctccag	147060
thttaagctt	atcagaatac	atttagaggt	ggtatttagt	cctgggctct	ggaattthtag	147120
aaacattgac	aaactaggat	atgcctagt	aggaccacct	aaataggga	gattctagag	147180

gtgtaacggg	ggaaaataat	caacagaact	gaggatattt	agttcacaga	aggctgttat	147240		
gttcaagaga	gtgcacagtt	attccagagt	gcggaaaaaa	aagttattcc	agagagcaga	147300		
ccagggaagc	aagccagagg	tgaaagttgt	aagaaaatga	ttttgtctca	acacttggaa	147360		
actttataat	accagaacca	cttaaataaa	gatatgagag	tcagctacaa	ctgagtgatg	147420		
aacttcccat	agttgaaggt	atttaagcaa	cctctagttg	cctgtcagat	atatttaaaa	147480		
agatatctct	gcataaagta	ggaggttaga	cttggcaatt	gccagtctct	tctaaatgta	147540		
tccttttggt	gcctttttta	aaaaaaaaaa	agctttttct	gacaacattt	taccgacaga	147600		
ctactttggt	tctcttttgt	aagaattgct	aaagtttgct	gacatttaat	gtttactgtc	147660		
acatttcttt	gtacaggaaa	acacgacatg	tgaatatcct	actcttcattg	ggctattcca	147720		
caaagccaca	actggctatt	gttaccaggt	ggtgtgaggg	ctccagcttg	tatcaccatc	147780		
tccatatcat	tgagaccaa	tttgagatga	tcaaacttat	agatattgca	cgacagactg	147840		
cacagggcat	ggagtaagtt	ccattcggtta	aatgtcttgt	aaattatttt	tgaagaccat	147900		
tgaggatggt	ttaaagggtt	tggtgcttat	tcttttggt	tgcattttaa	attactgtcc	147960		
aggaacataa	ggatgctaac	taatggctgg	taaataatat	gataactaaa	aataaatgtc	148020		
tctgtctagt	gcagccttca	gaacatatat	caagtatttg	ataataaata	catgactgca	148080		
aacttaggct	tagcactcag	tgattgagct	aagcaagaga	ggttcagaag	atagaaacag	148140		
caaaaacctg	ctaaaaagtt	gttagcagtt	gtgcaagtaa	acagaatggt	tgtagtttac	148200		
tttttcaa	at	cagtttctct	gagtgcccgt	at	tttttggt	gcaaaatggt	cagttaataa	148260
agttaaagt	g	aaaaatctgc	attctgaccc	tttttgagga	tttcagagt	g	agttcctatc	148320
tggtgaattt	tgctatgcaa	tttaaggagt	tattttataa	agtttaccat	aagctaatat			148380
ggggaactga	ctttgaagga	taaattttta	at	ttttgcaac	tcttaagtgc	aaatgaatag		148440
gtaaaattaa	aggtaaaatt	aaacaaattt	tgaaagcact	taggtgaaaa	ttataaactc			148500
agtaaaatat	gaatttgaaa	gctctgtgag	aagtttaaaa	atagatatga	tctgaatttt			148560
gttttttaca	aattgctttc	acttacatag	attattatgt	catttaattct	ttataatggt			148620
atgaaggaga	tcttttttct	ttttacagat	aaggaaattg	aggcttttaa	gttccttgct			148680
taagggcaca	catttaataa	gtggcaccaa	aggtgtttta	ctcaggattt	ctgactccca			148740
atccagtatt	ctttcccat	aaccactatg	ctacttttac	attacaaaat	tagaataaaa			148800
gagtaaaagg	gtatatatgt	actaacacct	acaactctaa	ctgagtattg	ctcctagcaa			148860
gtaagtatag	agccaagact	ctaaaccaga	tctggctctt	agatcttcca	actataccac			148920
cttctctttc	tcaaaactag	gcaatatatc	tataatttag	attgtttaca	agcctatatt			148980
cggccaaaat	acttattaca	gcaaattatt	accttattca	gtaacacccc	cacttaccac			149040

tagacttgaa	acaatctcaa	cgtttcagat	aagttagaat	ctctgaatct	gttcgaatct	149100
aaaggctttt	aaagaattaa	aatcttggcc	aggcacagt	gctcacactt	gtaatcccag	149160
aactatggga	ggccgaggca	ggcggatcac	ctgaggtcgg	gagttcaaga	ctagcctgac	149220
caacatggag	aaaccccgtc	tctactaaaa	atacaaatg	agccaggcac	aagcctgtaa	149280
tcccagctac	ttgggaggct	aaggcagaag	aatcacttga	acccgggagg	cagaggttgc	149340
agtggggcaa	gatcacacca	ttgcactcca	gcctgggcaa	caagagcaaa	attccgtctc	149400
aaaaaaaaaa	aaaaagaatt	aaaatcttgt	gaagagtaaa	ccatggcaaa	gattgtgaac	149460
attcagtgag	aaacaaaggc	ttattctctt	cccacaccac	tggctctctt	gcaatttctt	149520
cagcaggcca	agcgtgttcc	ttcttttagga	cctttatggt	tgttatattc	tctttaggat	149580
acacatgcc	caaatacct	tgtgtctcgg	ttcatatgtc	ccctttta	agaaatcctt	149640
gctcacctta	tataactaac	atgtccccac	gtcactctgt	cactctctat	acccataggc	149700
ttgattttct	ttataacgca	tagctccatc	tgacttggtt	cttgtctttt	atccccacta	149760
gaatgcaggc	tgtatgagag	caggggcttt	ttttcattat	tttatgccta	atgcctagaa	149820
tgggacctgg	catactcagt	acataactgt	taaatgaaaa	tgattacaca	caactgcata	149880
ttattgatag	atttaccttt	cagaagaaag	agatgccaaa	tccttctcac	atcacagctg	149940
agaaatgtgg	ctgggcatgt	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	aaggccaagg	150000
tgggaggatt	gcttgagcct	aagagttcaa	gaccagccag	gaaacatagg	gagaccctcg	150060
tctctgtaaa	aaataaaaaa	tttagcaagg	tgtggtggca	cttgcctgta	gtcctagcta	150120
ctcactaggc	tgagttggga	ggatcaactg	agcccaggag	tgtgaggatg	caaggagtcg	150180
tgatttgtgc	actgcatcca	gcctgggtaa	cagagcgaga	ccctgtccca	aaacaaacag	150240
gctgggtgta	gtggctcatg	cctgtaaacc	caacacttta	ggaggccgag	gtgggtggat	150300
taagacaaga	agtaacagta	aagaagaaca	ttatcaaatt	ggaatagtgc	tgcagtctga	150360
agaacagtca	gtgaagaggt	gatataat	caaaatatca	ctttacagtt	tgggattatc	150420
agtgtaaact	ttagtcatct	actctgaaac	actttggttg	tgtttttaaa	tagatcttac	150480
catttaacat	gatgcaatga	gtgtacgata	gtatgaacat	agatcattcc	attcagttta	150540
tcctagattt	tagtaactga	aaaagtatta	attccaagtt	ttaagccctc	cagcagagta	150600
tacttttttag	taccagttta	aaattaacca	aggaggatat	agtttctttt	ctctttttgt	150660
tttgtcttgt	aagatcataa	catacaactg	gttaaagtga	ccgacacatc	ttcagtttct	150720
gaaggatttg	gcaggttgaa	actcctctta	ttaacagggc	tatgagtttc	agattaaggt	150780
gacagatttt	tgctccttcc	tggaaactcca	ctaaaactgt	aataaaggaa	ttttttttaa	150840
agcatggaca	cataaggatg	gggataacag	agaggaatga	gacaatatca	gcaacatttt	150900
gaaagctgga	gagcaggtgg	aaaagtgatc	atagacttag	accccaaaaag	gctaaatgat	150960

cagtcagcag	tggggaaatg	aaagccaacc	tggtttatac	cgtagaatcc	tcaattctca	151020
ggaattggca	atatcagcta	tctcagggga	tgaaaggggt	aaaatgaaag	gcctgtttga	151080
aaagctgtta	tttctctaaa	tctgttctct	tactcaccag	gtaactgctc	catccctatc	151140
ctagcagtag	actggaagtt	tcttctctag	agaggggaaa	ataaatatct	ctggactggg	151200
agacccta	ctatgtctag	gacatgtata	tctttcccaa	aacatgggga	tttgatgact	151260
gtgtgcttac	taaatgatga	agggagattt	ccccagccct	ctctttttat	ttgattcctg	151320
acatgctagc	agccaaaccc	tactcttccg	aaatgcagaa	gattcgaaga	gtcttgggtg	151380
aattttacca	gctcaagagg	aaagacccaa	agaaagtgc	atcagggatt	ccacctagat	151440
tactgtatag	ttcaaaaata	gcaagcccat	ctgtatgctt	aaagcctcca	ggcagcttgt	151500
aagtccctca	cttagtctaa	gtaagagtat	cgctggataa	ctagatattg	gtggggaagt	151560
cttatgcaaa	taagagagac	tgtaaaacac	atagagaaaa	ataggcattg	ggagaaacac	151620
atacaatgca	agattatctc	tcccctgcct	cacccacact	ccaaaaaacc	tatcagtttt	151680
ctcagagggga	gaaaagataa	ctttatgtcc	actaaacagg	aacagagggt	ttctaaggaa	151740
cattcatgta	acagcagcaa	caaaatgcta	aaatgttgat	atttacagta	cactggaaat	151800
tatgtccttt	gcaattattt	aaatgtaact	tttaaagtgt	aattttaaag	gagttaacgt	151860
agtttctcag	aattctttta	aggggtgttc	agcaaaaaaa	gtttttaaag	tattatgtta	151920
aacactatat	ggtttaatat	taaattccta	tattatgcaa	cataattcgg	aagggacact	151980
tagataaatt	ttttacaaac	caagttacat	aaaatatgta	taattaattg	gaacacataa	152040
ccagattgca	tcagtgaagc	ttgaagtggg	tattcctgtt	ttcttctcta	gtgtcaatga	152100
ctaaagcaca	ctattttcac	tacttttttt	aaattttgag	acagagtctc	actcctctgt	152160
caccagggct	ggacaggctg	gagcgcagcg	acactctctc	agctcgctgc	aacctctgcc	152220
tcaagtgatc	ctcccacctc	agtctcccta	gtagctggga	ctacaagggc	gcaccatcac	152280
acctggctca	tgtttttgta	ttttttgtag	agacagagtt	tcgccatgtc	acctaggctg	152340
gtctcaaact	cctgggctca	agcgagccac	tgctccgcc	tcccacagtg	ctgggactac	152400
agatgtaagc	caccaggccc	ggcctatttt	cagtacattt	gattgaactt	tgttgttgtt	152460
gttggtgttg	ttgtgtgtgt	tggtgtgtgt	gtagttaaag	aatctgtttt	aatcaggctg	152520
acagatgtta	gaacaaacag	gatggctcta	ggggctcatga	actggttctt	caaataccta	152580
ctgttgctgc	tgattttgta	acagatttta	acatatcttt	tgacttctgg	tactcatttt	152640
cagcctcatg	tttggttctc	tgttttaatt	tccccctatc	tattcccatg	gatcaaagtg	152700
cacagatgga	attccttaca	tacctaat	ttcctcccta	tttccaatac	tgttcatctt	152760
gaatgccaac	catagtttca	tcttgagggc	tttgttttgg	aattatctcc	agaagctatt	152820



cccagttaga	agcctgcttg	gataattaat	attgcttctt	agctccctcc	agctctcttt	152880
ccttctgtcc	cctggctcta	ccctgagcac	aatgataat	tctctgtgac	catcacagcc	152940
accatcttac	tgtgcctcct	ttcaactctt	catgtctata	tcctcttccc	tgaccagcat	153000
catctcacia	aggactgacc	aagccagata	tagtctatag	ctagacaata	aggctatagg	153060
gtattttaa	agcctcttaa	tatgtacttt	tgcaaagcct	ttatttcaga	atagcctgcc	153120
ctatgttgaa	agtgatcttt	tctgactgct	caccaaatt	cattctaaag	tctctggata	153180
taagcagaat	aggaacaaac	ggattcattt	tataaagtgc	taaggttgca	gttaactcat	153240
aagataaaac	ctttaataat	tagaaaagtt	agtctggaca	cggaggctca	cacctgtaat	153300
cccagcactt	tgtgaggcca	aggcaggagt	attgcccag	ccaaggagtt	caagaccagc	153360
ctgggcaacg	gcaaaacccc	gtctctacaa	aaaatacaaa	aattagctgg	atgtgatggt	153420
gtgcacctgt	gttctcacct	acttgggagg	ctgagggtgg	aggatcactt	gagcccagga	153480
agtcgaggct	gcagtgagcc	atgatcgtgc	cactacactc	cggcctggat	gacagagcaa	153540
gaccctgtct	caaaaataaa	taagaataat	tagaaaagtt	gaatcattag	gactttcaaa	153600
tgtgtcacct	ttattggatt	acagaatata	agcaaaaaat	ggataggtaa	catttttctt	153660
gtgtggttat	atcttccatt	tgtacctcag	tgaaaaacta	tttctgattc	ctagggtttac	153720
ttgaaaagga	gcagagctgt	tctaattggt	gataattata	aactcactct	gaggaatcag	153780
ggttggttaa	gtatgtttta	tcactctctt	ttttggtttt	tttttttttt	ttttgagatg	153840
gaatctcact	gtcaccacag	ctggagtaca	gtggcacgac	cttggctcac	tgaaacctcc	153900
gcctctcagg	ttcaagcgat	tctcctgcct	cagcctcctg	agtaactggg	attacaggca	153960
cccaccacca	cacctggcta	attttgtatt	tttagtaaac	gggttttcac	catgatggcc	154020
aggctggtct	tgaactcctg	acctcaagtg	atctgcccg	ctcggcctcc	caaagtgtctg	154080
ggattacagg	cgtgagtcac	tgcacctggc	ctgtttttat	atcttttcac	ctgccagtca	154140
ttgattcatc	ccaaggaccc	agatatctta	agaatactgt	tactaaagaa	attccaggaa	154200
tggtcagtag	attgtgcctt	tttttttttt	tttttttggc	aggccttata	atttcagtat	154260
aatatttatg	gtatgatatt	gaatttaact	ttatcaaaaa	attaaatcac	agaggcacat	154320
agaaaaagtt	acagcctatc	gatataattt	cagaagcatt	atattctcaa	aataagatga	154380
ttaaaaataa	tttgagagata	aatccttaca	atttactttg	ttttaaacaa	tgatgagcat	154440
gcctctttta	ctcataagtg	aaccagttg	aagatagaag	gactaattaa	agctgaaaaa	154500
atggtgaaca	tgtattagt	attgataata	attctaagt	gccgaagaat	atttaattat	154560
agtgaacata	atcttctggg	cggtaaaaa	aataatagg	tgctgataat	aataataatc	154620
agaaaatgca	aggtaaaaca	aaaaggtacc	actttccacc	cactggaatt	ggcaaaatgc	154680
ctgagttctg	ataagatcaa	atgttcata	gattagagga	attgcttcct	gggtcatttc	154740

# ES 2 905 208 T3

tgatgcaacc agccacotta acagcattct ggaagtagct gttaaaatag gaaaatgctt	154800
attctaacc caagaaacat tagcttttgt tccaagtcgt gtatacagaa agagatgtat	154860
tataggaaac aatataatag tgaaaaattg gtctggatgc agtggctcat gcctctaatac	154920
ccagcacttt ggaagactag ggtaatagga tcacttgagg ccgggagttt gagaccagcc	154980
tggatgacac tgtgcgaccc tgactctatg taaaacttaa aacattaagg acattttttt	155040
aaaaaaagaa aaacttattg aaaaattgga aacatgttca tcaggagaag acttgataaa	155100
taacatattg gcacttacat acagtagaat cgtatatagt agttaaaagt ggattatata	155160
tgtatcaaca taaagcttta aaatattaat gttaagttag aaaagcaagc tgcagcatga	155220
gaccacttaa aaatttttta gcagaacatt ttttacattt gggcttttaa aagtgggtgtg	155280
tatgtatata tgtaaaagta ctgaaataag gattagaaag caaagatcaa gtaacatagt	155340
gattatctcc aggaatcaag tacaaacttt gaaaaaagac tggaggtggc caagcacggt	155400
ggctcatgcc tgtaattcca gcaccttga aggccaaagg agtggtgatca cttgaggaca	155460
ggagtctgag actagcctgg ccaacatggg gaaacaccat atctactaaa aatacaaaaa	155520
atcagctggg catggtggcc ggtgcctgta atcccaatta cttgggaggc tgaggcaaca	155580
gaatcgcttg aaccacaggag acggagggtg cagttagcca agatggcacc actgcactcc	155640
agcctaggtg acagagcgag attctgtctc aaaaaaaaaa aagactggag gtgttttagt	155700
ccattttctt tactataaca gaatacctga ggctgggtaa tttgttgttt tctgcaaaaa	155760
gaaacttatt tctcatagtt ctagaggctg ggaagtccaa gggcattggt gctaacatct	155820
gctgggcttc tggtaggggc tttcctactg catggtaaca tggtaggaga gcagaagagg	155880
gagtgggcac acacaaaagg ggcagaacac aaggacagc ctactctat agcaaccccc	155940
tttcacagta actgtagaag tcactcctgg ccagggtgtg tggctcatgc ctgtactact	156000
agcatattgg caggctgagg agggaggatt gcttgagccc aggagtgtga gaccagcctg	156060
gacaacatag taagacctca tctctacaaa aaaatttttt ttaattagcc aagcatggta	156120
gcacactcct gtagccccag atactctgga ggctgaggca ggaggatcac ttgagcccag	156180
aagtttgagg ctacagttag gcatgattga gtccactgca ctccagcctg ggtgacaaag	156240
tgagaccctg actcaaagaa aaaaagaagt cagtgactcc tgctttcatg agggcattcc	156300
tcatgacca gacccaaatg cctcttaaag gtcccaccaa ctctcaacac cattacactg	156360
gggccaagcc tccacatgag ttttgtgggg acaagccata ttcaaactgt agcaggaggc	156420
aaatgtataa aagttttaat gggctctgatt atggtaagaa tatgagttag attatccttt	156480
gctactgcag ttttttttaa atttcaaaat catgttacga ggaaatatgt aatcattata	156540
ggaaattcag aaaatgtaaa cataaataaa aagcaccagt aatccaccat caagagataa	156600

ctgtcattaa	tattttgatg	tgtattgtgt	atcctttcag	aatgatgtgt	tttaatacta	156660
tacacaatgg	tttcttgctg	ttgtttttaa	tcatactggg	ttttcctttt	tactcttaaa	156720
tatctctact	ggtcaataaa	tatctgatac	cagctctgct	acatactggt	aactcactgt	156780
ctcccccttt	tctttatgcc	aactatgttc	tgtgggggtt	cttaaaatat	actgtaatgt	156840
atthagcaat	gatatgcact	tactatgtgt	cagacattct	gtgtacttta	tatacattac	156900
ctcatttact	cctcaacaac	cctgtgaggt	tgcagctttt	attatatcct	tgttttatgg	156960
atgaagaaac	ctggttatgg	aaggggcaag	taacttgccc	caggtacttc	agctccaggg	157020
tgtattcctt	taaccattaa	agcatgttgc	ttccccaact	tattcagtcc	cttcgaaaac	157080
ttcaagtaga	cccttaatgt	tatagggcag	ttacactttc	agtttcctag	ttcattcact	157140
gtcctctttt	agacactgtc	ataccgcctc	aaaacctcat	atccttaagc	ctctaaaacc	157200
tcttcttcaa	gaaatcagcg	atgacattgc	ttgccatctc	tttaagacag	ttggaagtaa	157260
ccattatgac	atctaccac	ctgcctgcat	tcataccagg	ttcttctgcc	ttatcactag	157320
taaaagccaa	tccctccatt	tgtacactag	attccatccc	cttacccta	cccagagaca	157380
tcttttgagt	aaatctccca	tcttgtttat	catcagtttt	tcctttccta	ctgaattttc	157440
tcctatttta	aaacatcttt	tggctgggca	cggtggttca	tgcctgtaat	cccaacactt	157500
cggaagctg	aggcgggtgg	attgcttgag	ctcaggagtt	caagatcaga	ctgagcaaca	157560
tagtggaacc	catctctacc	aaaaaataca	aaaattagcc	aggcgtggtg	gtctgtgcct	157620
gtgggtccag	ctacttgga	agctgagaca	agtggatctc	tagagcctgg	gaagatgagg	157680
ctgcagagag	tcaagatcgc	gccactgcat	tccagcctgg	gtgacagagc	aagactctgt	157740
ctcaaaaata	agtaaaaaa	taaaacatct	ttcactgagt	gcagtgggtc	acacctgtaa	157800
tcccagccct	ttgggaagct	aacgtgggaa	gatcacttga	gctcaggagt	tggagaccag	157860
cttgggtaac	agagtgagtc	cttgtctcag	aaaactaaag	taaaatttaa	aagtagggca	157920
ggtgtggtgg	ctcacacttg	taatccaagc	actttaggag	gctgaggctg	gtggatcact	157980
tgagcccagg	agtttgagac	caccctaggc	aacatggcaa	aacccgtctc	tacaaaaaat	158040
acaaaaatta	tccagatgtg	gtggtgtatg	tctgtggtcc	cagctactcg	ggaggctgag	158100
gttgcagtga	gtggagattg	caccactgca	ctccagccag	ggcgacagag	tgaacccctg	158160
tctcaaaaaa	aaaattaaga	agtaacagta	ataatgaaac	atctttctta	tgcacatttg	158220
gcagaatgtt	gacatttggt	gaatctatgt	ggaagggtgt	tgggtattct	ttccattttt	158280
ctgtatgttt	attttctttt	ttgttggtgt	tttgtttttt	ttattattat	actttcagtt	158340
ttagggtaga	tgtgcacaat	gtgcagggtta	gtaacatatg	tatacatgtg	ccatgcttgt	158400
gtgctgcacc	cattaactcg	tcatttagca	ttaggtatat	cttctaatagc	tatccctccc	158460
ccctgcccc	ccccacaata	gtccccagag	tgtgatgttc	cccttcctgt	gtccatgtgt	158520

tctcattggt	caattcccat	ctatgagtga	gaacatgcgg	tgtttgggtt	tttgccttg	158580
cgatagttta	ctgagaatga	tgatttccaa	tttcatccat	gtccctacaa	aggacatgaa	158640
ctcatcattt	tttatggctg	catgggtgat	atgtgccaca	ttttcttaat	ccagtctatc	158700
attgttggac	atttgggttg	gttccaagtc	tttgctattg	tgaatagtgc	cgcaataaac	158760
atacgtgtgc	atgtgtcttt	atagcagcat	gatttataat	cctttgggtg	tatacccagt	158820
aatgggatgg	ctgggtcaaa	tggatattct	agttctagat	ccctgaggaa	tcgccacact	158880
gacttccaca	aaggttgaac	tagtttacag	ttccaccaac	agtgtaaaag	tgttcctatt	158940
tctccatatc	ctctccagca	cctgttggtt	cctgactttt	taatgattgc	cattctaatt	159000
ggtgtgagat	ggtatctcat	tatggttttg	atttgcattt	ctctgatggc	cagtgatgat	159060
gagcattttt	tcatgtgtct	tttggctgca	taaatgtctt	cttttgagaa	gtgtctgttc	159120
atgtcctttg	cccacttttt	gatagggttg	tttgtttttt	tcttgtaa	ttgtttgagt	159180
tctttgtaga	ttctggatat	tagccctttg	tcagatgagt	aggttgcgaa	aattttctcc	159240
cattttgtag	gttgccctgt	cactctgatg	gtagtttctt	ttgctgtgca	gaagctcttt	159300
agtttagtta	gatcccat	gtccattttg	gcttttggtg	ccattgcttt	tgggtgttta	159360
gacatgaagt	ccttgcccat	gcctatgtcc	tgaatggtaa	tgccatagg	ttcttctagg	159420
gtttttatgg	ttttaggctc	aacgtttaag	tctttaatcc	atcttgaatt	aatttttgta	159480
taaggtgtaa	ggaagggatc	cagtttcagc	tttctacata	tggctagcca	gttttcccag	159540
caccgtttat	taagtaggga	atcctttccc	cattgcttgt	ttttctcagg	tttgcaaaag	159600
atcagatagt	tgtagatatg	tggcgttatt	tctgagggct	ctgttctgtt	ccattgatct	159660
atatctctgt	tttggtagca	gtaccatgct	gttttggtta	ctgtagcctt	gtagtatagt	159720
ttgcagtcag	gtagtgtgat	gcctccagct	ttgtgctttt	ggcttaggat	tgcttgggtg	159780
atgctgggctc	ttttttgggt	ccatatgaac	tttaaagtag	tttttccag	ttctgtgaag	159840
aaagtcattg	gtagcttgat	ggggatggca	ttgaatctgt	aaattacctt	gggcaatatg	159900
gccattttca	tgataactga	ttcttctacc	catgagcatg	gaatgttctt	ccatttggtt	159960
gtatcctctt	ttatttcatt	gagcagtgg	ttgtagttct	ccttgaagag	gtccttcaca	160020
tcccttgtaa	gttgggttcc	taagtatttt	attctctttg	aagcaattgt	gaatggaagt	160080
tcactcatga	tttggctctc	tgtttgtctg	ttattgggtg	ataagaatgc	ttgtgggttt	160140
tgtacattga	ttttgtatcc	caagactttg	ctgaagttgc	ttatcagctt	aaggagattt	160200
tgggctgaga	cagtgggggt	ttctagatat	acaatcatgt	cgtctgcaaa	cagggacaat	160260
ttgacttcct	cttttccata	ttgaataccc	ttatttcctt	tctcctgcct	gattgccctg	160320
gccagaactt	ccaacactat	gttgaatagg	agtgggtgaga	gagggcaccc	ctgtcttgtg	160380

# ES 2 905 208 T3

ccagttttca aagggaatgc ttccagtttt tgcccattca gtatgatatt ggctgtgggt	160440
ttgtcataga tagctcttaa ttttttgaga tacgtcccat caatacctaa tttattgaga	160500
gttttttagca tgaagggttg ttgaattttg tcaaaggcct tttctgcatc tattgagata	160560
atcatgtggt ttttgtcttt ggttctgttt atatgctgga ttacatttat tgatttgcg	160620
atgttgaacc agccttgcat ccaggggatg aagcccactt gatcatggtg aataagcttt	160680
ttgatgtgct gctggattcg gtttgccagt actttattga ggatttttgc atcaatgttc	160740
atcaaggata tcggtctaaa attctctttt ttggttgtgt ctctgcctgg ctttggtatc	160800
aggatgattc tggcctcata aaatgagtta gggaggattc cctctttttc tattgattgg	160860
aatagtttca gaaggaatgg taccagttcc tccttgtatc tctggtagaa ttcagctttg	160920
aatccgtctg gtcctggact ctttttggtt ggtaagctat tgattactgc cacaatttga	160980
gacctgtta ttggtctatt cagagattca acttcttcct ggtttagtct tgggagagt	161040
tatgtgtcga ggaatttatc catttcttct agattttcta gtttatttgc atagagggt	161100
ttgtagtatt ctctgatggt agtttgtatt tctgtgggat tgggtggtgat atcccctta	161160
tcattttttt attgcatcta tttgattctt ctctcttttc ttctttatta gtcttgctag	161220
tggctctatca attttgttga tcctttcaaa aaaccagctc ctgggccagc cgccccgtcc	161280
gggaaggagg tgggggggtc agccccccgc ccagccagct gcctcgtccg ggaggtgagg	161340
ggcgctctg cccggccgcc cctactggga agtgaggagc ccctctgccc agccagctgc	161400
cccgtccggg agggaggtgg gggggtcagc ccctgcccg gccagccgcc ctgtccagga	161460
gggaggtggg gggggtcagc ccccgcccg gccagccacc ccgtccggga gggaggttgg	161520
ggggtcagcc ccccgcccg ccagccgcct cgtccgggag gtgaggggag cctctccccg	161580
gccgccccta ctgggaagtg aggagcccct ctgccggcc accacccgt ctgggaggtg	161640
taccaaacag ctcatgaga acgggccatg atgacaatgg cggttttgtg gaatagaagg	161700
aggggaaaag cggggaaaag attgagaaat cggatggttg ccgtgtctgt gtagaaagag	161760
gtagacatgg gagacttttc attttgttct gtactaagaa aaattcttct gccttgtgat	161820
cctgttgatc tgtgacctta cccccaacct tgtgccctct gaaacatgtg ctgtgtccac	161880
tcagggttaa atggattaag ggcggtgcaa gatgtgcttt gttaaacaga tgcttgaagg	161940
cagcatgctc cttaagagtc atcaccactc cctaattctca agtaccagc aacacaaaca	162000
ctgcggaagg ccgcagggtc ctctgcctag gaaaccaga gaccttgtt cacttgttta	162060
tctgctgacc ttccctccac tattgtccta tgaccctgcc aaatacccct ctgcgagaaa	162120
caccaagaa tgatcaatta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa acagctcctg gattcattaa	162180
ttttttgaag ggtttttttg tctctatttc cttcagttct gctctgattt cagttaattc	162240
ttgccttctg ctagcttttg aatgtgtttg ctcttgcttt tctagttctt ttaattgtga	162300

tgtaggggtg gcaatthttg atctttctctg ctttctcttg tgggcattta gtgctataag	162360
tgtccctcta cacactgctt tgaatgtgtc ccagagattc tggtagtttg tgtctttgtt	162420
ctcattgggt tcaaagaaca tctttatttc tgccttcatt tctgttatgta cccagtagtc	162480
attcaggagc agcttggtca gtttccatgt agttgagtgg ttttgagtga gtttcttaat	162540
cctgagttct agttagattg cactgtgggc tgagacacag tttgttataa tttctgttct	162600
tttacatthg ctgaggagag ctttacttcc aagtagtggt tcagttttgg aatagggtgtg	162660
gtgtgggtgct gaaaaaatg tatattctgt tgatttgggg tggagagttc tgtagatgtc	162720
tattaggtcc ccttggtgca gagctgagtt caattcctgg gtgtccttat taactttctg	162780
tgcggttgat ctgtctaatt ttgacagtgg gatgttaaag tctccatta ttattgtgtg	162840
ggagtctaag tctctttgta ggtcactaag gacttgcttt atgaatctgg gtgtcctgt	162900
attgggtgca tatatattht ggatagttag ctcttcttg tgaattgggc cttttaccat	162960
tatgtaatgg ccttcttggt ctcttttgat ctttgttggt ttaaagtctg ttttatcaga	163020
gactaggatt gcaaccctg cttttttttg ttttccactt gcttggtaga tcttctcca	163080
tccttttatt ttgagcctat gtgtgtctct gcatgtgaga tgggtttcct gtatgcagca	163140
cactgatggg tcttgactct ttatccagtt tgccagtctg tgtcttttaa ttggagcatt	163200
cagtccattt acgtttaaag ttaatatgt tatgtgtgaa tttgatcctg tcattatgat	163260
attagctggg tattttgctc gttagttgat gcagtttctt cctagtctcg atggtcttta	163320
cattttggca tgattttgca gtggctggtt ccacttgctt ctttccatgt ttagtgcttc	163380
cttcaggagt tcttttaggg caggcctggg ggtggcaaaa tctctcagca tttgcttgct	163440
tgtaaagtat tttatttctc cttcacttat gaagcttagt ttggctggat atgaaattct	163500
gggttgaaaa ttgttttctt taagaatgtt gaatatggc cccactctc ttctggcttg	163560
tagagtttct gctgagagat ccgctgttag tctgatgggc ttccctttgt gggtaacccg	163620
acctttctgt ctggctgccc ttaacatttt ttccttcttt caactttggt gaatctgaca	163680
gttatgtgtc ttggagttgc tcttctcaag gagtatcttt gtggcgttct ctgtatttctg	163740
tgaatctgaa cattggcctg ccttgctaga ttggggaagt tctcctggat aatatactgc	163800
agagtgtttt ccaacttggt tccattctcc ccgtcacttt caggtagact aatcagacgt	163860
agatttggtc ttttcacata gtcccatatt tcttgagggc tttgttcgtt tctttttatt	163920
cttttttctc taaacttccc ttctcgcttc atttcattca tttcatcttc catcactgat	163980
accttttctt ccagttgatc gcatcggtc ctgaggcttc tgcattcttc acatagttct	164040
cgagccttgg ctttcagccc catcagctcc tttaagcact tctctacact ggttattcta	164100
gttatacatt cgtctaaatt ttttattatt ttcattaaaa aaaacttttg gggtccctcc	164160

cttaatcctg	cttctctctt	cagttattac	ctcattcctc	ttcttccttc	gacagtaaaa	164220
cttctcaaaa	gacttggttg	tattcactgt	ccagttgctc	tccttccttt	ttatcttgga	164280
ccccactcaa	accaggcttt	tgcccctgct	gctccagaaa	acatcttttt	tttttttttt	164340
tttctctctc	tcaaggaaga	gtctcactct	gtccctcagg	ctggagtaca	atggcatgat	164400
ctcagctcac	tacaacctct	gtctccaggg	ttcaagtgat	tctcctgcct	tagtctccca	164460
agtagctggg	attacaggtg	cacaccacca	caccagcta	atTTTTgtat	gtttagtaga	164520
gacagggttt	cactatgttg	gccaggctgg	tctggaactc	ctgacctcaa	gtggtctgcc	164580
catctcggca	tcccaaagtg	ctggaattac	aggcatgatc	cactgtgcct	agccaggaaa	164640
cagcgtctta	atatgatagt	tactggtggc	ctccatgttg	ctagatccag	cagtaaaatt	164700
ctcagtccac	agttttatttg	acctgtcaga	aacatctgat	acagttgatc	acacacttct	164760
tcatgaaaca	ggttcttaat	cccttgttta	attgtgttct	tagtttcttg	ctgctcagaa	164820
tgtggtctga	gtagcatctg	taccacctgg	gagcctttta	gaaatgctaa	gttttagata	164880
ccaccccaga	cctgaatcaa	agactgcatt	ttaacaagat	ccccaaatga	ttcgtgtcca	164940
tattaaagtg	tgagaaacac	tgctttcagg	catattctcc	tgattaccct	tctactcact	165000
gtctactcct	cagctgggtc	ctcctctcct	tctttgggtg	ttcgtgggtg	gacaagtcac	165060
ttaaaatacc	tgtaatcagg	gccgggtgtg	gtggctcacg	cctctaatacc	cagcagtttg	165120
ggaggccaag	gcagatggat	cacttgaggt	cgggagttca	agaccagctt	gacccaaatg	165180
gtgaaacccc	atctctacta	aaaatacaaa	attagctgga	cgtggtggta	cttgctgtga	165240
atcccagcta	cttgggaggc	tgaggcgagg	gaatcacttg	aaccggggag	gcagagggtg	165300
cagtgaacca	aaatcgtgcc	attgcactcc	agcctgggtg	acaagggcaa	aactccatct	165360
taaaataaata	aataacctat	aatcagaacc	agcaatacaa	agtattatca	aggataaaga	165420
acaactggaa	ctctcataca	ttgctggtaa	agattttaaa	tgatacagcc	attttaggga	165480
tcaggttggc	agtttctttt	aaagttaaatt	ttaccatttg	tgcaattcta	atcctaccta	165540
attacccaaa	ataaatgaaa	ccatcagtca	acaacaaaga	cttgtatatg	aatacagcat	165600
cttcttcata	tttgccacaa	actaggaaca	acacagtgtc	caataagtaa	atagataagt	165660
tgtgatatac	ccataccccg	taacactgca	tgacagccagt	gcgtgaatct	cacaattggt	165720
ttgctgcgca	aaagaagcca	ggtgattctg	tttatatgaa	atttgagaaa	aggcaaaatt	165780
aatctgtagt	gacagaagtc	attatcaatg	gtttcccaag	cctaaagggg	gtgttactaa	165840
tcgcaaaaat	gtatgaagaa	actttctggg	gtgacggata	ttctttatat	tgattgtgac	165900
tggtcattac	acaagtgtat	gtgtgtgttg	aaacttttaa	aactgtccat	gtaaaatggg	165960
tgcatcttgt	gtgtaaactg	tacctcagta	aatttcagtt	tttaaaagtg	aaaaatacct	166020
gatggcttac	acctataatt	ctagcacttc	gggaggccga	ggtgggagga	tggcttgagc	166080

ccaggagttc	aagaccagcc	tgggcaacat	agtgagaccc	atctatacaa	agcagttttt	166140
taattatcca	ggcatggtgg	cgcccacctg	tagtcccagc	tacacaagat	gctgagttgg	166200
gtggatctct	tgagcccagg	aggttgaggc	tgcaagtgcg	tgtgatcatg	ccactgtact	166260
ccagcctggg	caagagagca	acaccctgtc	tccaaaaaaa	aaagtgaagg	aaactaaaaa	166320
atcaaggcaa	aatagaatt	taggccacta	tggagcataa	ctttaaaata	tgtgaacttt	166380
acctattcga	tatttttaatt	attttttaaag	tgataaatga	ttactgacta	cagagaagta	166440
acagaatgcc	attctcgtta	atcttacttt	ccagggttgt	aataagggag	cagagggcat	166500
caaagtataa	ggaaggctgt	aatttggcac	tgtcaccact	atcatacct	ccagtccagg	166560
tggtcaccca	aggagagact	catcttgctg	cctaaagtct	gatgaacctt	tgtaaaattg	166620
tgcaagtatta	ggtgaaagag	ggctgacatg	caaagtctta	agtaggtcag	ttctgtgttt	166680
taccaagagt	ttaaaatact	tgaaaatggc	agcagactta	agtgagagat	gctagtggct	166740
tttacaata	agctaagttg	ataaattagc	caaatggcat	agcaatatta	tcaataggca	166800
ttttaatgat	aatctctcat	tgttttctta	aggataagat	caagtgatgt	aacatgaatg	166860
acaggattta	actgggttca	tactggatga	atgatcatc	ctgaagacag	caaactataa	166920
tgagattcct	atcctcagtc	ctctcttgaa	tataattacg	tatttagaag	taacttatgt	166980
gaggaattat	tagcatgccg	atctttaaaa	atctcctttt	ttcagctctc	acgtaagact	167040
cttgaaacaa	gaaaataaaa	ataacctatg	ttttattaaa	gaaaaatgaa	gcaggcaaga	167100
aaaaaccgac	tttttttagtg	aaagctaaag	ttttaatctg	aaattataga	ccatgtctac	167160
aaaattttaa	atcctaaggc	tgggcgtggg	ggctcacgcc	tgtaatccca	gcactttgga	167220
aggctgaggc	aggcagatca	cgagggtcaag	agactgagcc	catcctagcc	aacatggtga	167280
aaccccatct	ctactaaaaa	cacaaaaatt	agctgggcat	ggtggcgcg	gcctgtagtc	167340
ccagctactc	aggaggctga	ggcaggagaa	tcacttgaac	ctaggagggtg	gaggttgcat	167400
tgagccgata	tcgcaccacc	gcactccagg	ctgggtgacag	agtgagactc	tgtctcaaaa	167460
aaaaaatcct	agtcaagtcc	aaaaaaagag	aatatacaa	gtataagatg	gggaaaatgt	167520
tttataggag	caattcaaga	ataattattc	taggattgta	attgaatata	atcctttttg	167580
tgcccttttt	taaaaattct	atttattgtc	ataaattttg	accagcagc	aggaagcatg	167640
taattaaata	taattttaat	tggactcagt	agcatgactt	tggctgccat	aacaatcaca	167700
ataatgtctg	atttaatgtt	gtatgccac	catgtgggag	atgaagatga	ggatctcacc	167760
atagtttgtg	ttggtttagat	ccgatctgaa	gtattgcttt	taatttgggg	caccacatta	167820
tgctctgtaa	gaatgtggaa	aagctgaatc	ttggataaga	gcttgaagta	gtgtgagaag	167880
aaattttacc	agatgatttt	gtagctctaa	gattaaatgg	ttctataggt	ggacactttt	167940



# ES 2 905 208 T3

tcttcaagga	atgagactgt	taagagaaac	ctatcaagag	aatgtgttgt	tcctttggtt	168000
gatagcatat	ttgttctttc	ctagtacttc	tgtaaaactg	taatgctctc	cttaacatct	168060
taccaaggaa	agagggaggt	ccaatctaatt	tatcctaatt	aatggattga	cttctgtgtc	168120
atatatggca	aagtaaagtt	gatataattct	tgttcccttc	cctactccca	aacagttatg	168180
tgagttatatt	gttttctgtt	atttttgttt	gggttttttt	tttggcattt	tccattgtaa	168240
ctgggtggtg	cttaggaaat	tacgttttag	tgtcccccta	tatagaatta	tttagggtag	168300
tgattactgt	gaaacattat	cttatgtagg	gattcggttg	tgtctcatcc	catttctcta	168360
gctgggggat	tagaccccct	tttccttcca	gcctttcatt	ctacagacct	ggacttctac	168420
tctttgctgc	ttttgttaca	gaaggattac	agaaagagaa	ttattcaatg	agataaaaat	168480
taacaaagca	gtttgtaagt	aataaaggat	tacacaggtg	taaagtgttg	tttcaggttg	168540
tatttttatg	caactcggcc	tataacaaat	ttatgctata	taacttctat	gctgggtata	168600
tcactggttc	cccaattaca	tttatatctt	gttaattatc	tagtgctttc	ctggtcagaa	168660
aatttctctc	cccactctcc	ccagttacat	ttctgtctac	tctattcttg	ctatattcct	168720
ctgcatcaaa	tttgttgaaa	ggattaacac	catcccatgg	agaacacctt	tatcttcccc	168780
tcttttatct	tcagcatgcc	tctgtatatt	gatatgggtg	aagcccattt	gtttttgttt	168840
ttaagtcttg	caggaaaaag	aacctccttt	caaagaccaa	caccttgggt	gtataactaga	168900
tcccaggtct	ctctgagtgc	aggacctagc	tccaccaacc	aacaccatca	tcatttatcc	168960
ccctttcttt	ctaattggaga	caagatctca	ccatcttaaa	gctttgattg	gggcccattt	169020
atctccacca	gtttttaact	ttgtatgtca	ctgcagaact	ttgtaagcag	tgagacctat	169080
aaccgaaata	acattttctt	tcagtgaag	agtgacaata	tgatgtagaa	cactgagcct	169140
aaagtcatga	caagataatt	ttcaattgta	gtaaatgcta	tgaagaacat	aaactgtgat	169200
atgaatagta	attggagaag	ggattacttt	agataaatag	taatttgaaa	tgaaaatttt	169260
atctagaaaa	tactttaaaa	tttttgatat	tggaagaat	gaggacgttt	aatgaagat	169320
gagacagcat	gaataatctt	ggttatttgc	aaatcttcca	cttttaacag	tgtttattgc	169380
atgattttga	ttataccatt	tggattttta	attctcattt	taaggtaaaa	ctgtctaattg	169440
atcattgtca	gatttcagaa	gtgtcatata	gctattctct	ccggtattca	attaagaaaa	169500
ataaccttga	ctagcacatt	atatgcatct	tattgtagtt	gattcagtag	acatgtattg	169560
aatacttacc	acacatacca	agcactgttc	tcggcactgg	gtatacaaag	aaataaacia	169620
gacacagccc	ttttgagaca	ggaggatctc	ttgagcccag	gaggtggagg	ttgcagtgag	169680
ccaaggtcgt	gccactacac	tccagcctgg	gtgatagagt	aagactttgt	ctccccaaaa	169740
acaacaacia	caatgctgcc	ttttacttca	atgaatgtag	ctaaagcagt	ttttaggggt	169800
aacatagatg	attttaaggt	tatcgttgac	tttaaaatag	acctactatg	gccattttag	169860

agaaagtttt	ctcctcacta	gttttaagaa	aatatttttaa	gaatatatga	caactacctt	169920
taaaaatagt	tttaattacc	aaactgcatg	ttctagtagt	ttacattcca	aatagaagtg	169980
aacataggca	cgttgaaaaa	acacatgaat	caagccatta	ttatgataat	tactacataa	170040
gttgagcagt	gaaagagcac	tttcagttcg	gttagtcatg	ggaaagcttc	actcaggagt	170100
tagaatttgt	attcagtttt	aaaggatgga	tatgaatagg	tggaaaatag	aacgaaagct	170160
aacttgagg	gttgggtgta	ggaggggagc	attgaacaca	gtggtgggat	taaatatcaa	170220
ggtatatatta	agggacatgg	ataaataggc	ttgactggag	tgaaaggttt	gtattggtaa	170280
ctagtaaaag	ataaagcaaa	gtcttttaat	agaaaacaag	attttgactg	taccattata	170340
gtgatatgtt	cctataatct	taaattcatt	tacagtctat	tttaatatct	tgtgaaggg	170400
ttattacaat	gtactatttt	cagttgtatc	atgattctaa	ataagtcttt	acacccccaa	170460
gtatgttctg	tagatttcga	ggccagagtc	ctttagccct	actcaggtta	aaatgatgtt	170520
ttgtttttca	gttacttaca	cgccaagtca	atcatccaca	gagacctcaa	gagtaatagt	170580
atccttcctg	aaatttgtct	gcgaagtttg	aaaacatcct	gactttttct	tctgcatttt	170640
gtcttcacat	tatgtaaaaa	cagttttcat	gctaagttcg	atatactgta	aagagaatta	170700
ataaaggatt	gtgcatgcat	gtataggaga	gcaggatacc	acagcctgct	tttggtttct	170760
cgacaactga	acattacaag	aaaatctatc	agaagtcttt	acaatagtag	gagtttttga	170820
ttgcttgctt	acattttatc	agcactataa	aactgatagt	tttgtagcta	tctatttagtc	170880
cctttcagac	ctctgacctt	gctcagtggt	agttgagata	taactgaaga	ctctaaatta	170940
tataacaatg	aggtgagaaa	aacataatat	ttctcttccc	taagtgcaga	ctaagatact	171000
atctgcagca	tcttcattcc	aatgaagagc	ctttactgct	cgcccaggag	tgccaagaga	171060
atatctgggc	ctacattgct	aaaatcta	gggaaagttt	taggttctcc	tataaactta	171120
ggaaagcatc	tcacctcatc	ctaacacatt	tcaagcccca	aaaatcttaa	aagcaggtta	171180
tataggctaa	atagaactaa	tcattgtttt	agacatactt	attgactcta	agaggaaaga	171240
tgaagtacta	tgtttttaaag	aatattatat	tacagaatta	tagaaattag	atctcttacc	171300
taaactcttc	ataatgcttg	ctctgatagg	aaaatgagat	ctactgtttt	cctttactta	171360
ctacacctca	gatataattc	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaatagggtg	attttggtct	171420
agctacagtg	aaatctcgat	ggagtgggtc	ccatcagttt	gaacagttgt	ctggatccat	171480
tttgtggatg	gtaagaattg	aggctatttt	tccactgatt	aaatttttgg	ccctgagatg	171540
ctgctgagtt	actagaaagt	cattgaaggt	ctcaactata	gtattttcat	agttcccagt	171600
attcacaaaa	atcagtgttc	ttatttttta	tgtaaataga	ttttttaact	tttttcttta	171660
cccttaaaac	gaatattttg	aaaccagttt	cagtgtattt	caaacaaaaa	tatatgtctt	171720

ataaacagtg	tttcatat	tattcttaaa	taaatatgaa	cccttaaaac	gaatattttg	171780
aaaccagttt	cagtgtat	caaacaaaaa	tatatgtctt	ataaacagtg	tttcatat	171840
tattctaaat	tgtttaaagt	at	ttt	gtgt	ttt	171900
aaaacaggta	tgcaatttaa	ggcagggtgtg	atccacagcc	attattatgg	ttttgctaag	171960
agaactactc	cttttaacag	agaagctgtt	tcgcaatctt	atttaagcct	aaattggaaa	172020
gttacttcct	ttagactaga	aagtatctca	taattatggg	gcagctggaa	gaggaaagac	172080
aaaaaaaaat	gagaggtaga	ttaacagcct	tgtgctgtct	tgcatagctc	tttctttctt	172140
cttggtttttt	gctttgtgga	aaagaagaaa	gagaagttct	aaaagaaggg	aacaaaaact	172200
tgtgtgcatt	gcagcaagct	gtggaaagct	cagtcatatg	aatcattccc	taaaacagca	172260
ttcttaaaag	gggccctcac	accgttttag	agggtccaca	agatcttccc	tttgtgagac	172320
aagattttct	ttatatcctt	caacccaaaac	aacacattgc	aacagactga	gtgcaaaagc	172380
aaatatgaga	atccagctgg	ctgctgttaa	gccagacatt	gaggagaatc	acaggccact	172440
catggtggct	ggagtccata	gttccagcta	cctgggaggc	tagggcagga	ggatcacttg	172500
atcccaggag	ttgactggcc	tgctcaacat	agtgaagccc	catctctaaa	ccataaaagg	172560
aggataattg	tagtactatt	cttcttacta	aacttttttt	tgataatagt	tatttttcat	172620
taaaaatgaa	tgatctgtgt	taacatctac	ttgttattat	tttagtagtt	aatgaatta	172680
ctagtttaat	ttctccatta	aattttaatg	gtaaacatcc	acagatataa	tctacctaaa	172740
caaagtttct	ttatcatcct	caataatttt	taagagtga	aaagagtcct	gagacccaaa	172800
agtttgaaaa	acacagctct	aagctgaata	cagcctttcc	aaaagtctta	gtgcaattct	172860
aagctttaaa	taacttaatc	tgactaaga	ctttcgggca	ccctgctgga	aacagaaaag	172920
ttgtaagggc	tttcaaagcc	acaaacttta	tgtagcagtc	tccagaaagg	gaagtccaag	172980
ataggactcc	caagtttgtc	aaaataaacc	tagagttaaa	ttgagctgtg	atttcttatg	173040
acagtaagtg	gaattagggc	aggtggcaag	gtggaagagg	ggacattgga	cttagaagat	173100
ctgtattctg	gtaccctatt	tggccattaa	cctgcaagtt	tcttaacctc	ctctaagtct	173160
acatctgaaa	tgttgagttg	gactagtaga	tttccaatgc	cccttttttc	taagattcgg	173220
tgactggagt	tagctagatt	ttttccatta	tttaacatat	gtttaacttt	taattaataa	173280
ttataagtga	tagaaaaatt	aataactata	atctgatgtc	aggcaccttt	attaaggcat	173340
acacaccttg	tgaaaaagat	ggcagtgat	cctaaaaaga	tgagggaaaa	cagattttta	173400
gtgctgaaat	tgcaaaacct	aaaattataa	acaattgtca	cgtgctttta	aagtatgtta	173460
at	ttt	gtgact	atgtgggaga	gttaggctca	atcaagtctc	173520
caaaaacctt	agtttataca	gtttgtagat	tattatacat	aaagttttat	at	173580
aattaatttt	ttgttgatac	ctgtgtaaat	gggtttctcc	tttattcttt	catgctgagt	173640

tttaagacga	gagaataata	gccaacagta	ccctttattg	ttaaaccaat	cctggggtga	173700
tactgccctc	agaaacaaat	atggaacatc	cgtatcatag	gagagaagag	tttggtcata	173760
actaaggctg	tgtggtcctt	tgaattatat	acaatgttct	tctcaacttt	gttttatttg	173820
tatcttagga	gagaaagaaa	cctttgtgag	agttttttaca	aattaaatca	ctaaattgaa	173880
gattcgtcat	gcattttctta	aaataggtga	catgcaactt	ttcatcaaac	tgtctaccaa	173940
caacagtgtg	agataaaaact	aaattaaaaa	aaaaaagttc	atctgatttc	tactccatct	174000
ctcacaaaaa	ttgggtcaggc	tttgaacatt	atacctttgc	cataccagcc	tctcagtatt	174060
ctggcttgct	tattacatca	cagttatatg	tggtttattt	tgtactgtat	tactaaaagc	174120
aactatgaac	aaaatgtatg	acaaagcgaa	gtagatacaa	ccttctcctt	cacttccatc	174180
ctctcacgct	cttcaggaca	tcccacagat	cttccatcag	tggttctcaa	ctttggttgg	174240
acactagaat	catctgtgga	gctttaaaga	ctaattaatg	tttgggtccc	acccccagac	174300
tctgttacgt	tgtgtgattg	gactggagtg	tagtctggac	gttgaggggt	ttaaggctcc	174360
gcgggctcatt	ctcatttaca	gctgttgctc	agtgccatta	ttgcctctcc	ttgtgagatg	174420
cctgccttac	ccagagcaat	aaccaggaat	cttgtcccag	gtctttcagt	cattttttgca	174480
gagttagtag	cactttttgct	gtcaaattga	cattgtcaca	aacttttcat	taatatactg	174540
ccatttcgat	tccttcctaaa	tgaacaata	cagaagacgc	aagggtgaaag	aataactctt	174600
ttaagctaata	aattaaccaa	ctgtttattg	tatttcatgt	aaataagaaa	cctaattgtg	174660
caatacaatg	actgaaatgt	gtaaaaatgt	agcaaataatg	attgtttcat	tgcccaagaa	174720
gcagcagcca	gaagattctt	tataccatct	tttactaaat	ctacctgctg	tcttgctttt	174780
gttaataaaag	catccatggc	atgtttatac	catatgctta	ttccatagtt	tgaaagggga	174840
tttgagttaa	tcagtcctga	aattctacca	ttattttcta	aggtgtcctc	agatgagaaa	174900
agttgtttgt	accaatggga	aaacttaaata	tgtaagacag	ttactacagt	agttgtgctg	174960
ctcctaagca	tcttataacc	acaagtctag	tatttctttg	ctgaatcagg	aatgggaagt	175020
gggaactgat	tctaataagg	taagtcatgg	gaagaattca	tctggcaatg	atggatattt	175080
ctgcagaaaag	attgcctaaa	taattactaa	attataaaat	cttagtaata	caatacaaaa	175140
tctctgctaa	tactgtctct	ttctgagtat	gtagaggttt	ttttcttcag	cttaatcagt	175200
tttattttctt	tgactattaa	gagaattgat	tacatattag	acagggtgtt	taatggtaaa	175260
agcattgctc	taggaattat	agtaggttgt	ttttcagtct	ttattcaatt	gaagtgaaga	175320
atatttttct	ttgtatgttc	taacaggcac	cagaagtcac	cagaatgcaa	gataaaaaatc	175380
catacagctt	tcagtcagat	gtatatgcat	ttggaattgt	tctgtatgaa	ttgatgactg	175440
gacagttacc	ttattcaaac	atcaacaaca	gggaccaggt	aaatatttac	cacgtcttgg	175500

# ES 2 905 208 T3

tgtttat	ttt accgtctata	tacaaggctc	cagttgtaga	aaataagtgt	taactcctgg	175560
gtaagcgtga	aggatagatt	tcttgatttt	ttgttaccag	ttttagaaat	cgtttgtata	175620
cttttggcag	taatagcaac	acgttaagtc	ctttcctcag	aatatcagtc	atgaatgtta	175680
caatggaata	aaattcctga	ttttctgact	agaaactaca	gttacaagaa	tggatatttc	175740
ttgaccatcg	cacaattaga	agaatgagct	ctgctactat	agcatctggg	cattatactt	175800
ttcactgtat	cacagattgt	gctgtcagaa	caggtactca	gctatgagat	ctttatatta	175860
aattctttta	aaattactaa	ggtttcttga	aatctttaat	ttttaaaact	aggtaaattgg	175920
aagaaatcat	gctttgattt	ttctataatg	agaatgctag	taggagggta	attttttact	175980
tcttttcctt	cctaagcaac	tattccctgt	cccttacctt	ccaaaaggta	ctaacatagc	176040
ctcatggagc	tcttagcctt	ttctatctct	gcctcagtag	gctcgcttag	acttttaaaa	176100
ttggccaaga	aaagtgaatt	atctttacta	aaattacctt	ggataactac	attttaaaag	176160
atgtgtgatt	gtgtgtgtag	agagattaca	acagttacac	tgtaaatata	ttagaaaaca	176220
ctagttgacc	acataaactc	tgattaaaga	atatttcgac	tttatgctgt	gatttgcctc	176280
agaatcacct	ggaaaatttg	cttaaaaatg	gagaaactgg	agcagattgt	aattaaattgg	176340
ggaggggtcca	atcacctgca	tttttttctg	tttcccaggt	gatttctaata	cagaccaaag	176400
ttgagaatca	ccaatctaaa	gatttttttt	aaaaacagtg	caggcttttt	aggtatttca	176460
taacttccca	acctaataaa	atggtagttt	ttgtatataa	atgttactgc	ttcattttaag	176520
tgatttgtct	gttttgtcaa	gagctcagct	ctatcttttt	ggtgctagct	ctgagtagct	176580
ttctcacttc	acctattgtg	atatcgga	ataatctct	taagttacca	tgtactttgt	176640
gtgtgtactt	actgaatcac	catatgcccc	ttacacaaca	gtggtcctga	ctgtgtttga	176700
tggtttttta	aaatggctac	atcttctacc	agttcattat	aaaactaaat	tttagttggt	176760
gttggccttt	ctaactactt	catagcttta	gaatgttgag	tcttagcttt	gagtgtgtaa	176820
caacatgact	ttggatctga	tgttttaagc	ctgcaggaaa	cttagattca	ggatggactg	176880
aaatttcagc	taaagaacat	aattgaaaca	ttgtacttac	tgtacttgtg	atagatctag	176940
atcactgaaa	tgattgattt	gacaatggca	gttggggtag	caaaatggtc	tctaattttac	177000
aagcttcatg	tcctctgtct	tttacagtct	tatttattca	atcatacagc	ataacagcct	177060
gtaccatggt	cacttttcc	gtatataata	tttttctgga	ggaattatgg	attttttagtt	177120
tagtttcagt	tgattttatca	tatagactac	aaattaataa	aaatttatga	acctaagatc	177180
tggatgaaat	tcatttgtca	gtgaatacgt	ttatcttagt	acaataataa	aattataata	177240
tagaaacaag	tattatctcc	aaaatacaga	taaaagcatc	ccagagttct	tctctcatcc	177300
acttcttggc	attttaggtg	ctttgtcctc	catgggagta	taataaatga	tgtggcaagg	177360
gcttactctc	catgagagga	atgtgtgacc	aacagaaggg	taaggccttt	actagttaat	177420

tcttttcta	at	agttatagtt	gaac	cttctg	gaatttgcta	gtctgaaacc	aagttaaagta	177480
ttta	atggag	aagaaggagg	taaaagaatg	atgtcctctt	acaactaccc	ccattctgct		177540
tcattacccc	ctagtctact	tacgtcaa	at	agttactttct	atgaaactcc	acatttttgaa		177600
gggttaactc	tggccatcct	cagtgaagct	gccc	caggta	ttgctccatt	catcctttga		177660
tttttctttt	gctatctata	atacttgga	ctcc	atagct	ctcagattag	acttctgttt		177720
aagaatccag	gaatattctt	tactatgcaa	tgtgaatacc	attcccctag	actctcatac			177780
ccatagtctg	aggtggcaga	ttttgcctgt	aaattcagag	cacagctggt	aaagcagtg			177840
gatgtaatgg	caggccttgg	actcaggtag	gtagactagg	tctacctacc	tctctgggta			177900
tctttttttt	ttcttttttc	tttttttttt	tttccaagac	ggagtcttgc	tgtgtcgccc			177960
aggctggaat	gcagtggcct	gatctcagct	cactgcaacc	tctgcctccc	atgttagcga			178020
ttcttctgcc	tcagcctccc	gagtagctgg	gattacaggc	acgcagcact	acaccagct			178080
aatttttttg	tatttttgg	agagacagg	gtttcaccat	gttggtcagg	ctgggctcaa			178140
actcctaacc	tgatgatctg	ccgcctcag	cctgccaaag	tgctgggatt	acaggcgtga			178200
accactgcac	ctggcctttt	ttcttttttc	aattacctgc	aaaataagg	aattcggcta			178260
agaatttctt	ccagcttcaa	aatcagatt	cttttctaaa	atagttctct	tagctctttg			178320
caaagtagtg	tgccttttta	cctttattca	ccctagcact	aaagtctggg	aatcacttt			178380
gtcatcccc	cactctcttt	atcattctaa	catttttctc	tctaatacacc	ctgttcttcc			178440
ctccttcagt	gcattttctc	ttgtaaattg	ggattaataa	tgtgctcact	taagtata			178500
gactatacct	ttatggcttt	cgcttccttg	agtagaagtg	ccgtgtcttc	tttgaagaat			178560
agatagcata	tatctgttat	ttcaagtgt	ttattccagt	tataattgct	gcataacaaa			178620
ccaccagaa	tgtagtagct	taaaatatga	atctgtaggt	tgggcttttc	tctgtgagga			178680
agattcttac	ctgtttcaca	ccgtattgac	tagagtagat	ttacgggggtg	ttaaaaggat			178740
ctactcagaa	gtggctcatt	catgtacctg	gcaagttggt	gctagctaga	agctagaagc			178800
tcagttattc	tccacatgag	cttttccttg	tggacctctt	cgcaggtctt	caaggacctc			178860
ttcattggtc	tttctcacag	cgtgggttgct	aggttctaag	cacaagatct	gaagaaacag			178920
gaagtaagta	ctagtctctt	atcagtaggc	aaattatttt	aatagaaaat	gttttcaata			178980
ccaactatat	gcaaagcact	atggaatata	gaaggattca	aatgaataa	aacaaaaccc			179040
aggctctgct	ctcaatggca	tgtgcagttc	tggtgaggcc	gtgctggggg	tgatactgaa			179100
aatgagcaga	catgagctcc	agtaatacca	tggagtgaat	tgacagggtc	gagacaccag			179160
gagtactgag	tgtgtattga	aagtatgaaa	aatcagctcc	agaatttgaa	gctggggtat			179220
tggtttcggt	gtgtatgtgc	cacatgaatc	ttctgtccat	gaataacatc	caggaaaaac			179280

ttcccttttt	tcttctttct	gtttcttcat	cagtcagcct	ctgcacccca	ccccagcaga	179340
tactgaaagt	ttcctgcttt	ctgctctgca	ctaactaaat	tctgtgggat	gtataaaaac	179400
atgagagttg	tctttgattt	tttttctcac	attcctcctg	aaagactcct	gaaaaactat	179460
gtatctcctt	gtatatTTTT	taagttggca	tctaaaagtt	tttatcttaa	gtttaaataa	179520
ttgcaaagaa	tgtaatttcc	agtatatctt	attaacattt	taaaataaga	ctactatatt	179580
agatacatat	atatccctct	ttttgaaata	tatacatcaa	aatctaaaaa	ccataccgat	179640
tttatgccta	ttaaaaaata	ctgaagctct	tcattaattt	ctggaagttt	tacatgggtc	179700
cttttttctc	ttcaaaactat	ttgtattgtt	tctgtcacag	aacttcatcc	taatgtaaca	179760
tatttgatatg	ttttaaaagcc	ttttattgat	tacctaagtt	acatctctgc	aataaaaagta	179820
tgtatataaa	tttaaatTTA	gaattttaca	aaattgtgac	ttcaagctct	gattattaat	179880
tttttaattc	tgaattatgt	ttttgttgca	agtaatatat	aactgatgaa	agtagcatat	179940
aagttttgat	atatggaaac	atagaatgta	aaattatatt	ggaaatatgt	atcttaatga	180000
atgacatggg	gcttttcttt	tcccttcaat	taatgtatgt	atctgtggat	aaatacaact	180060
tttttgttag	gacactagat	actaagactt	agtattgatt	ctttccatat	ttcatttttta	180120
aagaggtaaa	tactgagaaa	ttttatctaa	attataagaa	gatgacaaag	gcaggagttt	180180
tgttataatc	acatgcagag	tttagtagtc	ccaagacca	gcttcagggt	tgttaaaagg	180240
acttgctgaa	aactcactga	aagctgctca	agactcactg	acaactgtta	cattcacagt	180300
tacagtttat	tacaatgaaa	gaatacagat	caaaattaac	aagggaagag	actcatagga	180360
cagaattcag	aagcgttctt	gttgagactt	cctgtcaccc	tctcccaatg	gagttgtgga	180420
cagagcttcc	agtagcaatg	tgtgacaaca	cacatggatt	attgccaaacc	agggaaagctc	180480
acctgagcct	tggagtctag	agtttttatt	ggggttcagt	catatgatta	accacctgcg	180540
gggctgacct	tagtttccag	ctcctgcaga	ggcgaagctg	atgccacatg	accagagacc	180600
ctctataaat	cacattgtta	gcacagtctg	tctggcatgg	cccattggccc	ccagataaac	180660
agacactctg	atcaggcagg	acatttcaag	gacttagtga	ttacctccca	ggagccaaga	180720
gcaaaggcta	gctctctctt	tgggcaaggt	taattcttta	ccacatacta	tatatcactc	180780
aatcatctga	gctcattcct	ataatgtacc	aaaatttaca	tagtaacttg	tcattaaaaa	180840
tgttttaaaa	gctcagctga	catttcaatt	aatatTTTTg	aaagtaaaga	attggaaacc	180900
aacagactcg	ttaccatttc	gttgagagccc	agtttgacac	cagtatttag	aaatgtctct	180960
ttgttgcccc	agaggTTTTt	acaccctggg	acaatgtata	ctatagttag	gttacatatg	181020
ggtaaaagg	gtgcctTTTT	ttttttaatt	aaagtttttag	ggtacatgta	cacaatgtgc	181080
aggtagtga	catatgtata	catgtgccat	gctggtgtgc	tgcacccatt	aactcatcat	181140
ttagcattag	gtatatctcc	taatgctatc	cctccccact	cccccacccc	cacaacagtc	181200

cccagagtgt gatgttcccc ttctgtgtgc cacgtgttct cattgttcaa tccccaccta	181260
tgagtgagaa tatgcggtgt ttgggtttttt gttcttgaga tagtttacca agaatgatga	181320
tttccagttt catccatgtc cctacaaagg acatgaactc atcattttttt atggctgcat	181380
agtattccat ggtgtatatg tgccacattt tcttaatcca gtctatcatt gatggacatt	181440
tgggttggtt ccaagtcttt gctattgtga atagtgccgc tataaacata cgtgtgcatg	181500
tgtctttata gcagcatgat ttatagtcct ttgggtatat acccagtaat gggatggctg	181560
ggtcaaattg tatttctagt tctagatccc tgaggaatcg ccacactgac ttccacaaag	181620
gttgaactag ttacagtcc caccaacagt gtaaaagtgt tcctatttct ccacatcctc	181680
tccagcacct gttgtttcct gactttttaaa tgattgtgat tctaactggt gtgagatgat	181740
atgtcgttat ggttttgatt tgcatttctc tgatggccag tgatggtgag cattttttca	181800
tgtgtttttt ggctgcataa atgtcttctt ttgagaagtg tctgttcatg tcctttgccc	181860
actttttgat ggggttggtt gtttttttct tgtaaatttg tttgagttca ttgtagattc	181920
tggatattag ccctttgtca gatgagtagg ttgcaaaaat tttctcccat tttgtagggt	181980
gcctgttcac tctgatggta gtttcttttg ctatgcagaa gctctttagt ttagttagat	182040
cccatttgtc aattttggct tttgttgcca ttgcttttgg tgtttttagac atgaagtcct	182100
aaaggtgtgc cttttgtaaa gtggtagaag ggcagttata acagggaaaa tgggaaagca	182160
agataagtgt tacacttcca cttgagtggg tctctggcaa atcagttttt tcaaagggga	182220
taccagtaag ttgatagttg tagaaattaa ttcccttaaa accaccatgt tggctgggcg	182280
tgggtggttca cacctgtaac cccagcactt tgggaggctg aggcgggtgg atcacttgag	182340
gtctggagtt cgagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ccatctctac taaaaaatg	182400
gaaacattag ccaggcatgg tgggtgtcac ctgtaatccc agctacttgg gaggctgagg	182460
cagtagaatc tcttgaaccc aggaagggga ggttgcatg agccgagatc acaccactac	182520
actctagcct gggcaacaga gcaagactgt ctcaaattaa aaaacaaaaa caaaaaaac	182580
cccaccatgt ctatacacct ctggcaaagt cttcctgtaa ccccagggat acttgactct	182640
aatttaaaga ctatagacct atgacatggc tgatcaacta gcaaaaagt atcactcacc	182700
ttaatgaaca gttaacttaa acattgaaaa cctcttgtgt ccacaagggt atgttaaata	182760
ctggaggtag tgggtgttata gatattttttt aagaattttt ttttttttga gacagtctcg	182820
ctctgttggc cagtctggag tatagtgtgg catgatcttg gctcactgca acctctgcct	182880
cctgggttca atcaattcct tgcctcagcc tcccacgtag ctgggactac aggcacatac	182940
cgccacaccc agctaatttt tatattttta gtagagacgg ggtttcatca tcttggccag	183000
gctggtcttg aactcctaga cctcatgatc caccctcctc agcctcccaa agtgctggga	183060



ttacaggcgt	gagtcaccac	gcctggcttc	tttaagaatt	tttttaaaat	atgtatgtat	183120
gagtcacaat	ctctctgcct	gagcaccocat	agtctcattg	gagaacttag	ataagataca	183180
tatcacaaaa	agattaataa	ccatacaagg	cagtaaatga	tcatcacagc	tagtgggtggg	183240
aagaaggacc	attattactt	ctaggtgtgt	aaagaaaggt	atgataagca	tggttacctt	183300
tcagttaggc	ctgatcatct	gggtttcagg	tagctagaga	agggtgaggg	agggcattat	183360
aagcagagta	ggagcagcgg	caataaaaaa	gttaaaagta	gctttgtatt	gggtagtctt	183420
tctctacaaa	tcctgttact	tacttaactg	tattatctcg	ggcaagttac	ttaattttatt	183480
tgagcattgg	attccttatc	tgtaaaacag	agtcaacacc	aaccttgtag	aattcctttt	183540
tgagtattag	atgatatcta	gaatccaagt	gtcccaacgt	tttttggcct	ttcagggcca	183600
ccttttccac	tgatagccaa	gtaagaatac	ctgaattgct	gtccataata	tatgactata	183660
ggaactccag	atcctttctc	tcaactttga	agaccctgt	ttgaagtgt	ttacattctc	183720
ctggctgttg	cttgctactt	gttgctccaa	catattattc	caggttgctc	ccaaaattct	183780
aagactgctg	tcttccatta	aaatgatgat	gttatgatgg	tgtagcttca	gtagggggca	183840
ttgtgaaaga	aaactgtaat	cccctcaatt	cagtaactct	ttccaagggt	catcctttta	183900
cctctactac	atagaggcca	cattgcaatc	aaagctttac	taatgcctgg	cagttaaaca	183960
agggtcatta	cagcaccaaa	caggaaataa	cacaatgtat	caagcttggc	ggtttctaaa	184020
attcatcagc	tctgccctgt	agcagggatc	ttttatgggc	tttctccact	ttagcctcta	184080
ctctccccct	gttgcaccta	ttccctctaa	gaccaaaagc	ccttctctca	ggctgtcctc	184140
cctgagtccc	aagactccta	acatctatcc	ctgcctgccc	tcaaaagagg	caaaatatta	184200
ggaaattaag	aaattagaaa	aaattataaa	tctctgaatc	cagggaagac	aagccttttt	184260
atttcgttaa	acagatttta	gtcctaatag	gcttcccctt	ctctcctctg	gcggaggctc	184320
tggtttgtat	aaccaagtgg	cccattagcg	tttcacacaat	aaaagggtct	aagatgcaga	184380
tgccaaaacg	actgctaaaa	tgtaaacctt	tttggttttc	cctacacata	tatagaggac	184440
ttaacacaac	gtccaacaac	aagaagtgt	gaataaattt	tttttttttt	taaagtaaag	184500
aagaggcact	gtcagatctg	tttttagatg	ttaccctgtg	agtgggaaaa	tggaactgat	184560
aaagagagac	caaaagcagg	ggagcaatta	gagaaccttt	gccacagtcc	aaggatcatg	184620
aagatttgag	cttgcactcc	ttttgtgggt	ttcccaccat	ctatgatgtg	gcattggttt	184680
tttaaaactt	tttattgagg	tgtaatatcat	acatcgtaag	ctgtaaattg	acagcttatt	184740
gtgtttttcaa	tgagtgtgaa	gtatatTTTT	caacttatct	acaaggttga	attatttccc	184800
ttttttttct	ctctccagat	aatttttatg	gtgggacgag	gatacctgtc	tccagatctc	184860
agtaaggtag	ggagtaactg	tccaaaagcc	atgaagagat	taatggcaga	gtgcctcaaa	184920
aagaaaagag	atgagagacc	actctttccc	caagtaagta	aaagcttcat	gctatccaaa	184980

agaacagact aacattcata gacagatttc tgagcacttt tttgggcaca cagtgtgtat	185040
ttcatgagtt tggattctat gtgcagactc cagacaagaa aacacattaa gatggcctca	185100
tgaggggtga gcagtggcac acctagaaat tttgggtcct aatacaaaat attcagaaag	185160
actttgcatt tgtccatcag ttctcagact tctcagtctt tgaactcttt tacacattta	185220
aaaattatcg aagaccccc ccccccacaa gagcttttgt ttatataagt tttaatcct	185280
tattagaaat taaaactatt ttttaaaata ttaatgaatt aaacatagta aaccaatatg	185340
ttaaataata tttagaaaa aacagttcta ttatctaaga gaaaaaaatt agtgaggagt	185400
tgtattgttt tacttttttt gcaaaccct ttgcaaaaag aagacagctg gattctccgc	185460
ttttgcactc acattgcaat atctcacatc atgtcacccc taaaaactct acttaacgct	185520
tgtaaaataa tgacagtaaa aaaggcaaat gatatcttat tgttattaca aaaatagttt	185580
tgacctcgtg gatccccctg tgggccacgg accacatttt gtgaaccact gctttatttc	185640
ttcttggtgg taaacagatt caagctttcc ttttaatactg ggtctttttg aggggcattt	185700
ctgcctgatg cagaaaaagg aaaaggcagt aaggcatttg tcagctcagc ctgcctttac	185760
ctaattcttg ataactcact gctttttttt ttttttttcc atattggaag gataaagcct	185820
taagttaaca aatttcaaaa agaactgtaa ctaaggccag gtgtcgtggc ttacaaatct	185880
caacactttg ggaggccaag gcaggcagat cagttgaggt caggagtctg agaccagcct	185940
ggccaacatg gtgaaaaccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg catagtggca	186000
ggagcctgta atcccagcca ctccaggaggc tgagacatga gaatcgcttg aaccaggag	186060
gtggagattg taatgagctg agatgacacc actgcattcc agccaggga acagaatgag	186120
actctgttta aaacaaaaca aaacaaaat atctaaatac ctcaactagc ttacagagtt	186180
tagctgtagt agatattata atataaatgc aatgttttct gatacttagg gagctcctga	186240
tagcactgga taaatatgcc ttgatgaatc agtacagttt caagtgggaa gtgctatttc	186300
ccatagtaac cctgctacca taattactgg agtggtcatg tatgaactct taggcctttg	186360
aatgcccagt cctagctgag taactcagac agaagtcaat gttacaggaa ttagattcac	186420
tcatccttta tttttaaatc taaaaaatgt tattcttctc taaagaatga aagaagataa	186480
aattgatggg ttttaacaagt ctgtcagggt gttgcctaag aaaagaaagg gaaagctaag	186540
tggttggtg ggtagatata agtttcattt atcaggtttc aaagttagtg ttcctttgag	186600
gaagagtttt tattttttct ttttattttt ttatttgttt ctctaagtca ggaaacctct	186660
gggttgagac tgtcctggtg agagacaagt gctgctgagc agcttcagca tgacctgtc	186720
ccatgttctc ttttcacgtc atggtgctcg ggttcttact tagaatgttt attgacatta	186780
ataatgcaaa gtacatcctt aggccactt tttaaatgat attaaaaggg gcaaaatgct	186840

tagctccata	cttctaaata	taacatttca	ttaattacat	ggtttcaaaa	actgaagtgc	186900
atatgtgaac	tttccagatt	attggaggct	atccctttaa	agtgttat	tgaaattttt	186960
gttacaggat	atcttttcac	accatactgt	tatatgccac	ataaatttta	gatggctgaa	187020
gatctatatg	ttttataaaa	tatgaaatca	tttttatagt	tttgaggtag	gaaaggcttt	187080
cttaatagac	aaaattcaga	aggaaaaaat	tagcagatgt	gagtacatta	aaaattttta	187140
aacttctata	tagaaaaata	acattgaaag	ataaaaagaa	taattgtagc	atatataaca	187200
aaaagtaaat	gtttataata	tacaaaggac	tcctccaaat	caataagtaa	caaacaatag	187260
aaaatgggca	aagggaatat	gaacaggtga	ttcacataat	aaatacaaat	ggtgaatgaa	187320
cttaggaaaa	ggtgtaaata	tttccatggc	agtcagtaaa	atgcaaagac	acaacagtga	187380
aatatatttt	aatttcgcct	ctcaggttgg	taatattccag	cactgggaac	aatgttgagg	187440
agtgaggagg	agcattctat	gtaaaatttt	aaaggtttgg	tggaaggcag	catttttgaa	187500
gaccttggtg	gaatccataa	attcaaaata	cttctaaaaa	tctgtgctat	gtaacctatt	187560
tcataagtat	tcagatatat	ataagaatgt	ttactataat	aagaaaaaga	cattaagatt	187620
aagttagttt	tgtattgatg	acatggatat	tggtgagaga	aaaagaaaac	aagacagaaa	187680
acaaaatgta	gtatgatacc	tcattttttt	tttttatagg	ctgggcctgt	tctgttgccc	187740
aggctggagt	gcagtaatat	gatcatagcc	cactgcagcc	tcaaactcct	gggctcaagc	187800
gatcctctca	cctcagcctc	ctaagtagct	gggattgcag	gtgcctatca	ccacaccag	187860
ctaatttctt	gtggtggtgg	tggtggtgg	tgtagagata	gattctcact	atgttgccct	187920
ggctggtctt	gaactcctgg	cctcaagcga	tcctctcgcc	tcagcctccc	aaagtgctgg	187980
gattacaggc	gtgagcccca	gtgccagacc	tgataaccac	tttaaaagg	taaacagagg	188040
ccaggcacgg	tggctcacgc	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgagg	caggcggatc	188100
acctgaggtt	gggagttcga	aaccagcctg	accaacatgg	agaaactctg	actctactaa	188160
gaatacaaaa	ttagccaggc	gtggtggcac	atgcctgtaa	tcccagctac	tcgggaggct	188220
gaggcaggaa	aatcatttga	accagaggag	cggaggttgc	ggtgagccga	gatcgaccca	188280
ttgcactcca	gcctgggcaa	caagagtga	attccatctc	caaaaaaaaa	aagtgggtgt	188340
caggtggggc	ttgttttcat	gtatgtat	ttatacataa	aaaaaggtac	tgaagaggcc	188400
aggcgcagt	actcacacct	gtaatcccag	cactttggga	ggccaagggt	ggtggatcag	188460
ttgaggttag	gagttcgaga	ccagcctggg	caaatgggtg	ataccctct	ctactaaaaa	188520
tacaaaatta	tccgggcgtg	gtggcacacg	cctgtgatcc	cagctactcg	ggaggctgag	188580
gcaggagaa	cgcttgaacc	tgggaggcgg	aggttgcagt	gagctgagat	cgcgccactg	188640
cactccagcc	tggacaatag	agtgagactc	catctcaaaa	aaaaaaaaaa	aaggtacaga	188700
agaaagtata	gactctaaca	gtggttatcc	ctggagagca	ggatttgaga	gccttatact	188760

ctttatacat	ttctatagta	ttttaatttt	tatttgcatg	ttataacttg	aatttacaat	188820
tttttgcaac	tgcttacttc	tttgtcttat	actaatcatc	ataaagatta	cttttttaaaa	188880
aaaatttaac	ttttaaaaac	aattttcagc	caggcatggt	ggctcatgtc	tgtaatccca	188940
gccctttggg	aggccgaggc	aggcagatca	cctgaggtca	ggagtttgag	accagcctgg	189000
ccaacgtggt	gaaaccctgt	ctctgctaaa	aatacaaaaa	tttagctggg	catggtggtg	189060
cgctcctgta	atcccagcta	ctcaggaggc	tgaggcagga	gaatcgcttg	aaccagaggag	189120
ggggaggttg	cagtgagctg	agattgtgcc	actgcactcc	agcctgggtg	acaacagcga	189180
gactccgttt	caaaaaaaaa	aaaaaattgg	tatctcagga	caataacaaa	agtaataata	189240
atagctgcta	aggttttatt	gagtgccttat	tataggccag	gcattatgcc	aagcccttta	189300
aacatgtttc	atgattatga	acatgcatta	tcattgctgta	tgcccttcaag	gattataacc	189360
tgttttctttg	tgcccttaaaa	ttgtgaattt	ctgcatttta	tatattgggg	tctattttgtc	189420
gagttctcct	atctttgctc	ttgggttgctc	ccctgtcact	tctcatgtgc	tactagcact	189480
ctgggtctgt	gaggttctgc	tttcaattag	gtgtatgtaa	aacatttccc	atggctaggt	189540
ttcttttaaag	ggcaagtagc	tgtgataatt	ctgttttagag	atagtcataa	agtgccttac	189600
ttattttatac	tccatcttct	tcccaaaaga	gacttgtggt	ctataacaaa	aaggataaaa	189660
attggtttta	aatttctatt	atttactgtt	tcaagactaa	caaagtatct	aaaatataaa	189720
taaaagctga	ctaagaatta	ctctcccat	ttaatttaca	gagagagttt	cttcttaaga	189780
aaaaatacca	attatttaca	aatattttcc	caagcattta	tgacaatgct	gaaaacaatg	189840
taagatttca	ggtgctttct	tgtaaagtgt	gatgggactc	ttaaagattt	ataccaccca	189900
gattttcatt	cttctttctg	ttttttcttt	ttctttcttt	cttttttttt	cttttttctt	189960
tttttttctt	tttttttctt	tttttttttt	gtagattctc	gcctctattg	agctgctggc	190020
ccgctcattg	ccaaaaattc	accgcagtgc	atcagaacct	tccttgaatc	gggctgggtt	190080
ccaaacagag	gatttttagtc	tatatgcttg	tgcttctcca	aaaacaccca	tccaggcagg	190140
gggatatggt	gcgtttcctg	tccactgaaa	caaagtgtg	agagagttca	ggagagtagc	190200
aacaaaagga	aaataaatga	acatatgttt	gcttatatgt	taaattgaat	aaaatactct	190260
cttttttttt	aagggtgaacc	aaagaacact	tgtgtgggta	aagactagat	ataatttttc	190320
cccaaactaa	aattttatact	taacattgga	tttttaacat	ccaaggggta	aaatacatag	190380
acattgctaa	aaattggcag	agcctcttct	agaggcttta	ctttctgttc	cggttttgta	190440
tcattcactt	ggttatttta	agtagtaaac	ttcagtttct	catgcaactt	ttgttgccag	190500
ctatcacatg	tccactaggg	actccagaag	aagaccctac	ctatgcctgt	gtttgcaggt	190560
gagaagttgg	cagtcgggta	gcctggggtta	gataaggcaa	actgaacaga	tctaatttag	190620

# ES 2 905 208 T3

gaagtcagta	gaatttaata	attctattat	tattcttaat	aatTTTTcta	taactatttc	190680
tttttataac	aatttgga	atgtggatgt	cttttatttc	cttgaagcaa	taaactaagt	190740
ttctttttat	aaattttgag	tgcaggtgac	caaaaatatt	gctgaggagt	ggcacgtttg	190800
acatgagtaa	aatgtcttaa	cttcggattt	ttagcgggaa	aatgttataa	attggagttt	190860
cttttaaata	gcttttttta	aaatacatta	aggatgtctc	gctcatgtag	aagtcaaatt	190920
ttgttgcaaa	cgcattgctc	ccttcacacc	caatctctcc	cctgcaaaaa	atcttcacag	190980
aattctgtga	gaacttttag	gtgtgttttt	ctttgagata	cctctggttg	ccaaacacca	191040
ggtaatagat	tttttaaagt	tgttattaga	ttattcttac	ctctcatgat	gcatatttta	191100
gcaatcacct	tatcattgtg	tctcatgttc	tgtcctcctt	atattctttg	cccagcaaga	191160
ttctacttat	gatgaatgaa	tgctcttctc	cttttttcat	tcaatgggat	gaagtatttg	191220
ttagggttct	ttagtactta	cactttgttg	tgtagaaaat	gactgtaatg	tggtggtcag	191280
tgtattctta	ctgtgattca	gagggaatca	aaagtagaaa	gcaacagcac	gtggtcctat	191340
caaagatttg	gccatctctg	cttcactgtc	agcctcttaa	ctatatcttc	acttactcaa	191400
tttggttttg	tcatgatttt	taaatgtagc	caatagatca	aggttcttcc	agtaaacaca	191460
tatctgcata	aatgcctcct	tgaagtcaat	aaagaaggaa	attgagaaga	ctttaaatta	191520
atgataattt	agtttttaag	taccacaaaa	taaatttttg	aaacattttc	tttatttgaa	191580
tacttagatg	tcatccagga	aaatcactca	ataataatta	cggcaaatct	ttaaccctc	191640
atttgggtag	cttaagataa	gtaatgcat	tatgaatcag	aattgattca	tgacttttagt	191700
taagaaaatg	aaaaggaaca	tttcacgtat	ttttaaaaat	gatactaagg	aataaagaag	191760
tacaactatt	ggaaaatatc	taagtatatg	atttttaaat	cctccagtgg	cattaaatat	191820
atgattatta	gtaattgtta	gatagggttt	tattcattca	caaatagaag	actagcaagc	191880
atgtaactaa	caaagttttt	acaaaattga	ctttgtggaa	tgctccaaat	gtttggccat	191940
tttgaggcac	aaggtcaggg	gtctctttat	tgatagagct	ccttctataa	tttcccagca	192000
tacctgcctc	acagttatct	tcctttcatt	gttcactctc	tttttcttct	caatgccatc	192060
ctgcctaggc	tcccatcatc	tgcatctgac	acctttcctt	tctttcttta	ctagtctcct	192120
ttgcgatggg	tgtggctaag	ctctgtagag	ccactcagaa	actcattggt	ccattctgta	192180
gccagtaaaa	catgcctcca	aagtgtcaca	gagtaattct	actctctctt	ttaaattagg	192240
tccaccggaa	atgttagtga	aaggacatta	aaaatgtgac	aggtgacatg	tttagctaac	192300
atggatctgg	agaaatagga	agcagtagaa	ttaaattgtt	ccctttcagg	tttaattgta	192360
tttgttcttg	ggttttgttt	tatactgagt	tttaaataa	ttctccaaat	aaaaacatta	192420
ttttttctaa	ccatatgtag	agttaatctc	tttgactaag	taattgaaac	aaaagaacat	192480
ttgttctttt	gtgactgctt	ttttcctaaa	acctgagccc	tctttttttt	ttttgaaatt	192540

aaagttgatt	tccttttttt	tttttttttt	tttttttttt	tttttttttt	ttttgagaca	192600
gagtctcgct	ctgtcgccca	ggctggagtg	cagtggcggg	atctcggtc	actgcaagct	192660
ccgcctccc	ggttcacgcc	attctcctgc	ctcagcctcc	caagtagctg	ggactacagg	192720
cgcgcgccac	tacgcccggc	taattttttg	tatttttagt	agagacgggg	tttcaccgtt	192780
ttagccggga	tggtctcgat	ctcctgacct	cgtgatccgc	ccgcctcggc	ctcccaaagt	192840
gctgggatta	caggcgtgag	ccaccgcgcc	cggccttaaa	agttgatttc	cttcttcagt	192900
aaggaaacct	ttttataaat	ttgttttgca	ttttaaaagt	tttactaatc	aatgatgagg	192960
aaaaagattt	gtcttcttga	ttttaaatag	tttcaggatc	acaggatgta	atcagatgct	193020
tccagtttat	ttattttcag	gtattacact	agccatttaa	tcttttttat	ttattttattt	193080
tcttctgcc	cctcggatgg	catataccag	ccatttagat	actaaactct	aatagttaaa	193140
ccaatagtta	aaattgtcct	ctctaaaaca	ttggctattt	aataataccag	cttaaatggc	193200
ctttctctca	agtgagtcac	tcttagttta	agaaaattat	gtgccttttt	aaaaaatatt	193260
atgaaatgg	acttcatgac	agaaacattt	tatcagttat	agtcttattt	gattgaaaat	193320
tggtgagcat	ttctgtaaaa	ctttttactt	tactaaatat	ttcatctttc	ctgtgactgt	193380
tttctcaaag	aattttaaag	actcgatgtg	tctatgccag	aatgtttctc	atccttttga	193440
aactgcctgg	gccaggcgta	gtggctcacg	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccaagg	193500
tgggcagatc	gcgtgagccc	aggagtttga	gaccagcctg	gacaacatgg	cgaaccggtg	193560
tctctacaga	aaaattttaa	aattagccaa	gcatagtgg	gcacaactgt	agccccagcc	193620
actcgggagg	ctgacgtggg	aggatccctt	gaacctgggg	gcggaggctg	ctgtgagcct	193680
tcatcatgcc	actgcactcc	agcctgggca	acaaagcaaa	accctgtctc	aaaaaaagaa	193740
aagaaaaaaa	gaaactgctt	gaaagtcatg	acgaagaatg	tcaggagggg	acttattctg	193800
gctgcagttg	acttttctct	taaatgtcaa	gtagtgattg	atttgataa	gaagtaaact	193860
gttacttttc	ataacatact	ttaaggaatt	tatcaaattc	tatgtataat	gccattataa	193920
atatactcca	ttctggagta	aagggttaaga	gtaatatattt	taaactagtt	aataaagtct	193980
ttagctttca	cataaaccat	gatatttgag	gtgtctaaaa	tcacagggtc	tttttttttt	194040
ttttcagtct	tcccagttgt	tctctgctct	attcctaaat	aaagttaact	tgaaaatgca	194100
tggccgggtg	tggtggctca	cacctgtaat	cccagcactt	tgggaggctg	aggcgggtgg	194160
attacttgag	gccagttcga	gaccagcctg	gccaacatgg	caaaaccctg	tctctactaa	194220
aaatacaaaa	attagctggg	catgggtggg	tgcacctgta	gtccagctac	ttgggaggct	194280
gaggcacaag	aattgcttga	acccgggagg	cagaggttgc	agtgagccaa	gactgcacca	194340
ctgcactcca	gcctgggtag	tagagcaaga	ctctttcaaa	aaaagaaaca	gaagatgcag	194400

# ES 2 905 208 T3

cttaaattat cctcaacctg aaagaagggg aaagaaaata tttcaatttg gcctcaaatt	194460
gatttttttt tattaattaa tataccaaga ttttttttaa gacatagagt atctaggtat	194520
ttcacttcaa ataacttcac acaagcagag ttggctcttc aaatagaaga cgggtaggaa	194580
gtagaatagt agagatttcc agatgggcaa gaaggaatca ttaagaaaag atactttttg	194640
tgaaagcaga ttcattcacct gttactccca tgttttcctt aaattctcca tgttttaggg	194700
acattttaag agtcttattt tattgattcc tgaactatgg attcttttat ttttttcccc	194760
tcaacaccaa gtatgactat aaaaaggact gcattctgtt agaagcacta gacttttgat	194820
agagtgatag tgtttgcttt gtatttgatt tggagtttgt tggtaaaaat ttgttctttg	194880
tgcggttggt tggtttttaa tttttttgga gacagagtct tgctctgtca ttcagtctgg	194940
aatgcagtgg tgcagtacca ccacaccctg gtaatttttt tgtttttgag acagagtctc	195000
attctgttgc ccaggctgga gtgcagtggg gtgagctcag ctaactgcag cctctgcctc	195060
ccgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctggaattac aggtatgtgg	195120
caccacacgt aatttttttt ttttcccagt agaaacagtt tcaccatgtt ggccaggctg	195180
gtctcgaact gctgagctca ggtgatctgc tcacctcagc ctcccaaagt gctgggatta	195240
caggcttgag ccactgcacc tggccctaatt ttttgtattt ttagtagaga gagagtttgc	195300
ccatgttggc caggctgggc ttgaactcct ggcctcagat gatccaccct cctccgcctc	195360
ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca cctcgccggc ctgggttttta tttttaagac	195420
taatatttaa gtttgtggag tatgacactt caacaaaatg aaatttctaa tcattataat	195480
gaacaggaaa catctgaagt tgtgtgcgtg tgtgtgtgta ttttgttttg ttttcgagac	195540
agggtttcgt tactcaggct ggagtgcagt ggtacaatcc tggctcactg cagcctcaac	195600
ctgctggtct caagtgatcc tcccacttca gcctcctcta ggtagctagg actacatgca	195660
tgtgccacca catccaactg attttttttt tttttttttt ttggagagac agcgtctcac	195720
tatgttgccc tacctggtct caaactcctg ggctcaagca gtccctcctgc ctcggcctcc	195780
tgaagtgtcg ggattatagg cgtgaaccac tgtgcccaac cttagctgaa gattttttta	195840
agtatttttt aatgtagtat attaacattt ggcttagata ttagcatttt ctgatttttt	195900
tatttaatag attaattcta ggcattttca taaagatttc ttttctataa atcttatttt	195960
tacattgact tcctttaatg agatttgatt tggctagata catgattact cataagaatg	196020
ttgcaagtca ttttaaagaa acattaaaac actaaaaata gcaaccttaa aattataagt	196080
actcaaactg taagcaacaa tagtaagaat gtttgtatat ttctggagtg tgttaccata	196140
atagcctcct atgattatac tccaaatggt ttactctaag gtcttagtaa tttaathtag	196200
cctttttttt tttttaaatc agtgctagat tccccaatcc tcttaacttt aaatatgagg	196260
caataattct tttacccttt cttgatcttt ggactcacao taccttagtt aattgcttgt	196320

taaaaggaat tcatgcatag aaagagataa tagactatct gcagttcatt agtagttgta	196380
ttcagattgg gaaaacaaag tgttaattgt tgaaagttgt ttagggactg ctgggtcttg	196440
gagtcagcac ctgggtttgc attccttctc tgcaattttc tgtatatgat ctcaggcaag	196500
ttacttgacc actctaaacc ctggcttcct catctatata atatagatga tagcatctgc	196560
ctcatagggt tatcatgaga attggatgca gatgtgtaca aactgttccg tgaggcatca	196620
ggcactcagt cagtcactaa tactatcagc ttacaaagct gaggattcaa tcatccagtc	196680
attagcaatc tgttggtggg atgtgccagt gttatctagc aaccagttgg aatctgatat	196740
caatcagaaa ttagataggt tattcctgga ttaaacagta tattcatata agtgattgct	196800
tggatcctca tcagaagctg ctattgaaaa atagtatat ggctggccgg gcatggtggc	196860
tcatgcgtgt aatcccagca ctttgggagg ccaaggcggg cggatcatga ggtcaggaga	196920
tagagaccat cctaactaac acagtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaaaaatta	196980
gccgggcgtg gcttcatgtg cctgtagtcc cagctgctgg ggaggatgag gcaggagaat	197040
ggcatgagcc caggaggcag ggcttgcatg gagccgagat cgcaccactg cactccagcc	197100
tgggtaacag agcaagactc cgtctcaaaa aaaaaagaaa aatagtggta tggctgacta	197160
aattttgtta attgtcagtt attaactaat cccagaaat taactatggg gtgtataaca	197220
ggaattggcc tttagttaca agtagaaact atggacaaaa tggtagatga aaaataatgg	197280
cggccgggtg cagtggctca cacctgtaat ccagcactt tgggaggccg aggcaggcag	197340
attacctgag gtcaggagtt tgagaccagt ctggccaaca tggtgaaacc ccatctctac	197400
taaaaataca aaaattagcc aggcctgggt gcggatgcct gtaatcccag ctacttggga	197460
ggctgaggca ggagaatcac ttgaaccag gaggtagagg ttgcagtga ccgagattgc	197520
accattgcac tccagcctgg gcaacaaaag caaaattcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaag	197580
aaaaaaataa tggcatgaag cccccaatt cattaagcta aaggagcatg atatcacaaa	197640
ggtactttgt ggtttaaaga attctttatg ctgataatta tgttcagtga tgtgcctata	197700
tttaattttt tggtagattg aagggtgaaat taactagaaa ataggcagtc tggattttct	197760
ttctctgtca aacgtgtggg gtgaacaaat cagttgacct ctttaattga tctttagcaa	197820
aatgaggata actactgcct ctctcttcct aatagtggca ttataataat atgatagggtg	197880
aaaatgagtt gataattcag aggtggaagt attctacaaa ttgacattac tactttacat	197940
tcagtttctg agaaattttg ttcattggaa ctgttttcag cttgatcaga accatgatac	198000
ataaaacca actggaaaat tctgcagact tgctatttaa ttgatagagc tgaaccatat	198060
tctgtatact atatatgttg tgttcttcca tgggtttcag ccgtttttgc ttttaaatta	198120
gcaatgctgt tgctagactt gaaatatata actagttact tttcagtga gctcaaatga	198180



# ES 2 905 208 T3

ggcttttctg tgtctctagg ttatttgaga tgactttttt aaaattagct cttgtcctcc	198240
ctctacagga gaatttgcag ctttcaagta gccaccatca tggcagcatc tgctcttatt	198300
tcttaagtct tgtgttcgta caatttgta acatcaaaac acagttctgt tcctcaaadc	198360
tttttttaaa gatacaaaat ttccaatgca taagctgatg tggaacagaa tggaatttcc	198420
catccaacaa aagaggaaaag aatgttttag gaaccagaat tctctgctgc cagtgtttct	198480
tcaacaaaaa taccacgagc atacaagtct gcccagtcct aggaagaaaag aggagagacc	198540
ctgaattctg accttttgat ggtcaggcat gatggaaaga aactgctgct acagcttggg	198600
agatttgcta tggaaaagtct gccagtcaac tttgcccttc taaccaccag atcaatttgt	198660
ggctgatcat ctgatggggc agtttcaatc accaagcatc gttctctttc ctgttctgga	198720
attttgtttt ggagctcttt cccctagtga ccaccagta gtttctgagg gatggaacaa	198780
aaatgcagct tgccctttct atgtggtgctg tgttcaggcc ttgacagatt ttatcaaaag	198840
gaaactattd tatttaaatg gaggctgagt ggtgagtaga tgtgtcttgg tatggaggaa	198900
aagggcatgc tgcattcttct tcctgacctc cggggctctc ggccttttgt ttcttgcctc	198960
actgaggggt ctgtctaacc aagcaggcta gatagtgcct gcacacattg ccttctttct	199020
cattgggtcc agcaatgaag ataagtgttt ggggtttttt ttttctctcc acaatgtagc	199080
aaattctcag gaaatacagt ttatatcttc ctctatgct cttccagtca ccaactactt	199140
atgcggctac tttgtccagg gcacaaaatg ccgtggcagt atctaactaa acccccacaa	199200
aactgcttaa taacagtttt gaatgtgaga aatttagata atttaaatat aaggtacagg	199260
ttttaatttc tgagtttctt cttttctatt tttattaaaa agaaaataat tttcagattt	199320
aattgaattg gaaaaaaaca atacttccca ccagaattat atatcctgaa aattgtattt	199380
ttgttatata aacaactttt aagaaagatc attatccttt tctctacctc aatatgagga	199440
gtcttagcat aatgacaaat atttataatt tttcaattaa tggtagttgc tggatccaca	199500
ctaactctt tgctaataat ctcatgttt cttccaactg attcctaaca ctatatccca	199560
catcttcttt ctagtctttt atctagaata tgcaacctaa aataaaaatg gtggcgtctc	199620
cattcattct ccttcttctt tttttcccaa gcctggtctt caaaagggtg ggcaatttgg	199680
cagctgaatt ccagacaga gaatagagca attttaggga tattaggact gagggagggt	199740
gtgggaaagc tgtcatcagt tgtttttata gaaagaactg gcattcatta agaacctaaa	199800
tcttatcttt gcacaaatgg aaaatataac ctagttagat cttcctttgg cttttattaa	199860
agggtaatat caatcacagt catagcaaag aaagcggatg tattaatggc aaattaatgg	199920
aaaacctccc ttatcaggaa tctagactca gaatttagga acacaaatca aatcagacca	199980
accaagctat agccaaggac ttgaaagaaa ttaacaaga cccagaataa atcaaggaat	200040
tagaaattgt tatttaaaaa tttcagattg taactccagg ccctgctgtc tatattgcag	200100

ccactaaaag	ctcactacca	ttagatTTTT	gctaacatac	atgtattcag	aagaaagcct	200160
attgaaatTT	tcattgtctt	gtaaaaggTT	gtcctagtaa	aatggaaaag	atccttaagt	200220
tattaatcag	tttgaaaagc	aaatTTgTTT	ttaagTTtTa	catcagcagg	gcagtgtctt	200280
acaaaattca	gaaattgcaa	aggtggaaat	aattcacgct	gatttgaaga	acatcttctg	200340
tgcaataata	ctgcctctct	tgaaaagcat	tggtctgtTT	ttctTTTTaa	atatactctc	200400
agatgctTTT	aaatgtggct	gtgttccctt	taccaagatt	ggcttcaagt	ttccgcaggT	200460
agagagacct	gggcttgaac	aagaggatgt	gtttcatgtc	ctgctgagga	ggtagaacat	200520
gtgcagcctg	ggtccgggac	tgctccgtg	gggcaggggc	aggggcggta	ccattagggg	200580
ggaagcttag	catttcagtt	tcttaaacia	tattcagggt	gatacacttt	ttcttccctt	200640
gcatttttag	ataggctggt	atctcatttg	aacgggggag	cagacttgat	ctcaaatgaa	200700
gctgtgcccc	ggagccaggc	ttagcatatt	gagatTTtTa	tagatacctt	aaaaaataaa	200760
atattttaaC	ctctctTTTT	ttctTTTTtc	tatgaaatag	gtTTTTtctc	tagtttacia	200820
atgacatgaa	aataggTTTT	atTTgtgTTT	tatctgcttt	atTTTTtgat	gcttagacia	200880
cagttagact	tactgagctc	ctaaaaaaac	gaggaagaag	tccttatttg	tgaaaagcac	200940
tttatgagta	attgtataga	cagtatgtgg	ctgcgtcact	gatcatcttg	taagggtgta	201000
acagtcttgt	ctgtaaagtg	gctgcagtgc	cttctgtagt	gtgttttatt	tttggtaggg	201060
agaggTgaag	ccttctgaaa	aatttgagag	caactacaga	ggattgtttg	taactgtgta	201120
gtattcctga	tggaactTTTT	tcacgttag	agtcaaggac	ctagactTTT	gccactgaaa	201180
taatattgac	caaaaaaata	gtttataaaa	gggatttgTg	aatagaaaat	tcagtgtgat	201240
catttgTtgt	taatgtgcac	cttaaaagaa	gattctgtct	agctgtcaaa	ttctggTtcc	201300
cgaatatctc	acccctgatt	gtatttgaga	tctagtaggg	catactgggg	catttttagaa	201360
gataaaatcc	catacaaatg	atatatgcta	tatttatgTt	ggtgttgagg	aagaaagagc	201420
agtatatata	gaaataattc	aagactgcag	cactgtcaac	ctgaaactTT	gtaaatattt	201480
cctagcttct	ggtttggTgc	ggtgacagca	ctttcatcac	aggatgttac	cttgtattca	201540
ccaggcggag	tgcgagctgc	tgcacatcct	cctcagatct	cacctgtccc	cactgtacat	201600
ccaccgcgca	gctgcttgca	aacctcatct	ctagcttttag	ttcgaaacca	cattgcaggg	201660
ttcaggTgac	ctctacaaaa	aactacctct	tcagaatgag	gtaatgaata	gttattttatt	201720
ttaaaatatg	aaaagtcagg	agctctagaa	catgacgatg	atttaagatt	ttaactTTTT	201780
tgtgtacttg	tatttgagca	ctctcatttt	gtcctaaagg	gcattataca	tttaagcagt	201840
aatactgtaa	aaaaatgtgt	tgctcggaat	atctgaatgt	tgttgaaagt	ggtgccagaa	201900
ccggttttagg	ggtacgtttc	agaatcttaa	ccttgagtca	attgcatgaa	attaaatagc	201960

# ES 2 905 208 T3

tgtggtatca	cttcactaac	agtgatgtaa	ttttaatttt	cagtaggctt	ggcatgacag	202020
tacatcctca	taatgagttt	gctgcagctt	tgtcacatgc	acaggcattc	atagaaagac	202080
cacccagcta	agagggtaga	atgattactc	tttttgcaag	attctcttct	ttgtccaagt	202140
tggcattggt	agtgctagga	ataccagcac	cttgagacga	gcagattcca	accattaggc	202200
tataaacacc	atagccagag	atggaagggt	tactgtgagt	atgaacagca	aatagcttac	202260
aggtcatgag	ttgaaatggt	gtaggtgagg	ctctagaaaa	ataccttgac	aatttgccaa	202320
atgatcttac	tgtgccttca	tgatgcaata	aaaaagctaa	catttttagca	gaaatcagtg	202380
atttgtgaag	agagcagcca	ctctggttta	actcagctgt	gttaataatt	tttagagtgc	202440
aatttagact	gcataggtaa	atgcactaaa	gagtttatag	ccaaaatcac	atttaacaat	202500
gagaaaacac	acaggtaaat	tttcagtga	caaaattatt	tttttaaagc	acataatccc	202560
tagtatagtc	agatatattt	atcacataga	gcaactaggt	tgcaaatata	gttcagtgc	202620
atttctagag	aaactttttc	tactcccata	ggctcttcaa	agcatggaac	ttttatacaa	202680
cagaaatggt	gacagaaatt	gctgtagttt	agggttgaag	tactgtatga	tgggcagcaa	202740
tcattgtatta	acttagaagg	ggaaattgaa	atataggacc	gaatttggtt	ttatcagttt	202800
ccagagtact	gctgccaac	tagacactga	tttttcagag	tttgaaatgt	aaatttcttc	202860
ccgggacttg	attgcacatg	aagctggact	gcgttagtca	tcctgtccca	aagcgctgtg	202920
ggggccagg	tggaggtctc	aaggcatcct	ttatgacctg	gccattggat	gtaaaagaaa	202980
acatatcca	tgctgtggtt	cttgtatctt	gtttcattcc	tcaccattga	aagagaaagt	203040
ccatgtattg	tctccagcac	atccttgaaa	tgttatactg	ggatggatta	ctgatgcca	203100
tcggtagttg	agccccagaa	gagggtagta	gcatctctgc	ctcagggtgat	gattttagtc	203160
ttggccagag	gagagcggag	tcaccagtat	atctgtggtc	catgttgcta	gctctggtaa	203220
aattaaaaat	actggtgaag	tgtttgtttt	attagtacac	tagacagtaa	gctctgtttt	203280
gttgttttca	aataacctat	tttcaactttt	gtttgggcaa	agacatttaa	attgaaattc	203340
aattctaatt	tttggttaatt	gtggaaagg	taattaacag	ttcctatcag	gtatttttaa	203400
tgtggaaaag	gacagaaacc	caactcctaa	aatccttaaat	taaggtaaca	gtgctttaaa	203460
aaaaaaaaat	gcatggggca	attagtcggc	aactcaatga	gtgactaaag	tacttttatt	203520
taacatccac	aacttcaact	gttaagtttt	attaattact	aaatcagctt	tattaaaatg	203580
ttgacattta	tttagctatt	ttgaataatt	atagtgactt	gacgagtgtg	tatgaggaca	203640
cagccaatgt	aagccagtgt	atccattttt	tagaggtgca	ttttttttta	aagaattctg	203700
tagatagaag	tgctctgaaa	acaactaaaa	tatgtttatt	catggtagta	tcaaaaaatg	203760
tttgtaaaaa	ccatctgctt	ctcccgccca	gccgagttca	ttctccagca	ccgtgaccgc	203820
tggttctcat	gtacagcaca	tatgcgggag	agttggcaga	aaatttgtga	agagatgccg	203880

# ES 2 905 208 T3

caaaggaagg gtctgttgac ggggtgggatt ggggggttttg atgaagttgc ttagtcctgg	203940
ttttgttttg aaaattactg cgttgcattt ttgtgttaag tttttgaacc cacgtgtgtt	204000
ttggtggagt atgagttgga agtcactgca aactagcata aacaacaaag ctcacagagt	204060
aggcacagat gtagagaaca gagacaaaaa tgggggtgagg tggcagtaaa tctaggatag	204120
ggaaaaatta atgtgaggggt gggaaataaa ctgtaattac ctgaaatcaa atgtaagagt	204180
gcaataagta tgctttttat tctaagctgt gaacggtttt ttttaagaatc attccttcct	204240
aatacatttg tgtatgttcc atagctgatt aaaaccagct atatcaacat ataatgcctt	204300
tttattcatg ttaatgacca acgtaagtgg ctagccttta tgtcttattt atcttcatgt	204360
tatgttagtt tacatacagg ggtgtatgtc tctgtgctgt ccccttctcc tgccttcatt	204420
ttaaaatgca tccatgggtc ctccgtgttt cctttggcca tgccacatat atagactcag	204480
tttggccttc atgatatcgc ctgatttttg aggactgtat cacagtgata tgtatttgtg	204540
gtaatctcat ttgttggttg tacatctgat cctttcctca acatggcaat tgctgccttt	204600
cctaagatag gatcatacaa ctgatcaggg gattgaattt gatcattcat caacatgtgt	204660
ctctgaattt tattcagtag ttgtcattgc tctttggttt agaccaagaa aaaggaaatc	204720
cccccttttc atgtattcct tggtttgagg acatgactcc tgtaaggagg aggaaaggga	204780
gatgcttcct gtttgaactg cagtgaattc acggttcctg tttcaccact ccaaacctta	204840
tggcgactca cacacacatt cctcttttct gttactgcca aagggttcggg tttagtagac	204900
ttcagttcca ctcaagcatt gaaaagggtc tcgtggagtc tggggcgtgc ccagtgaaaa	204960
gatggggact ttttaattgt ccacagacct ctctatacct gctttgcaaa aattacaatg	205020
gagtaactat ttttaagct tatttttcaa ttcataaaaa agacatttat tttcagtcaa	205080
atggatgatg tctccctctt tcccttatt ctcaatgttt gcttgaatct tttattattt	205140
tttttaattc tccccatac ccacttcctg atactttggt tctctttcct gctcagggtcc	205200
cttcatttgt actttggagt ttttctcatg taaatttgta taacagaaaa tattgttcag	205260
tttgataga aagcatggag aataaaaaaa gatagctgaa attcagattg aagaaattta	205320
tttctgtgta aagttattta aaaactgtat tatataaaag gcaaaaaaag ttctatgtac	205380
ttgatgtgaa tatgcgaata ctgctataat aaagattgac tgcattggaga agtcttcac	205440
aagactatth ttctaacacg attacattca gtaacaaaag tagtcagcag ttttaacagt	205500
ttttctagac aatggagaga ctgagaaatg tacattttgt ttcatacata atgttggtta	205560
ctgcttagtg ggtagaagtt caagtaagtt gtcaagtttc atgcatggta gggtatacgt	205620
gctatacaac ttgcagtggc aacagtcgtt tgtcagggtg ttggtgatgac ccttaaatat	205680
ttgagatggt gtgacctgat gtatctttag tttcaaacca ctgctttcct ccatgtgggt	205740

# ES 2 905 208 T3

cagttggagt atgtgctcta ctttagtcat gtttaaagtt tatctgcaga aactcacctt	205800
agaattgtat tttttcaaac ttttgacagc ttacattttc tatagcaaca cagcacacgc	205860
acgctaacat ttacttgaaa ctatgcactc atgttttcta cttcattttt ttttatgctg	205920
gttacctcag tgagttgatt ttctgcattt gatttcatga cccttcccca aataaaattc	205980
actgaagtct gaaaaactcc tagagtatct tcagacaaaa tatatcaaat tactgggcag	206040
agtttccaga aaggaagtaa accgttttaa aactcatctg cagccaggtg cagtggctca	206100
cgcctgtaat cccagcaatt tgggaggccg aggcgggtgg atcacctgag gtcaggagtg	206160
gagactagcc tgaccaacat ggtgaaactg tctctactaa aaaatacaaa aattaggcca	206220
ggtgtggtgg ctacgcctg taatcccagc actttgggag gccaggcag gcagatcacc	206280
tgaggttagg agttcgagac cagcctgacc aacatggaga aacccctct ctcctaaaa	206340
tacaaaatta tccggctgtg gtggcgcag cctgtaattc cagctactca ggaggctgag	206400
gcaggagaat cgcttgaacc cgggagtgag ccgaccgaga ttgtgccatt gcactccagc	206460
ctgggcaaca agagcaaaac tccatctcag aaagaaataa aaaaaagctg ggcattggtg	206520
ccagcacctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaacctggg	206580
aggcggaggt tgcagtgagc tgagatcacg ccattgcact ctagcctggg caacagagcg	206640
agactctgtc tcaaaaaaaaa cacttcacct gtttatcctt atgtctgaga ataatatgaa	206700
ggaacagaaa agcctaaaaa gggcttgtgc ctgaggaatc tggtttcacc cctcctccca	206760
aacaataaaa tgttatcaag acttaaaagg ctaaggcagg aggattgctt gagcccagga	206820
gtttgaggca agccagggca atatagcaag acaccacgc taaaaataaa aataaatgtc	206880
aagacttaat ttcctatgaa ctgcagtttt tctcttctga aaatggtaat tctataatat	206940
aaacatcata gaaattcatt ttctaaacct tcatgtgtga ttacaacaga gtagatgtgg	207000
ctttaagaac atactatacc atatatgtga ggttttcctt aaaatttagc ccagaactat	207060
ggacactttg gttattataa agttgtatta taaagaactc taccacacta gctcttctga	207120
aattttatca ggggctgtga cacttggacc tactgtcttt tgagttatat agttctccta	207180
gactcaaaat gttagggcaa aaagtgttct taacactgag ttgggctcaa tggctcacgc	207240
ctaaatccca gcactttggg aggctaaagt gggaggatca cttgaagcca ggagttccag	207300
accagcctgg ccaaaaaaaaa aatttaatta gctgggcatg gtgtcacgca cctgtgatcc	207360
cagctgaggt cgggggagac tgcttgagcc tgggaggtca aggctgcagt gagctgtgat	207420
tgaccactg cactgcagcc tgggcggcag agcaagaccc tgtttcagag aaaaaaaaaa	207480
actggtccaa ctctctcct atcagttgct gaatatgcag ccccaaagga tatgactcgc	207540
taggcttatg tagccaggac ccaagatctg taacatgcat ttacatagg tatatattac	207600
agatatataa ttttgtcacg atggctgtaa cgagatttgg atagaaatgg gtattgactc	207660

# ES 2 905 208 T3

catgacagtg agttcatagc cagaaatggg	tggtgtgtta ggcattgctcc acttgccct	207720
actgttgtca tcaccaatct gggaagacac	tgctagtgtta aacaaaaggc acctgctgag	207780
gcaggccac acgccacctc agggagctcc	catttccttg aactgacag ttggtgttc	207840
ccaccattgc tcctgggtgaa atgggtgcag	caggcgacag ggtcaacctc ttctataaaa	207900
tagttctagg ggcaattgga accaagatga	cttctgtatc ttcctataac atgcatataa	207960
cagctgttct tctgcaacac ctctcatctc	aaactttatt agacaactaa ttgtggtatt	208020
tacattaagg ttccctagga aactaacaaa	gttacaaacg tgtgtgctaa aatttaacac	208080
tggaacctctg ttgccatttg aggcataacc	ctaaaactta actttgaatg tacttgtagc	208140
tgctcatcag gaagagagga acagatactg	taaatgtgtt tttttgcttt ggcataat	208200
tgacgggagg ggtggcactg cgtctgctgg	aatatgttta caatctggc tatctggaag	208260
tttttctata aaaatcaaac tgggatccca	gggtcactac acttagctta ggtccaatgg	208320
tctagaaata acaactgatt caatttagag	agtatttcat tcaggccagg cctagttcta	208380
agagctttac ctaactaact catttaacct	ttttaatcca ttctacaaat taggacatta	208440
aggtacagat caaagttatt tgcccaaact	catagcaagc aaatggtaga gctcctagtc	208500
agatccagca agtctgactc caacagcctg	agttctggaa gcattacacc agcttttcaa	208560
atgtcagatt gagacaactt agtaggctgt	aaaatcagtt taggaggtct caactggcca	208620
ttcttcttta gtatgtagaa taaaatgaaa	atagtgtgca tcatggtaaa tactgttttg	208680
tgaacttttg gtttgatata tgtgtacaca	agtatattta tatgctaggt aatatgaaat	208740
tcttaaactg tgatcaaaaa ggctgacacc	aagctgtgtt gactcagatc atctgactcc	208800
gcctagaaca agac		208814

## REIVINDICACIONES

1. Un método para la estadificación y/o tipificación de una enfermedad cancerosa, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
  - 5 (a) detectar alteraciones somáticas del ADN de una o más células cancerosas diseminadas (DCC) obtenidas de uno o más ganglios linfáticos; y
  - (b) determinar la evolución somática de la una o más DCC, basándose en las una o más alteraciones somáticas detectadas en la etapa (a),
  - 10 en donde la evolución somática de la una o más DCC es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa y en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.
2. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa en un sujeto, en donde el tratamiento se inicia, continua o interrumpe según el estadio/tipo de dicha enfermedad cancerosa, en donde dicho estadio/tipo de dicha enfermedad cancerosa se determina:
  - 15 (a) detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto;
  - (b) determinando la evolución somática de la una o más DCC basándose en la una o más alteraciones somáticas detectadas en la etapa (a); y
  - 20 (c) determinando el estadio/tipo de la enfermedad cancerosa en función de la evolución somática de la una o más DCC determinada en la etapa (b),
  - en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.
3. El método de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la una o más DCC se obtienen de un ganglio linfático centinela.
- 25 4. El método de las reivindicaciones 1 o 3, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 2 o 3, que comprende además la determinación de la densidad de DCC (DCCD), en donde la DCCD es el número de DCC por millón de células en el ganglio linfático utilizado para obtener las DCC, en donde la DCCD es indicativa del estadio/tipo de la enfermedad cancerosa.
- 30 5. El método de la reivindicación 4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde una DCCD de más de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 indica la aparición de metástasis.
- 35 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-5, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde las alteraciones somáticas comprenden al menos una de las alteraciones somáticas seleccionadas del grupo que consiste en una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 y una mutación de *NRAS*.
- 40 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde una mutación de *BRAF*, una pérdida del cromosoma 9p11-13, una pérdida del cromosoma 9p21-24, una ganancia del cromosoma 7q21-36 y/o una mutación de *NRAS* indica que la una o más DCC progresarán a metástasis.
- 45 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde la etapa (a) comprende además evaluar la proliferación de la una o más DCC, en donde una proliferación aumentada de la una o más DCC indica que la una o más DCC progresarán a metástasis.

Figura 1

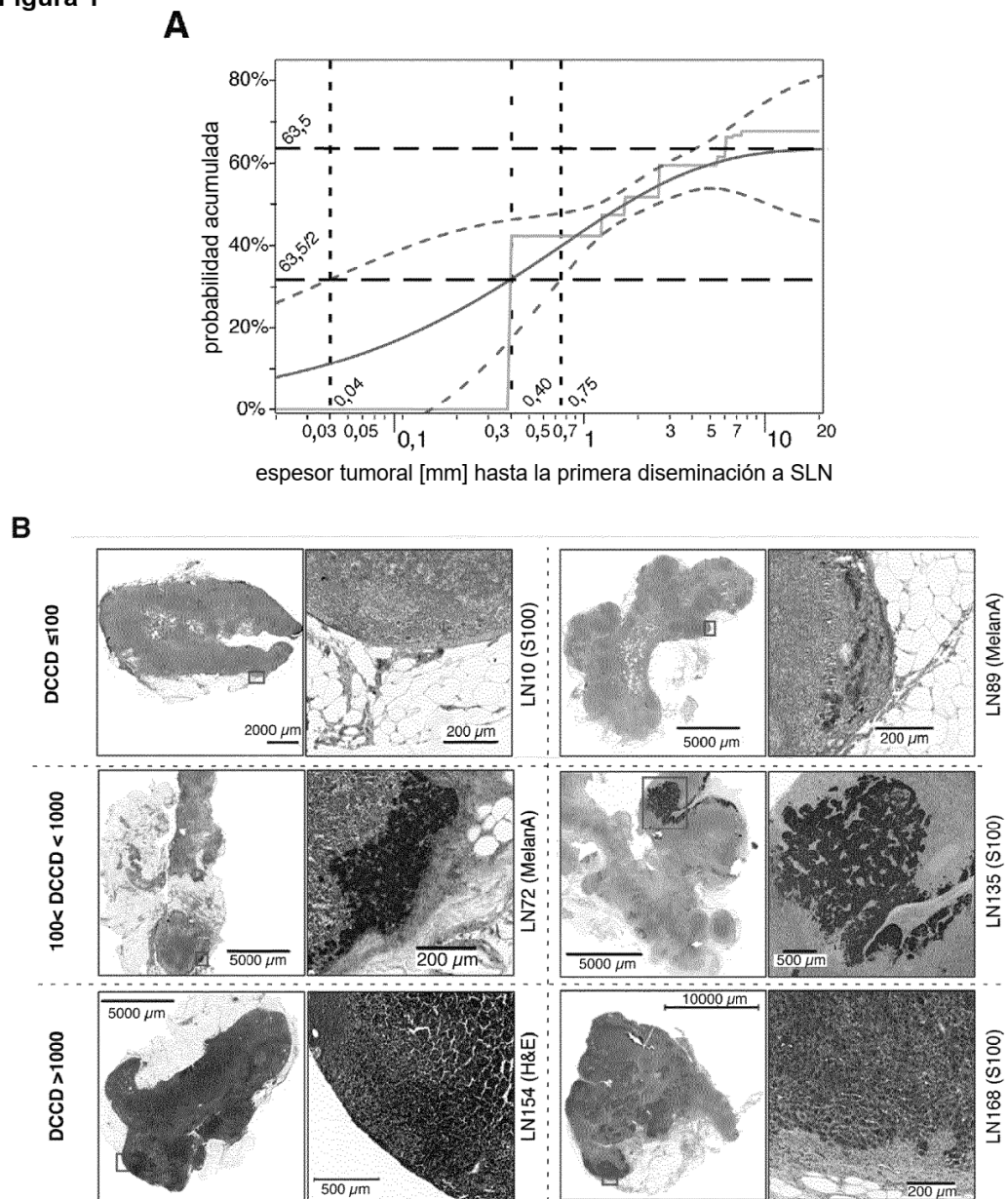
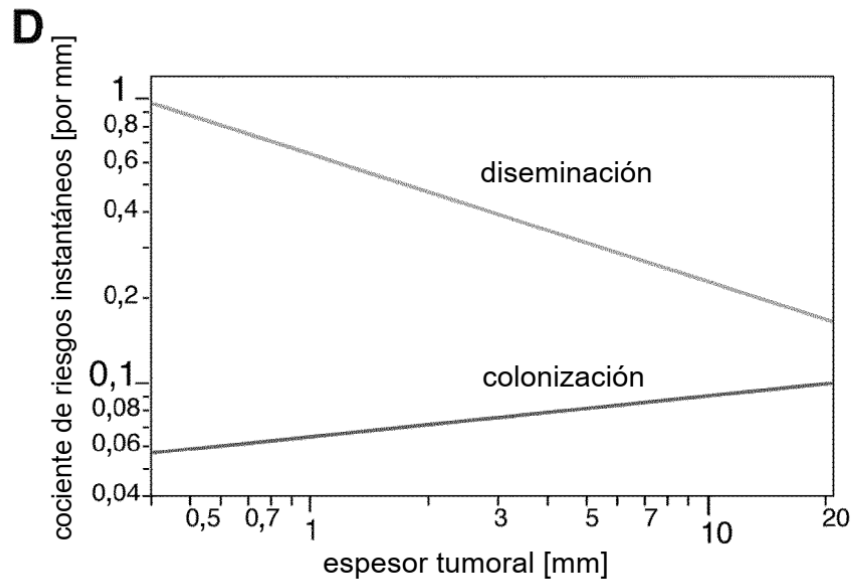
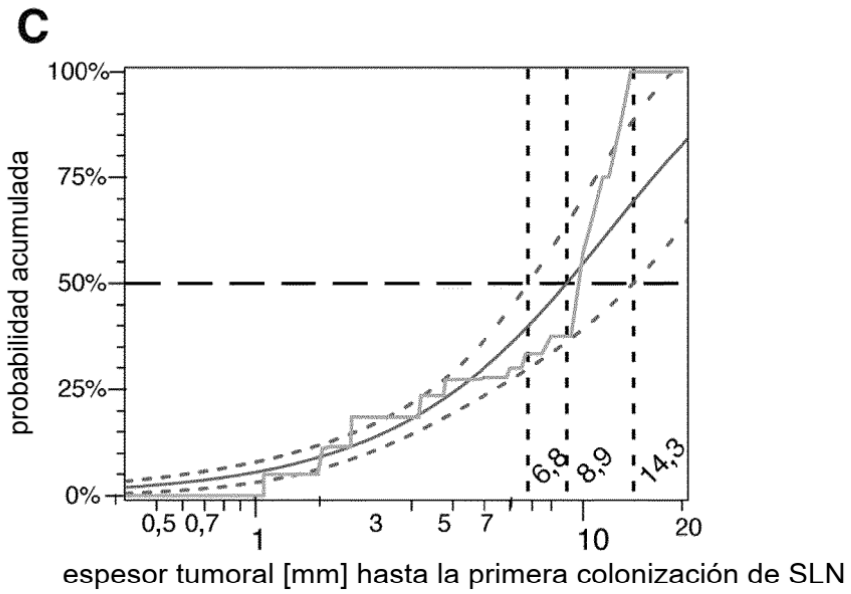




Figura 1 cont.



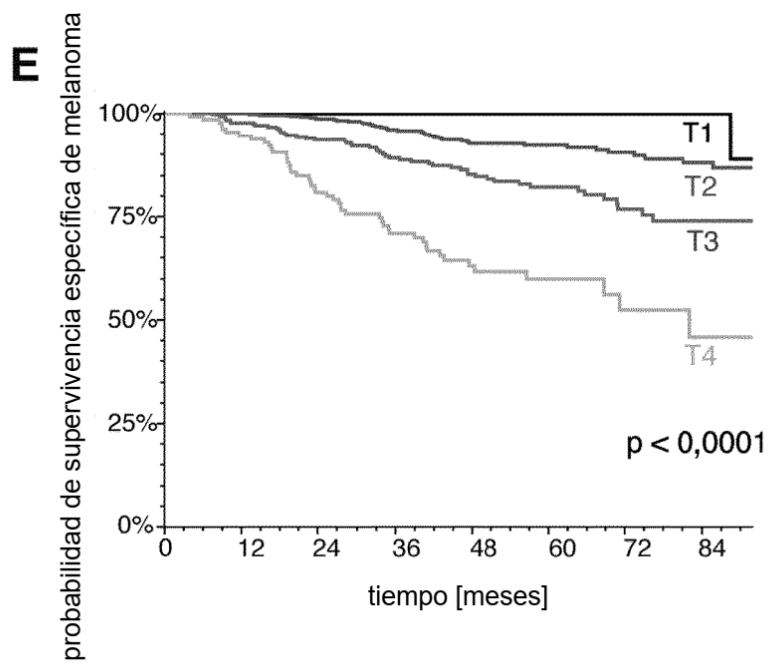


Figura 2

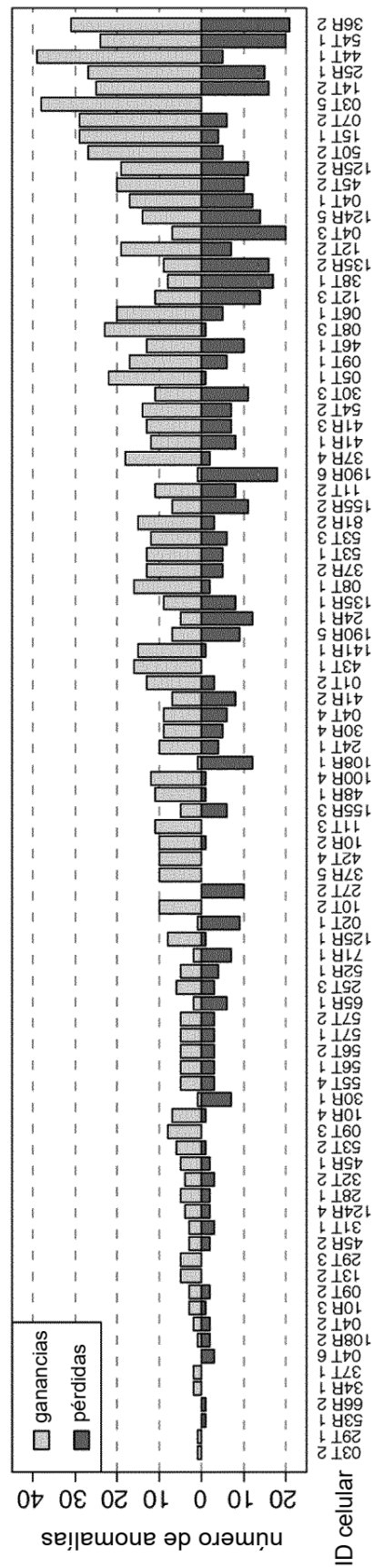


Figura 3

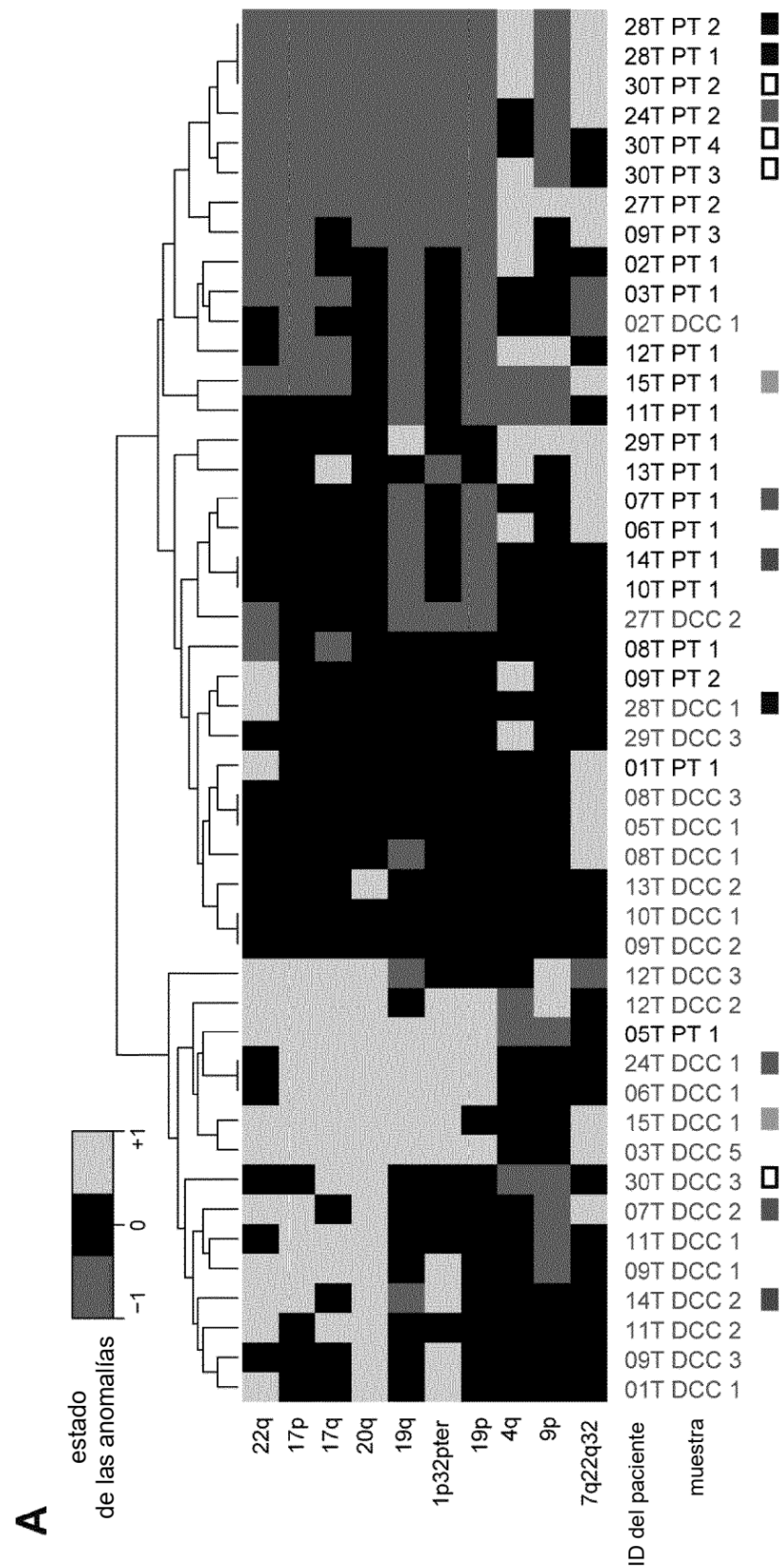


Figura 3 cont.

D

valor de p ajust.	20q	19p	17q	17p	4q	22q	19q	4p	16p	11q	3p	10q	1p	2q	10p	16q	6q	12q
	0,0002	0,0002	0,001	0,001	0,002	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,01	0,027	0,027	0,029	0,031
tipo	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC	PT	DCC
ganancias [%]	4	62	4	17	9	42	4	52	4	42	52	4	13	8	4	42	52	4
pérdidas [%]	35	0	74	8	48	0	52	4	13	8	4	13	8	4	52	4	48	0

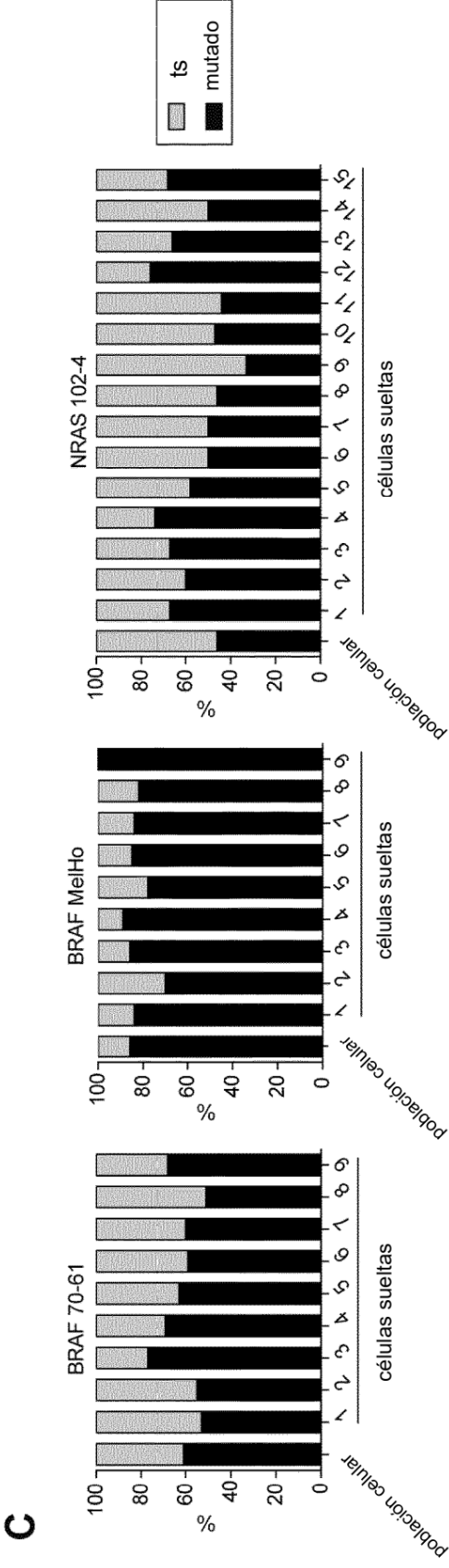


Figura 3 cont.

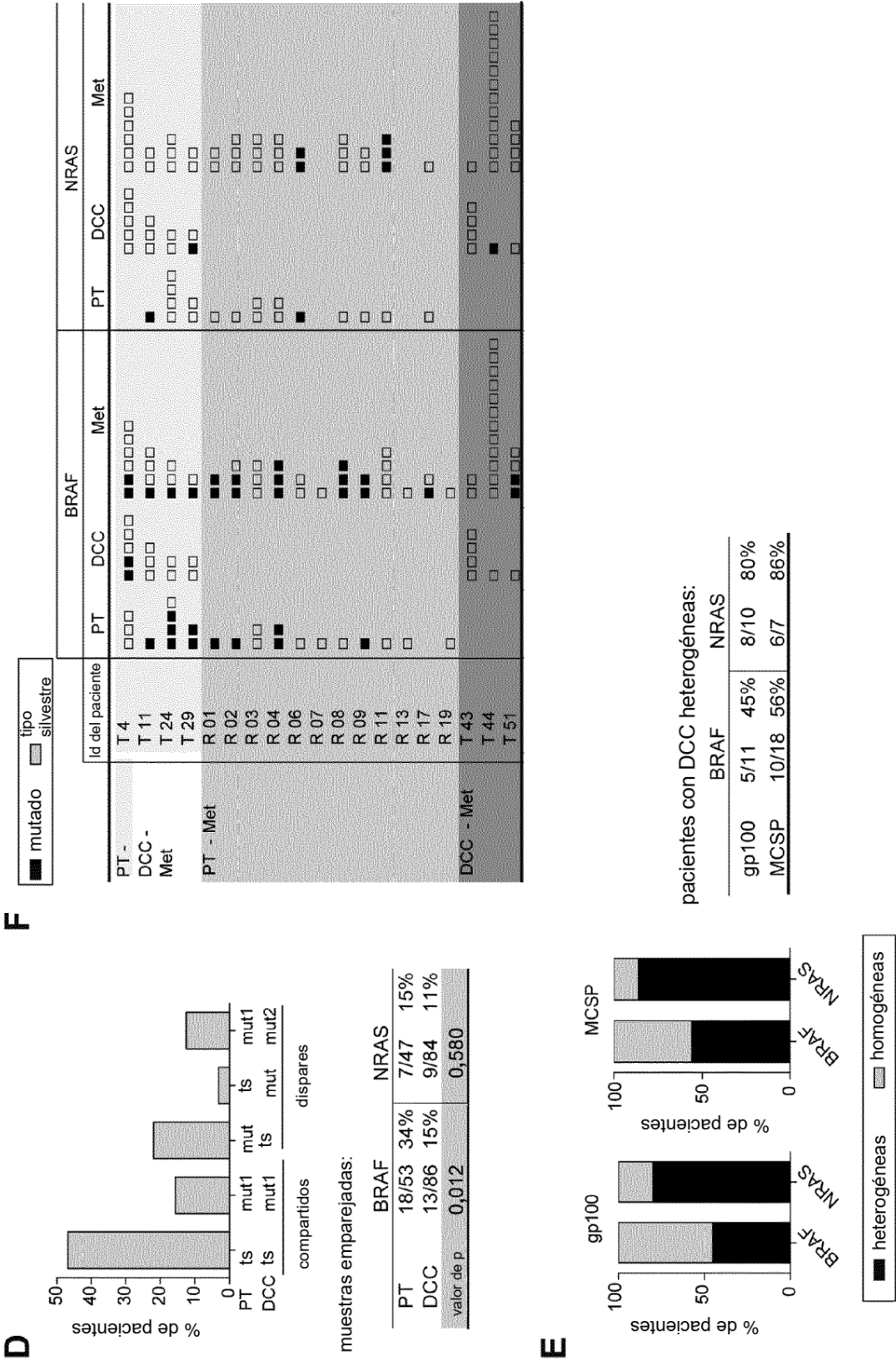


Figura 4

**A**

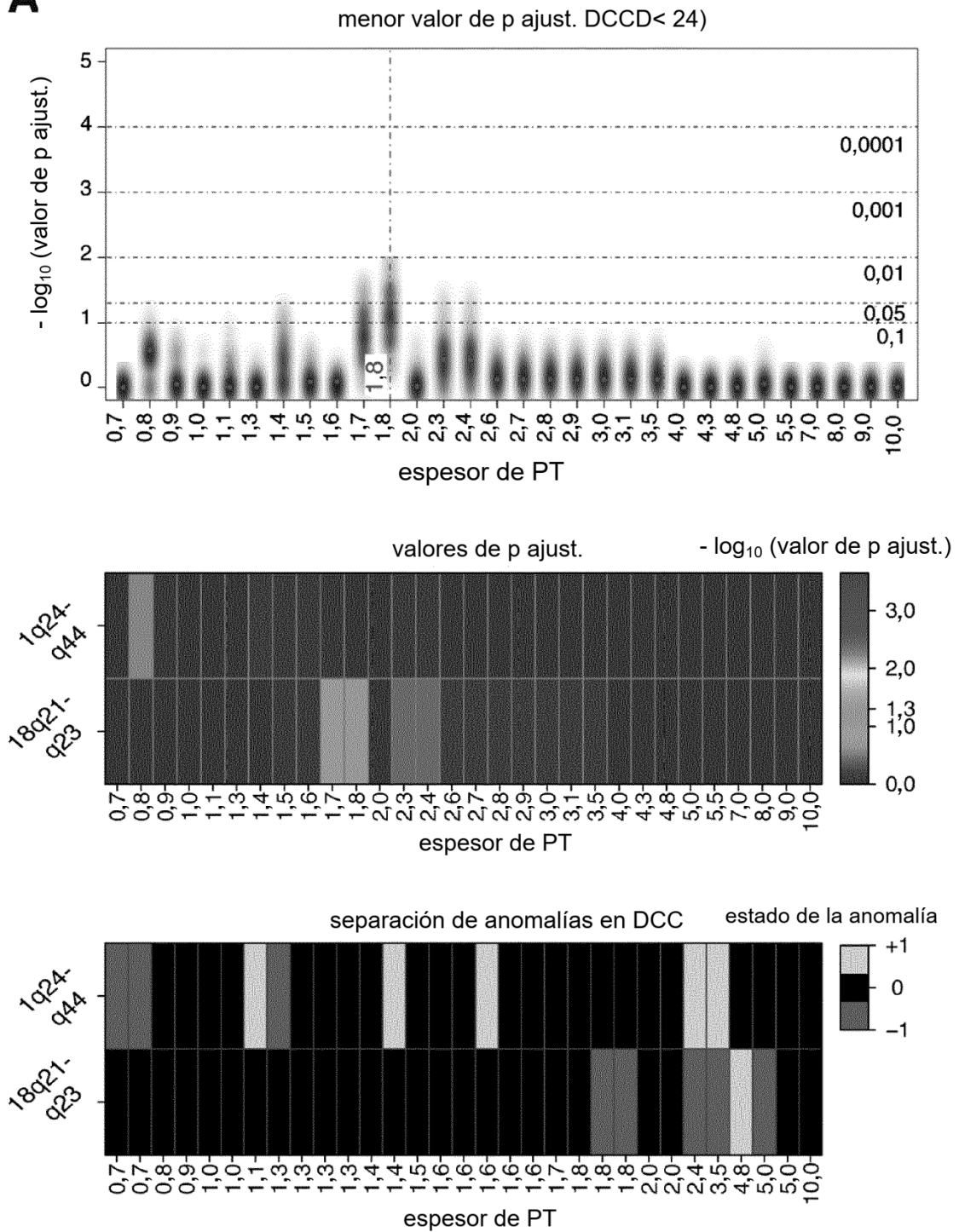
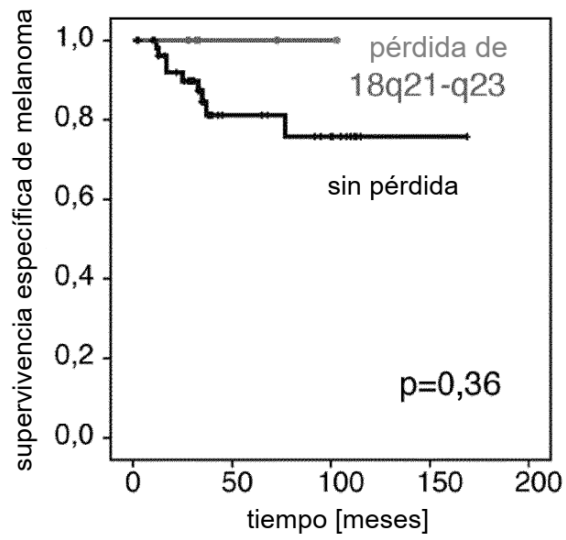


Figura 4 cont.

**B**



**C**

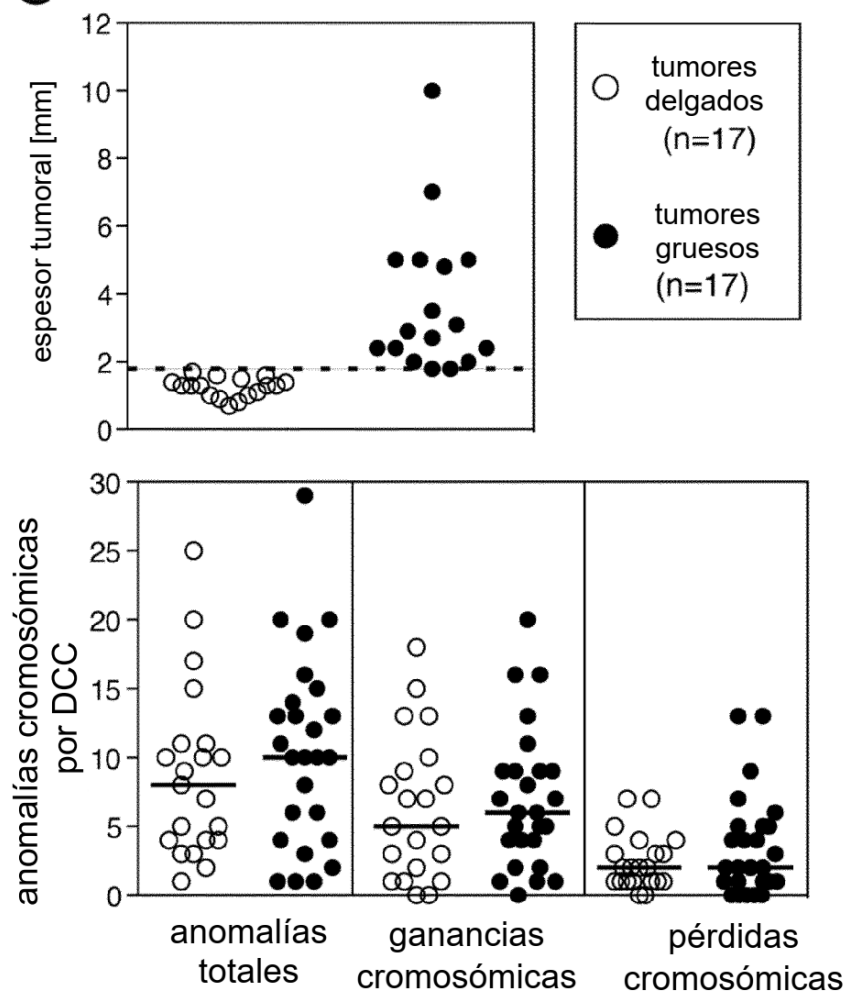




Figura 5

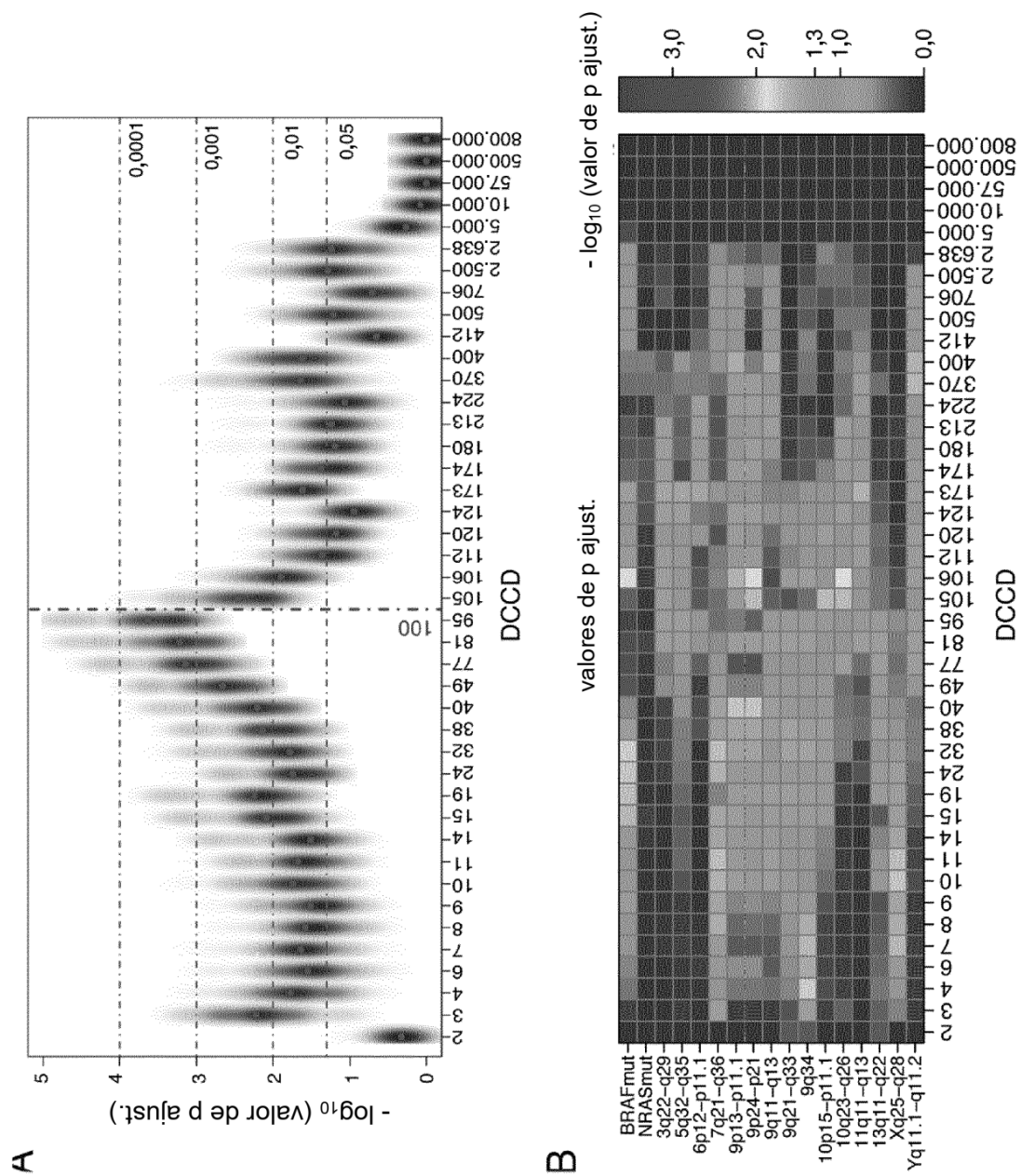


Figura 5 cont.

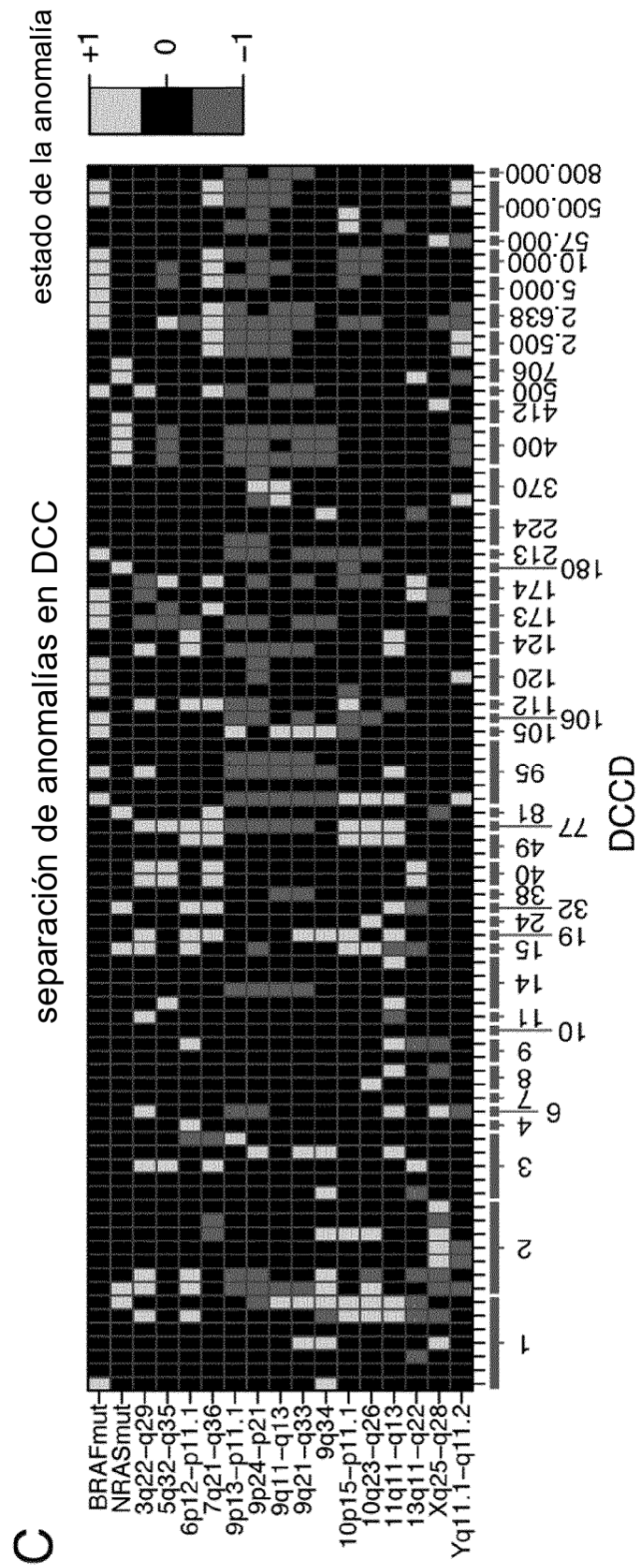


Figura 5 cont.

D

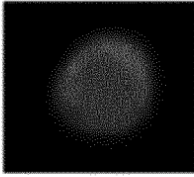
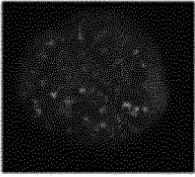
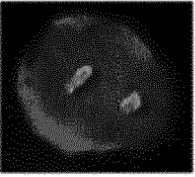
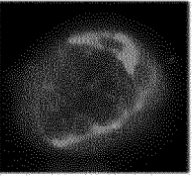
	G0	G1	G2	mitosis
				
patrón de tinción de Ki-67		Grupo A (DCCD $\leq$ 100) n células	Grupo B (DCCD $>$ 100) n células	
Mitosis		3 (1,4%)	46 (6,3%)	
G1 temprana		8 (3,8%)	68 (9,4%)	
G2		13 (6,2%)	46 (6,3%)	
G0		186 (88,6%)	567 (78,0%)	
n células MelanA <sup>+</sup>		210 (100%)	727 (100%)	
n ganglios linfáticos (células/ganglio linfático)		37 (1-28)	21 (10-50)	

Figura 6

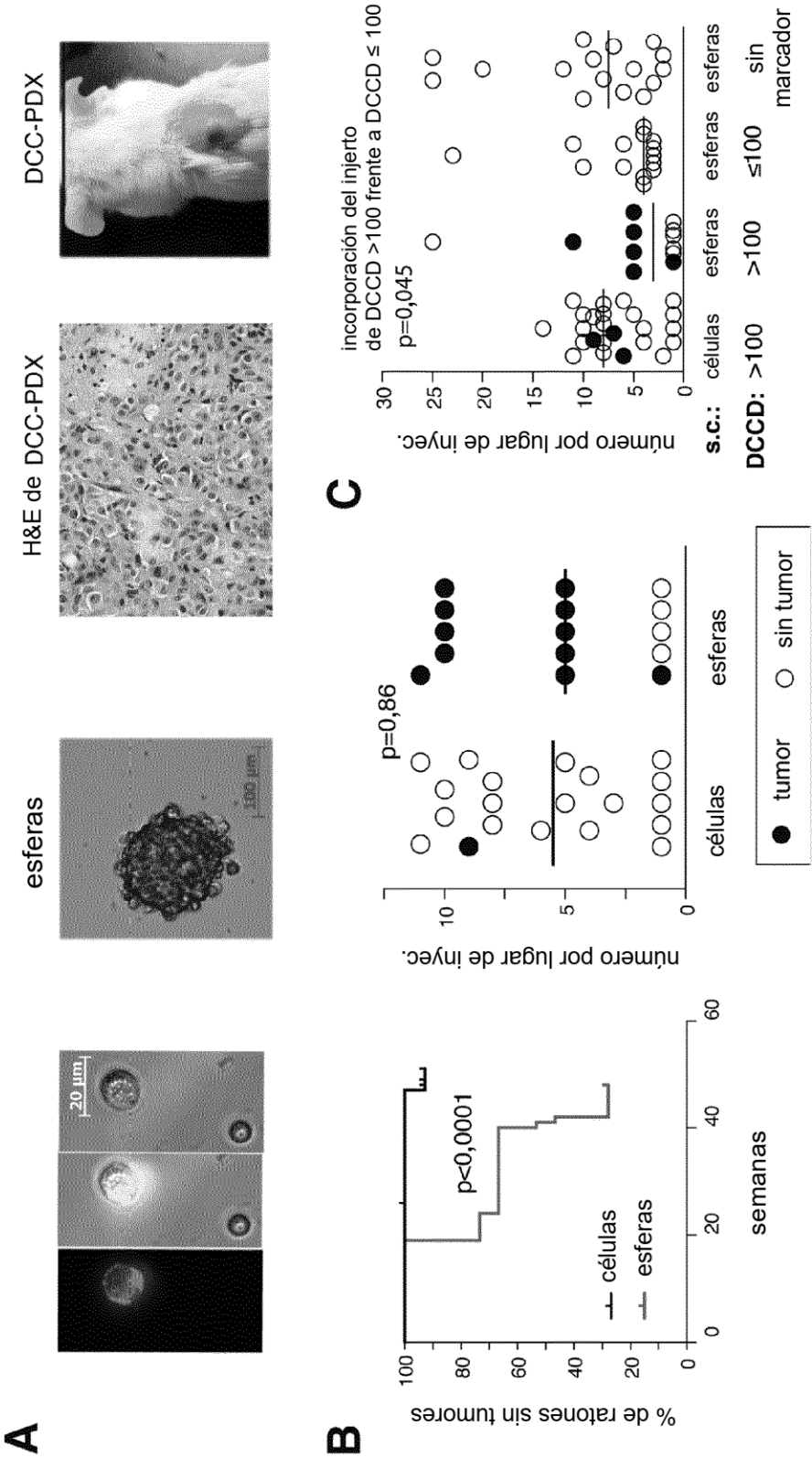


Figura 6 cont.

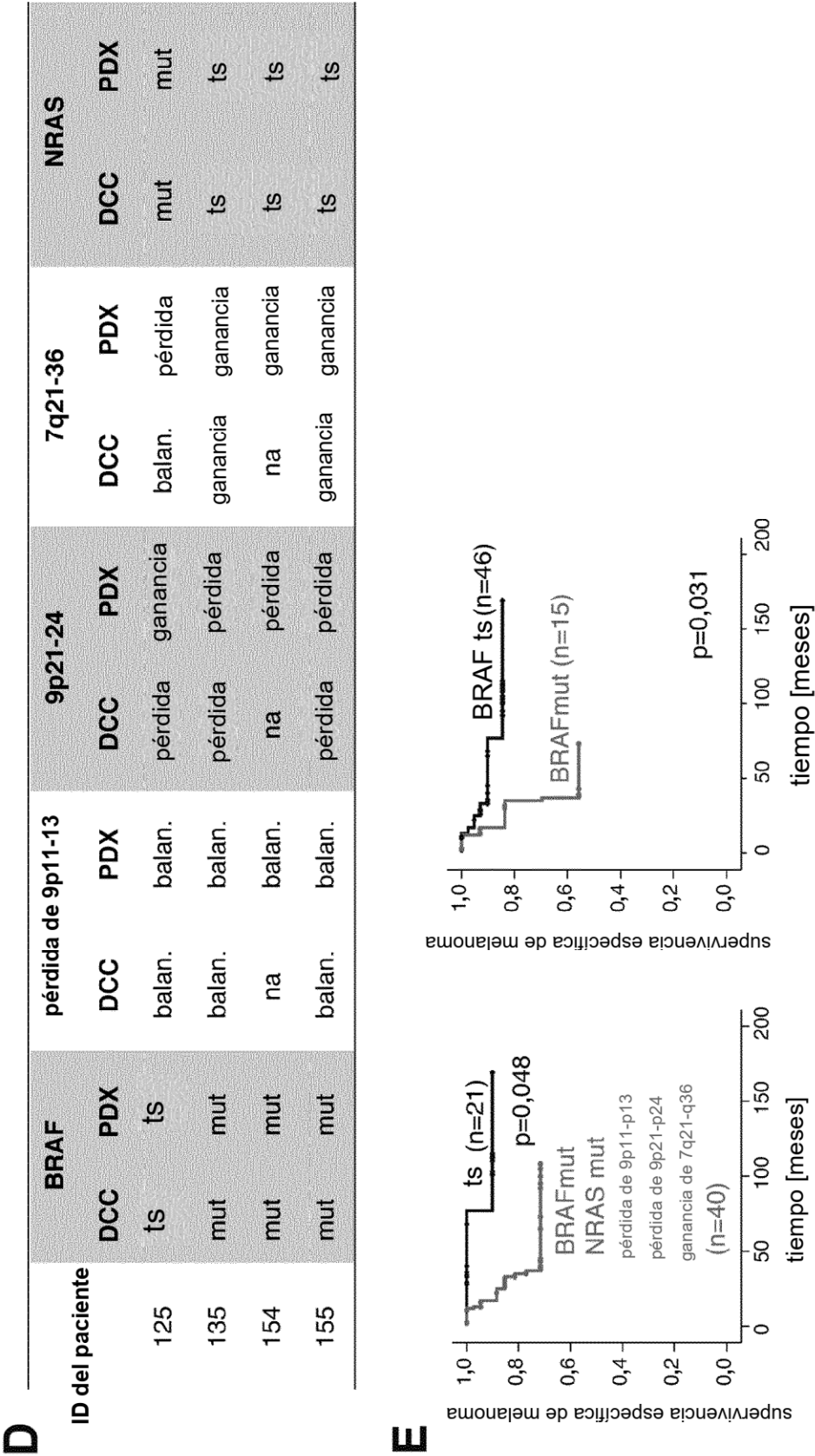


Figura 7

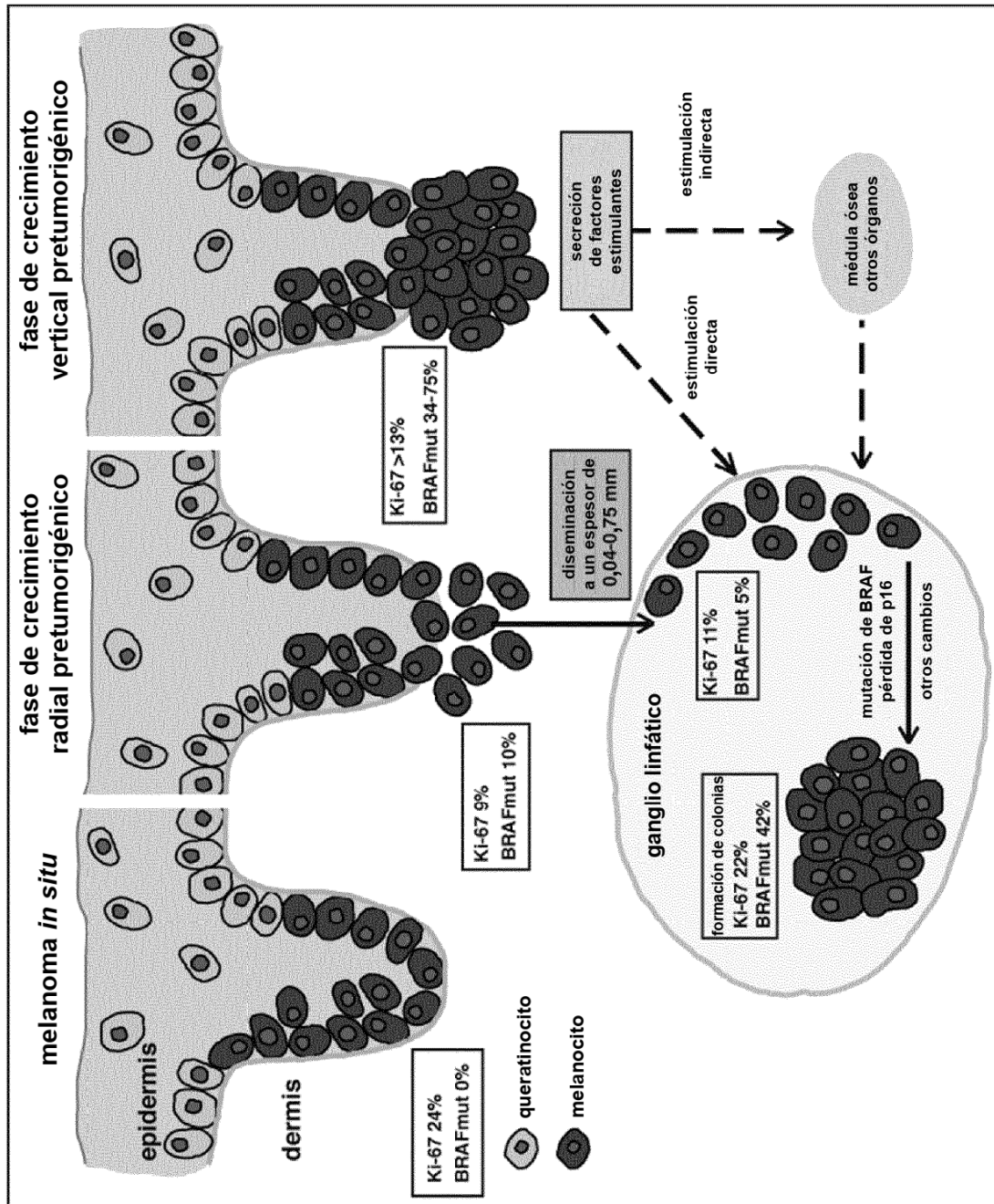
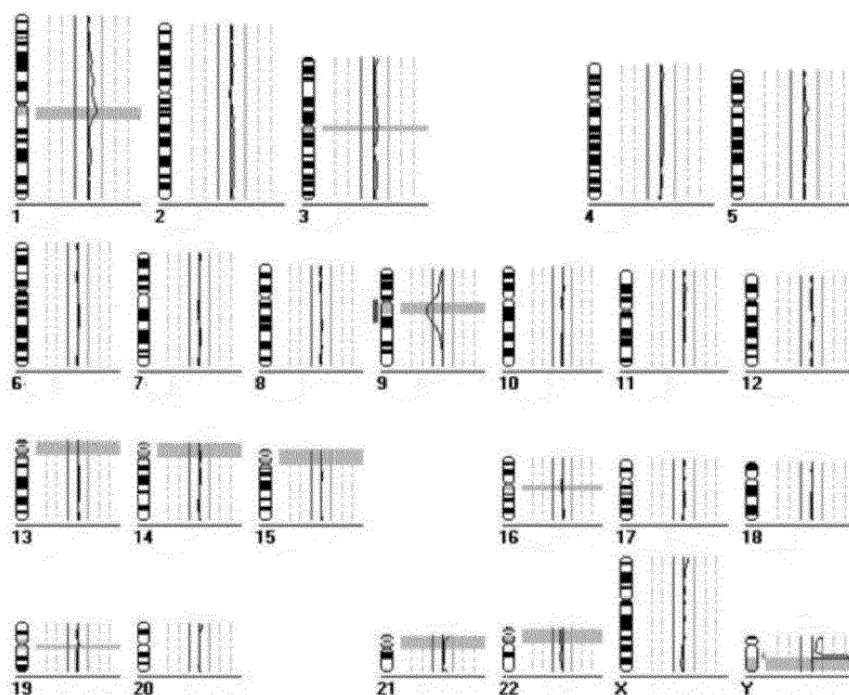


Figura 8

## 2316 KMN1



## 2349 KMN1

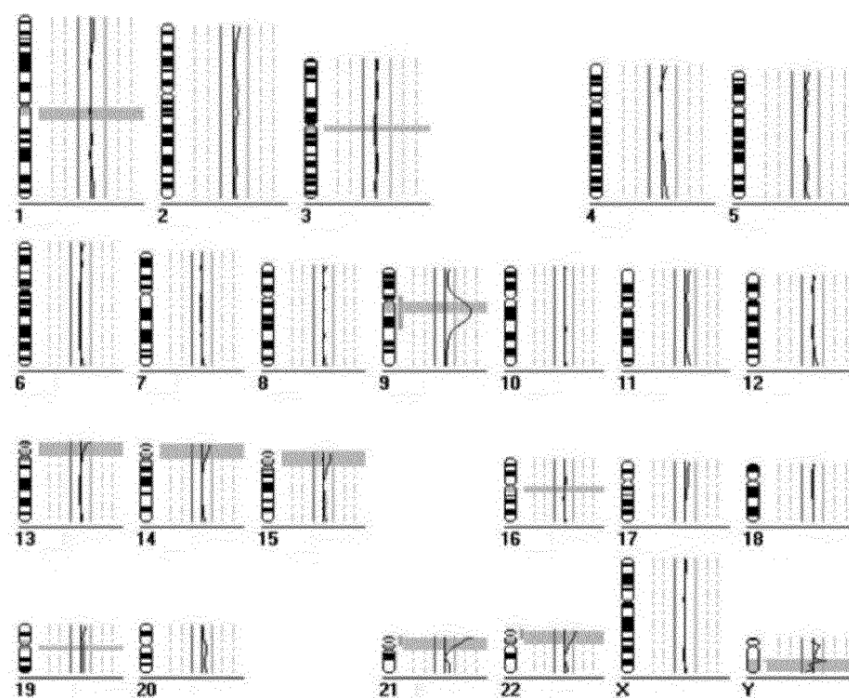
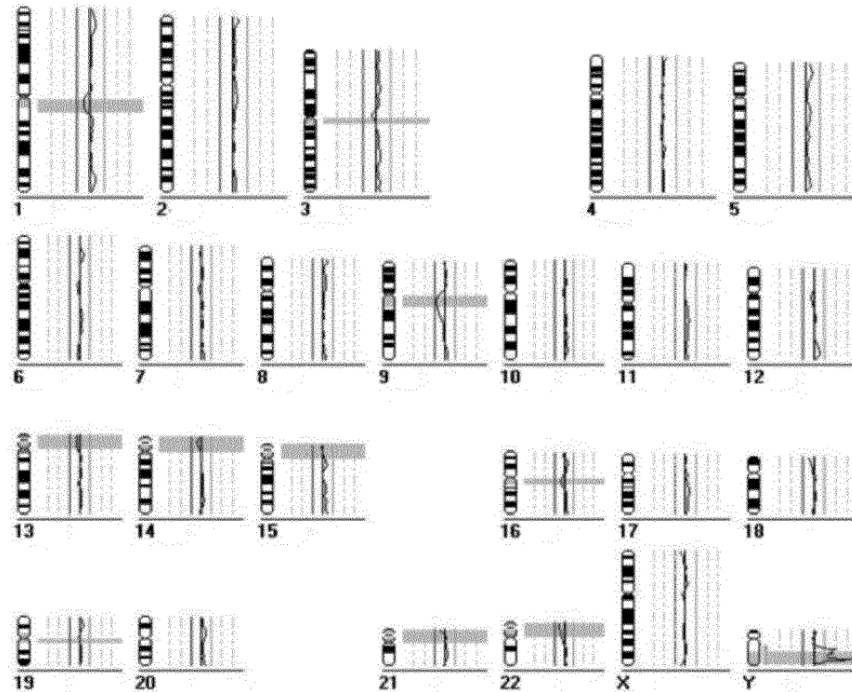


Figura 8 cont.

## 2337 KMN1



## 2349 KMN2

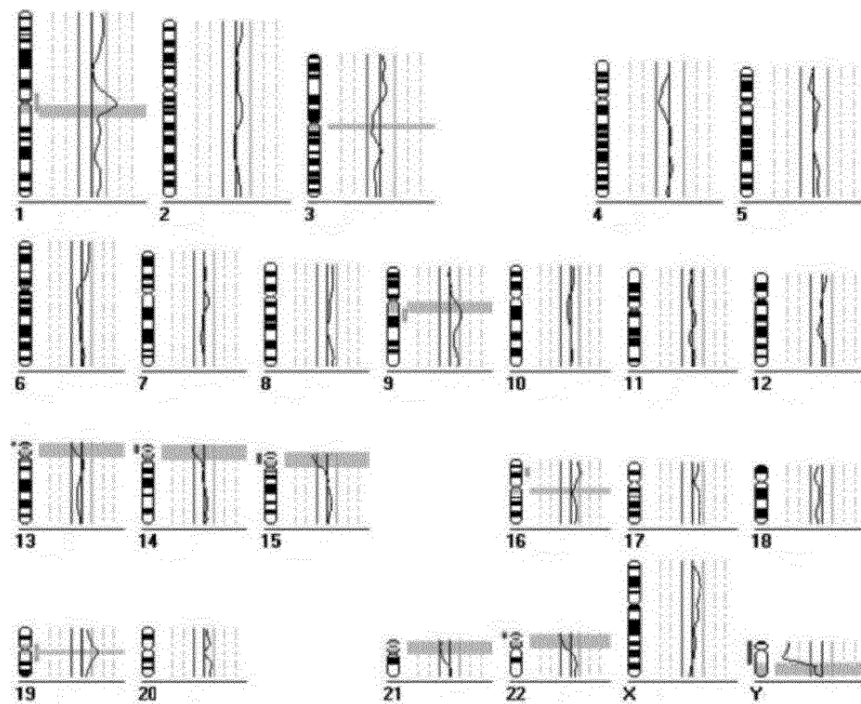
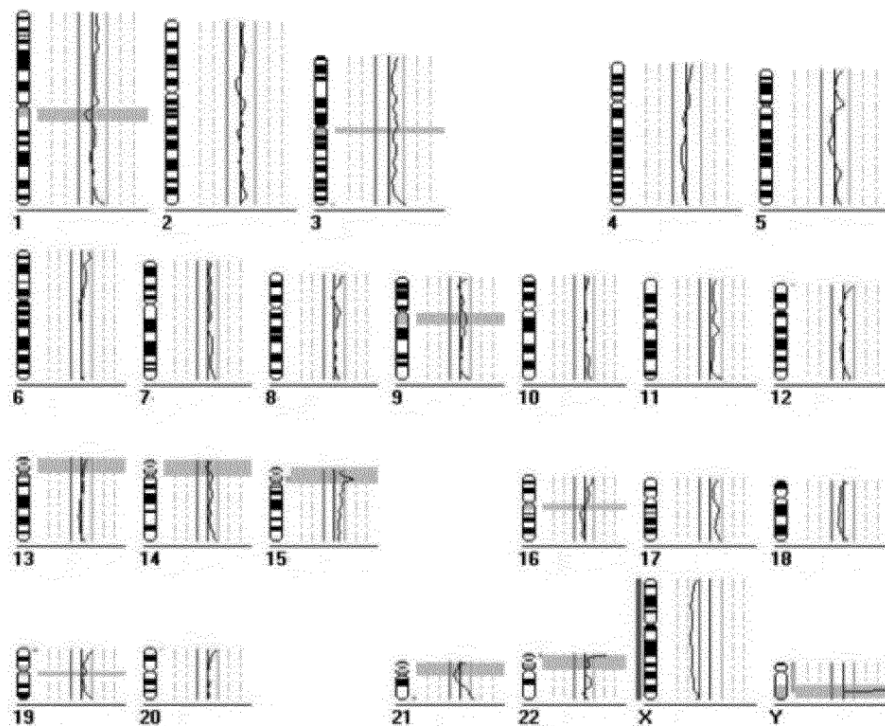




Figura 8 cont.

## 2436 KMN1



## 2436 LKN1

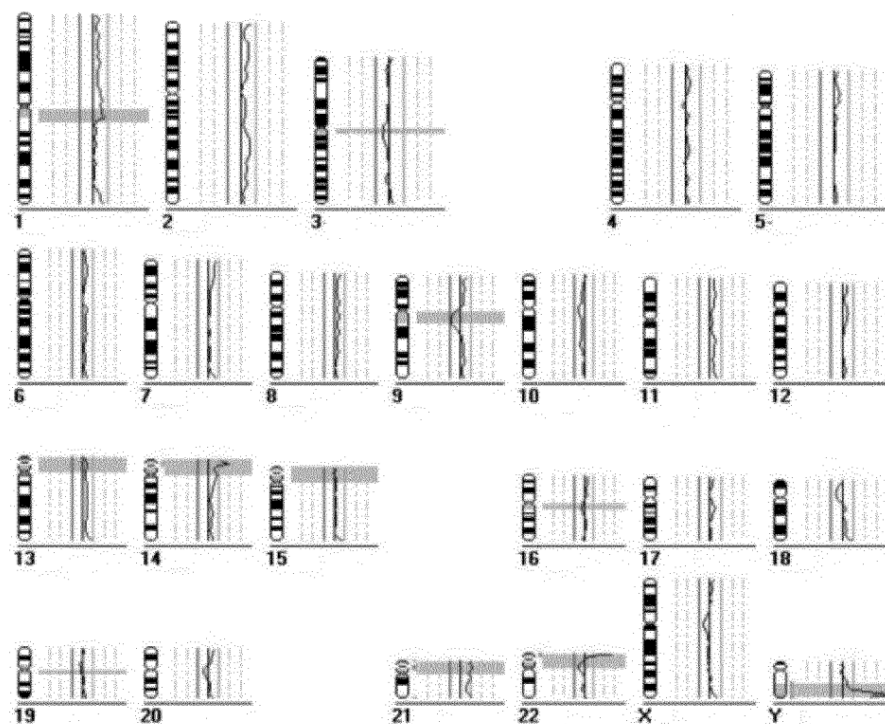
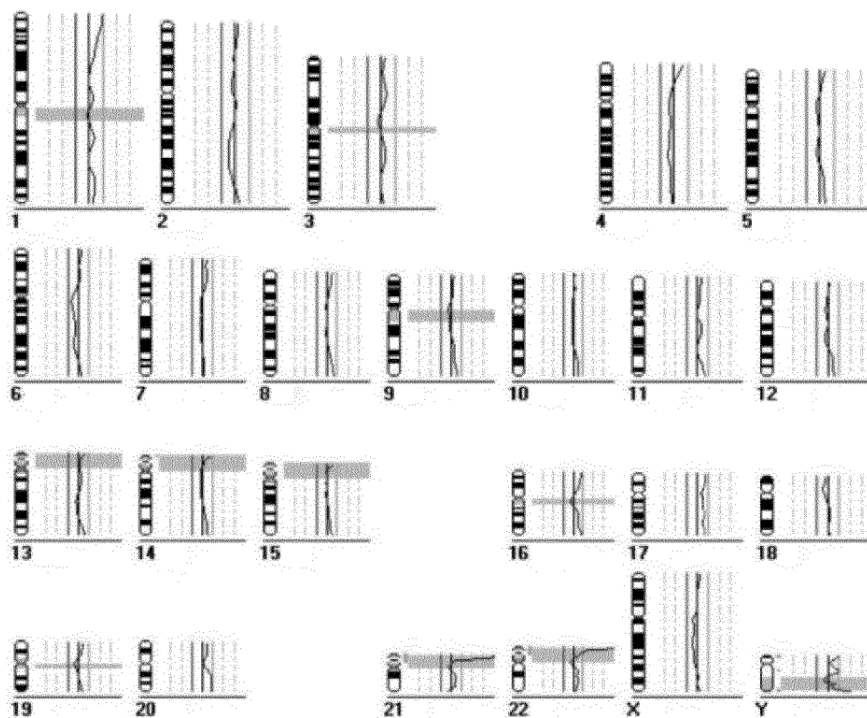


Figura 8 cont.

## 2436 KMN2



## 2501 KMN1

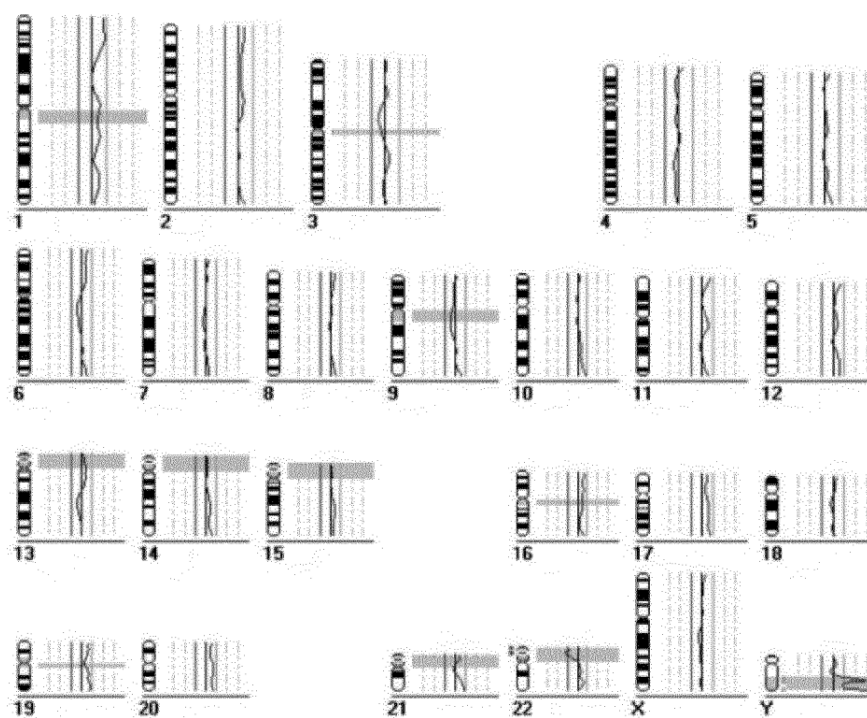
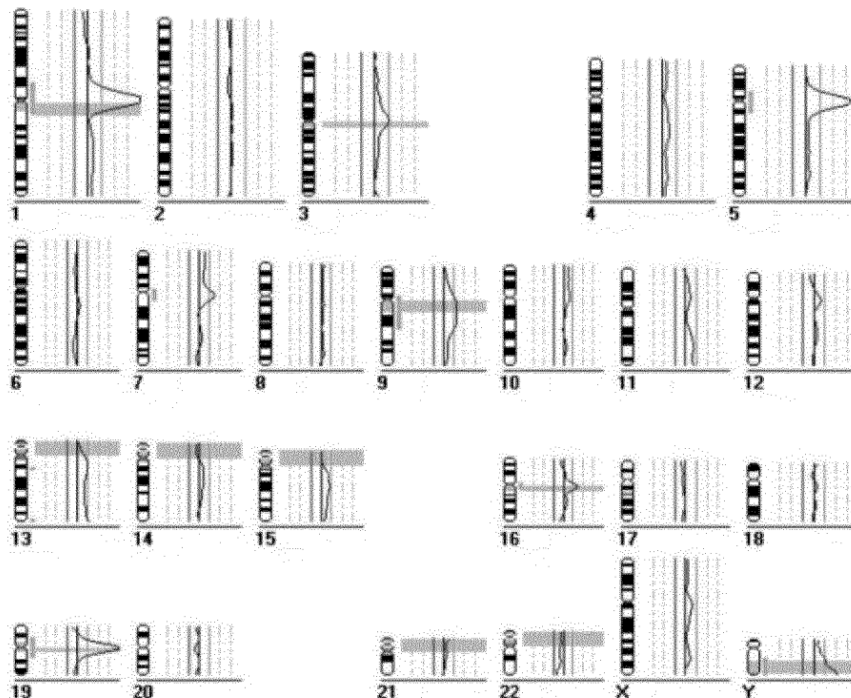


Figura 8 cont.

### 3214 LKN1



### 3425 KMN1

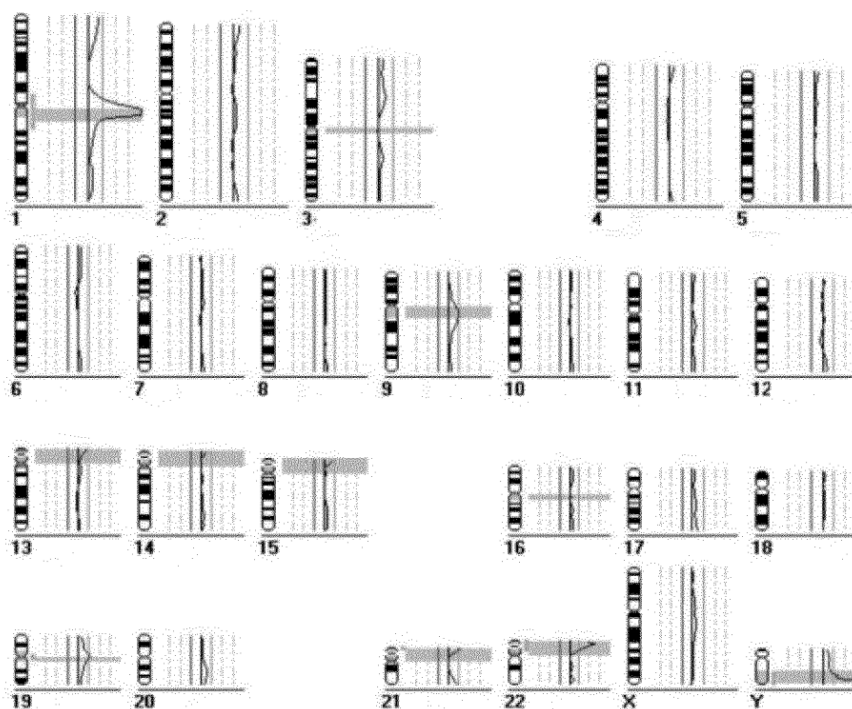
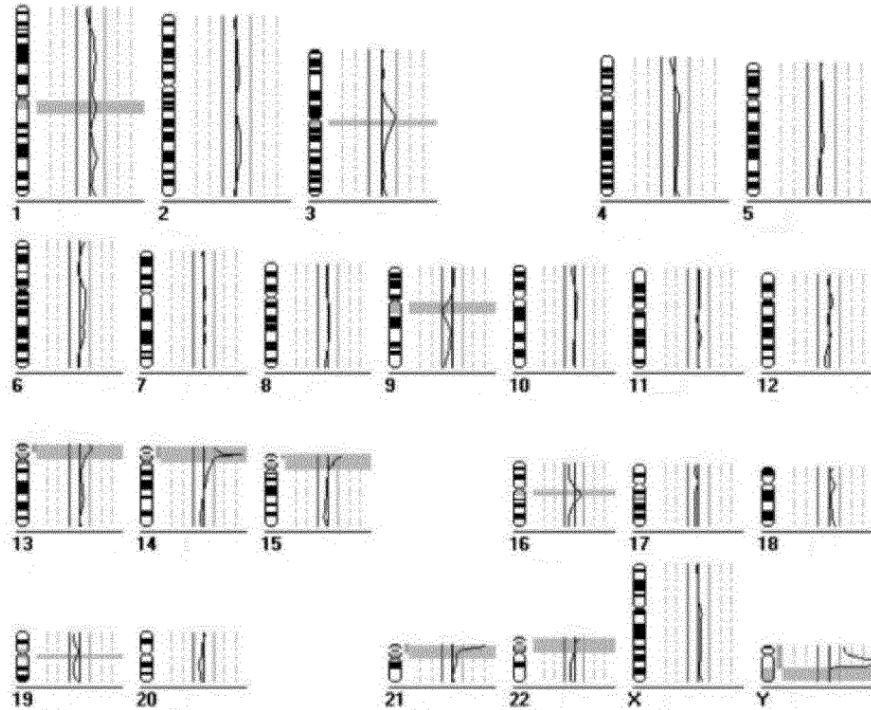


Figura 8 cont.

### 3596 KMN1



### 778 NZ1

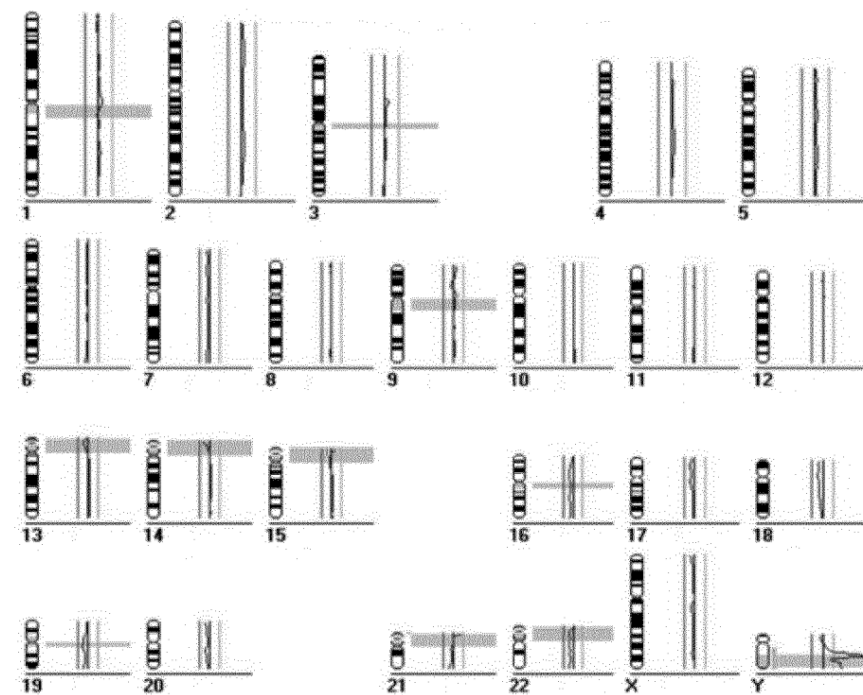
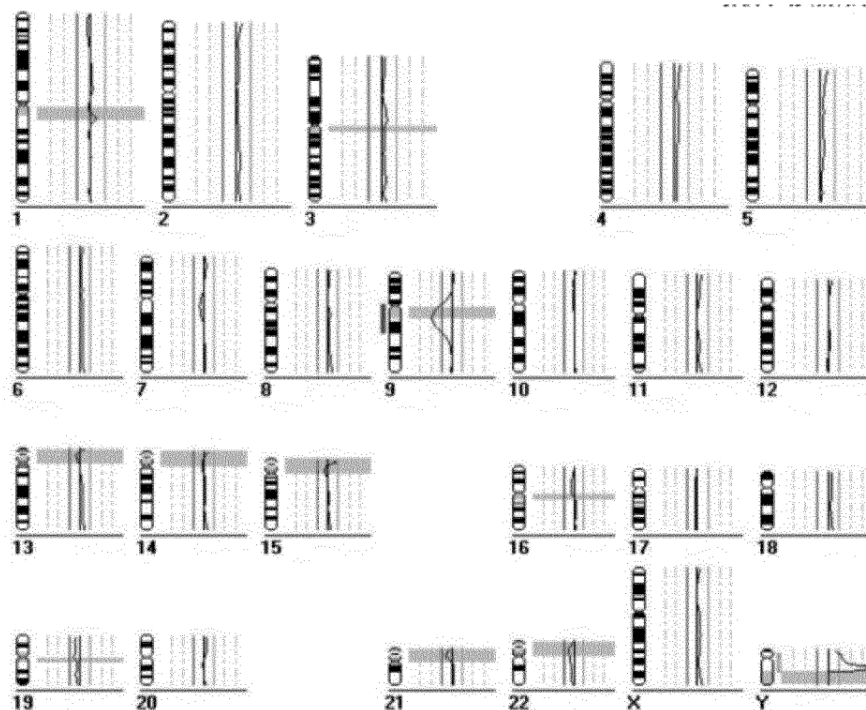


Figura 8 cont.

## 3641 KMN2



## 778 NZ2

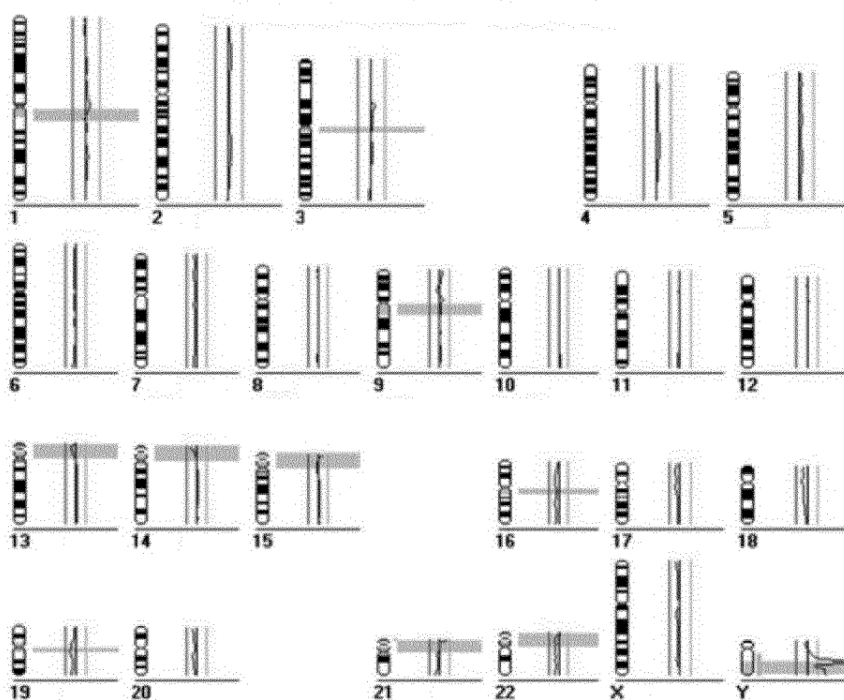
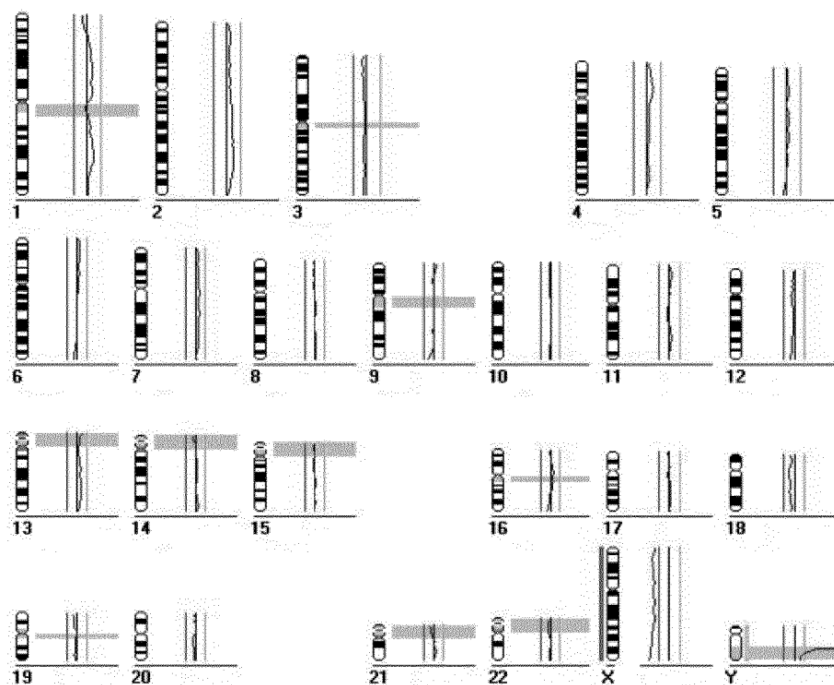


Figura 8 cont.

## 1032 NZ1



## 1032 NZ2

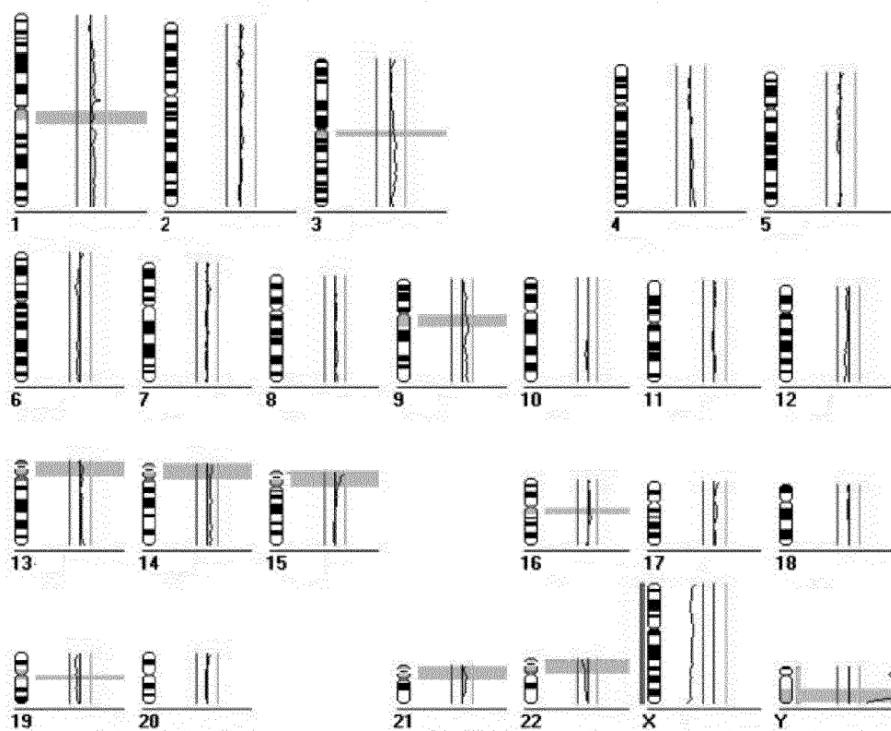


Figura 8 cont.

**1077 NZ2**

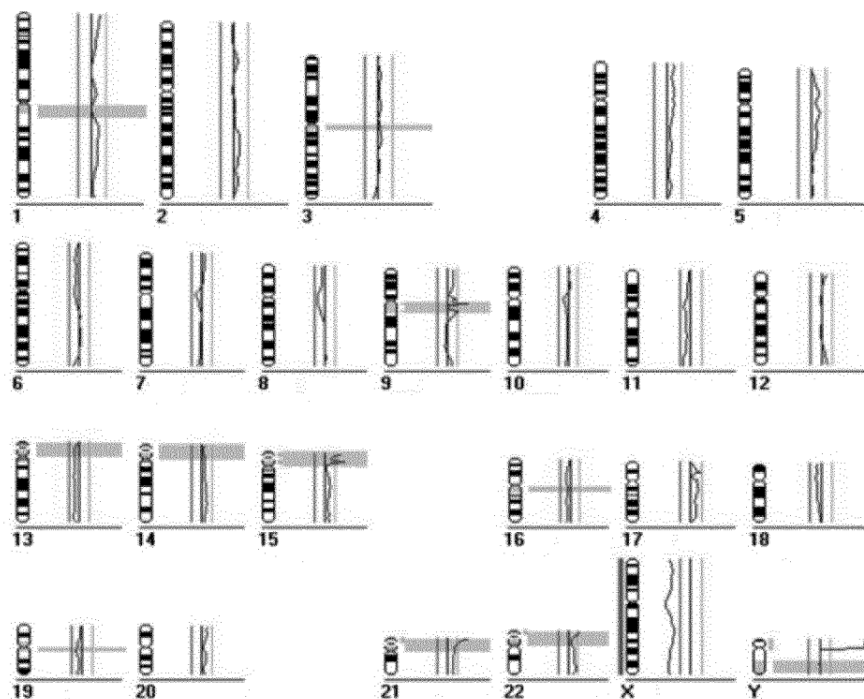


Figura 8 cont.

# LK 16 N2

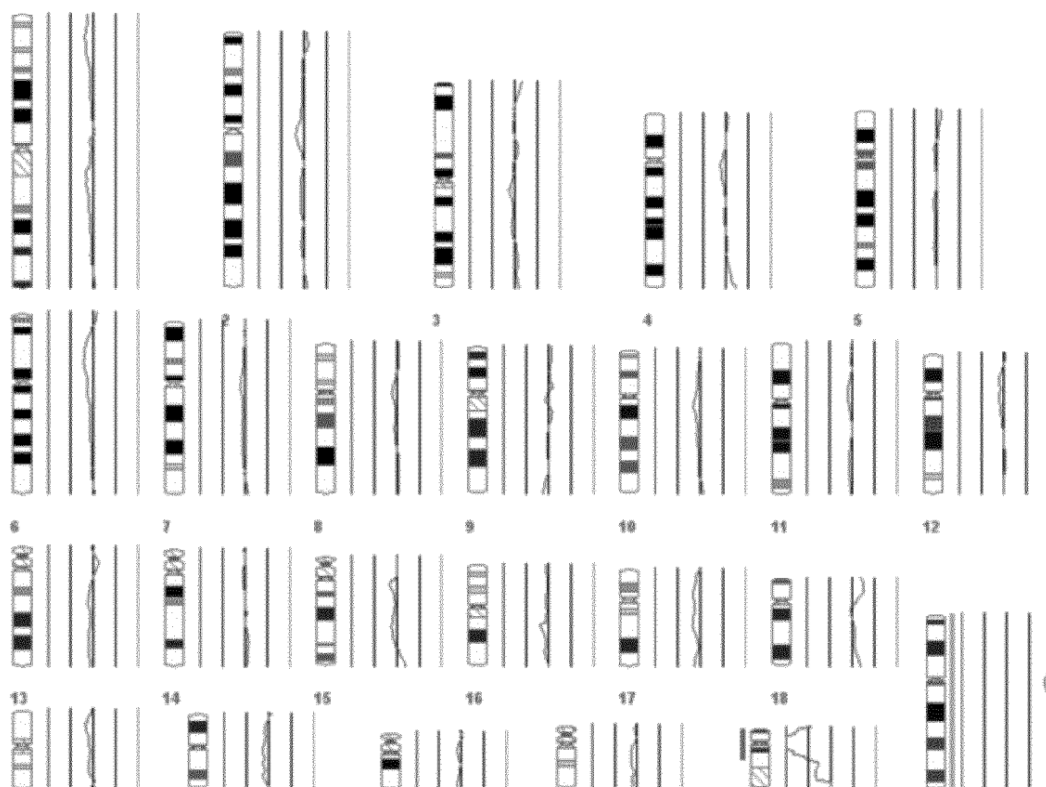




Figura 8 cont.

# LK 16 N1

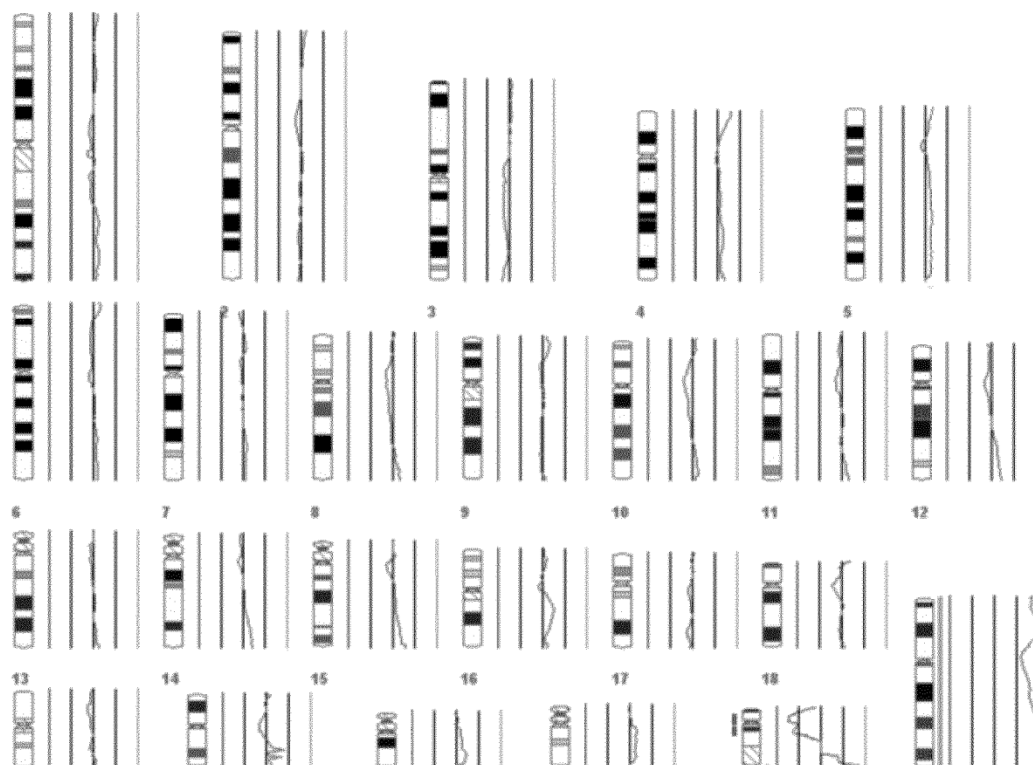


Figura 8 cont.

# **LK 16 N3**

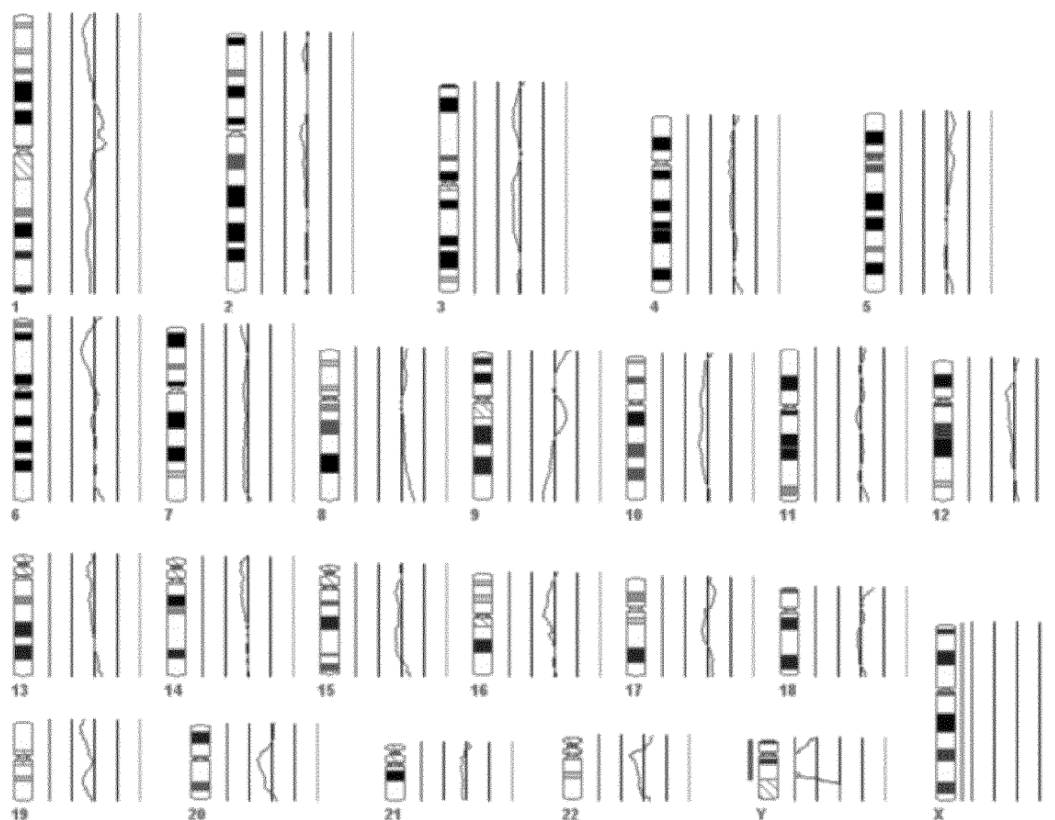


Figura 8 cont.

# RPC 94 N

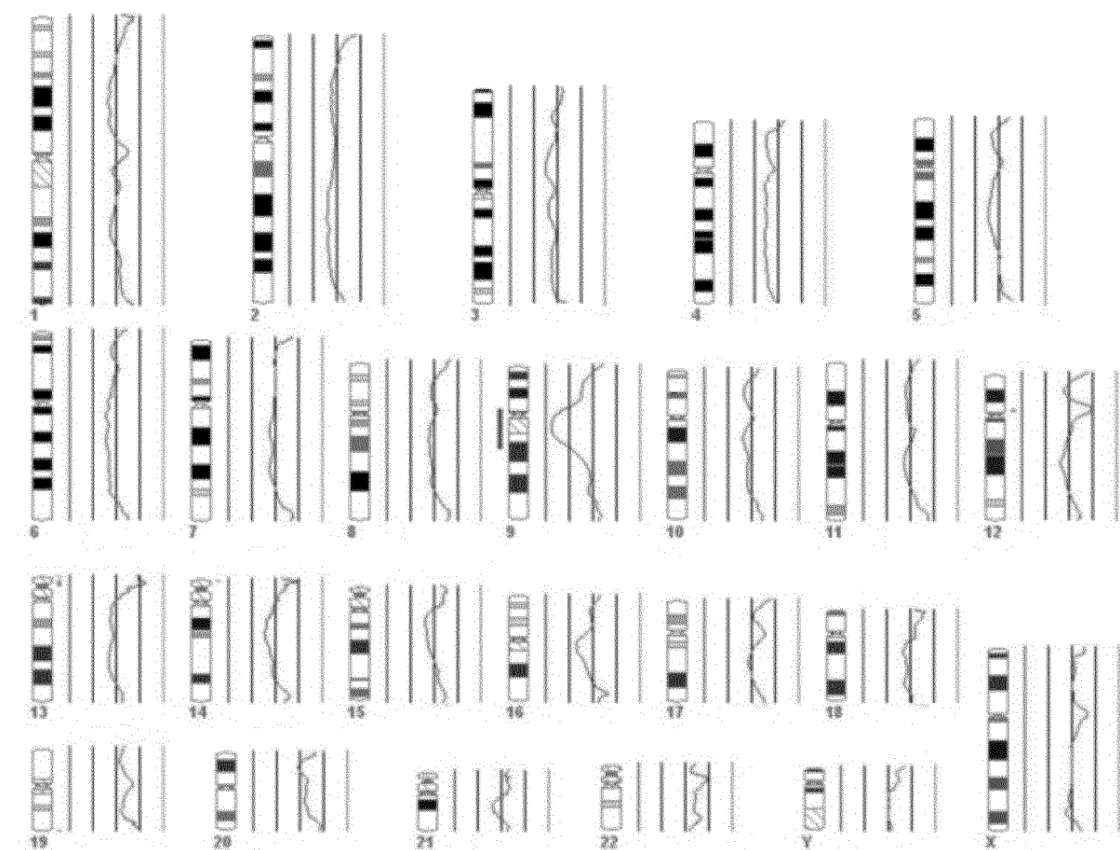


Figura 8 cont.

**114 N**

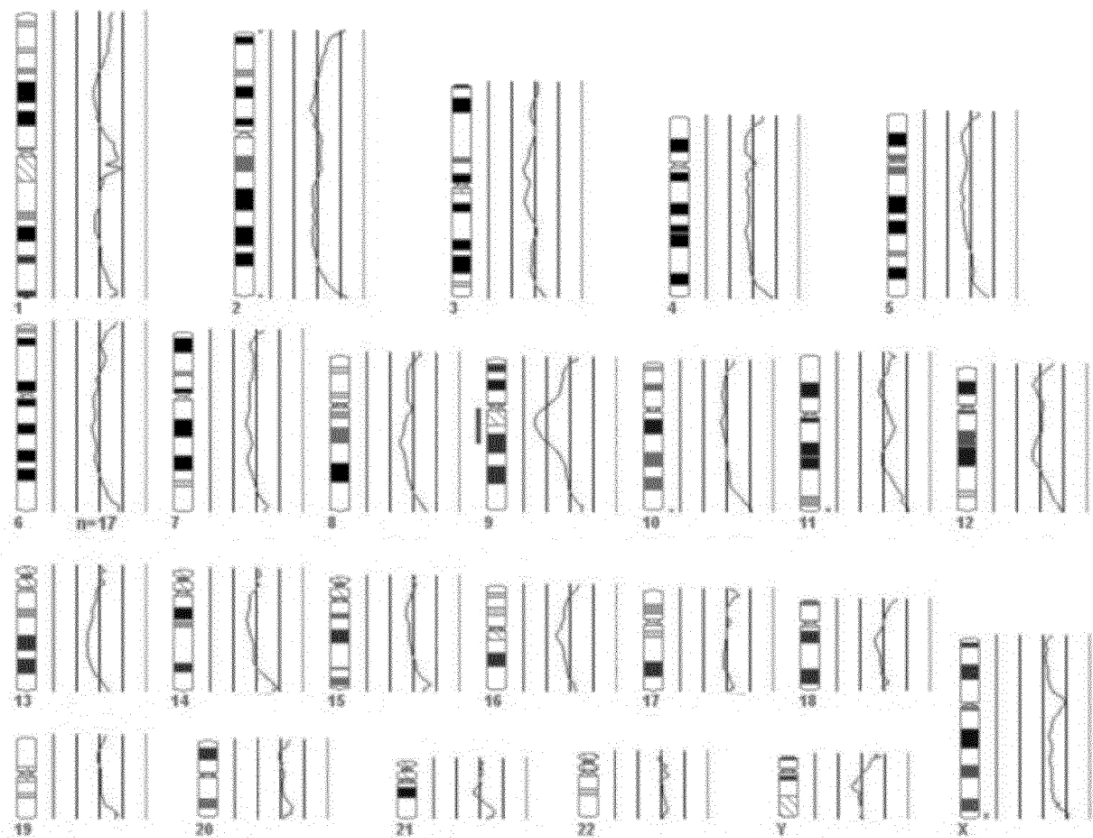


Figura 8 cont.  
**856-3b**

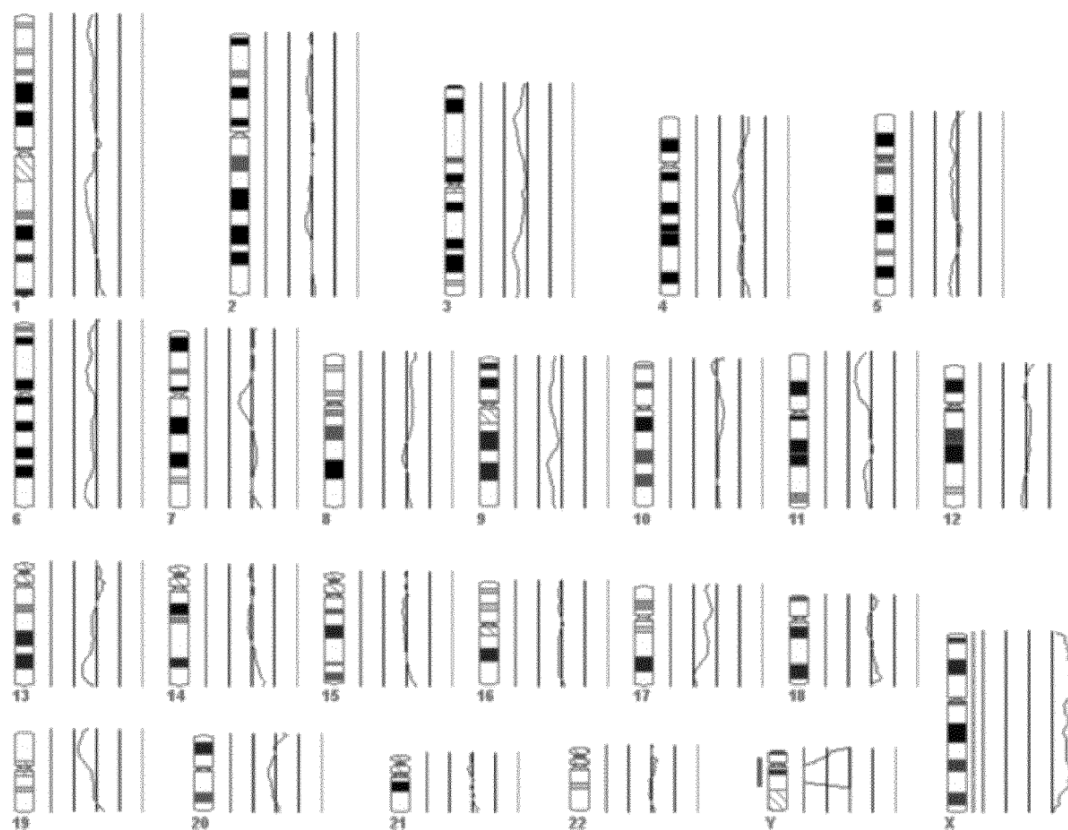


Figura 8 cont.

# 983-9SMb16

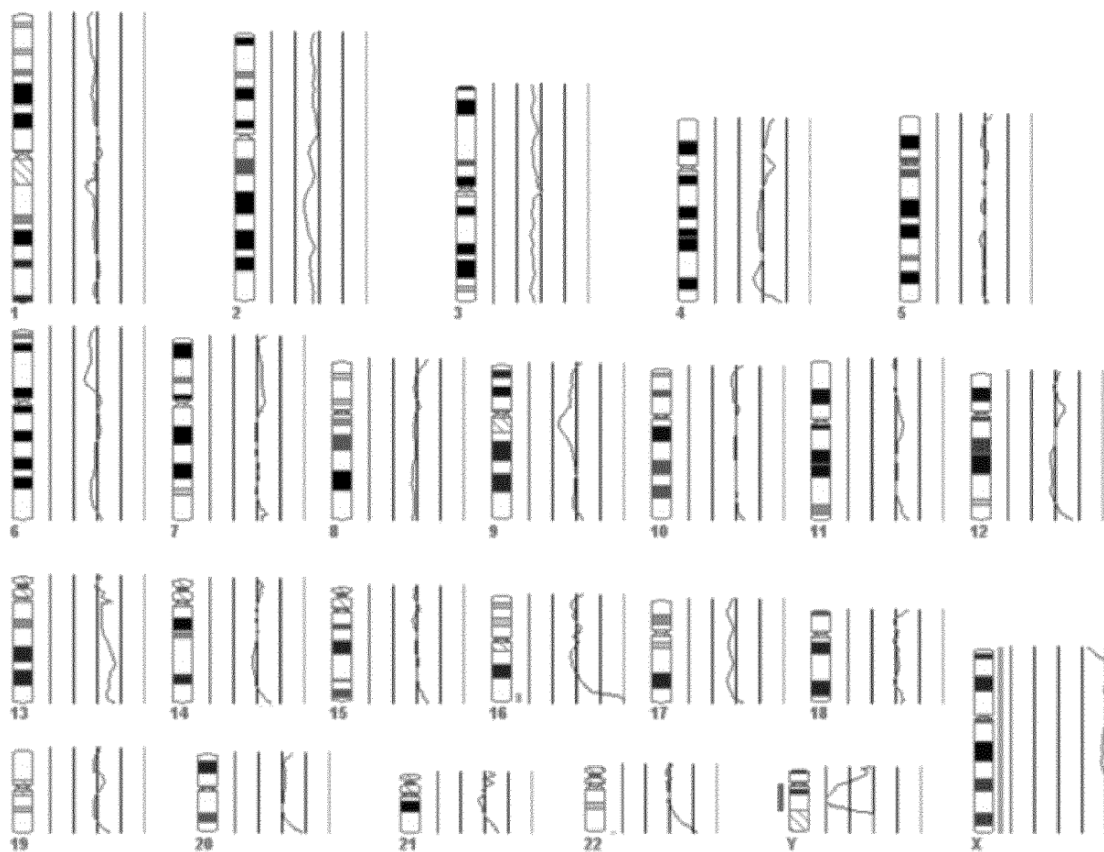


Figura 8 cont.

# 741-9SMb

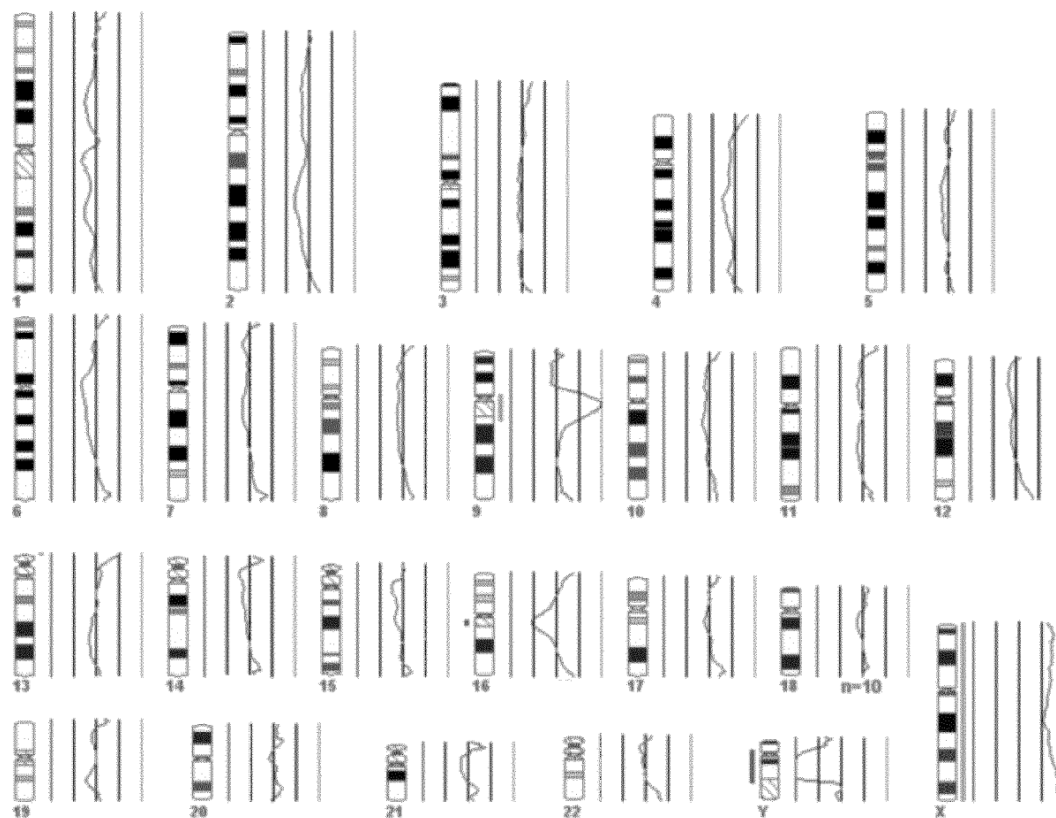


Figura 8 cont.

# PBL SC 1

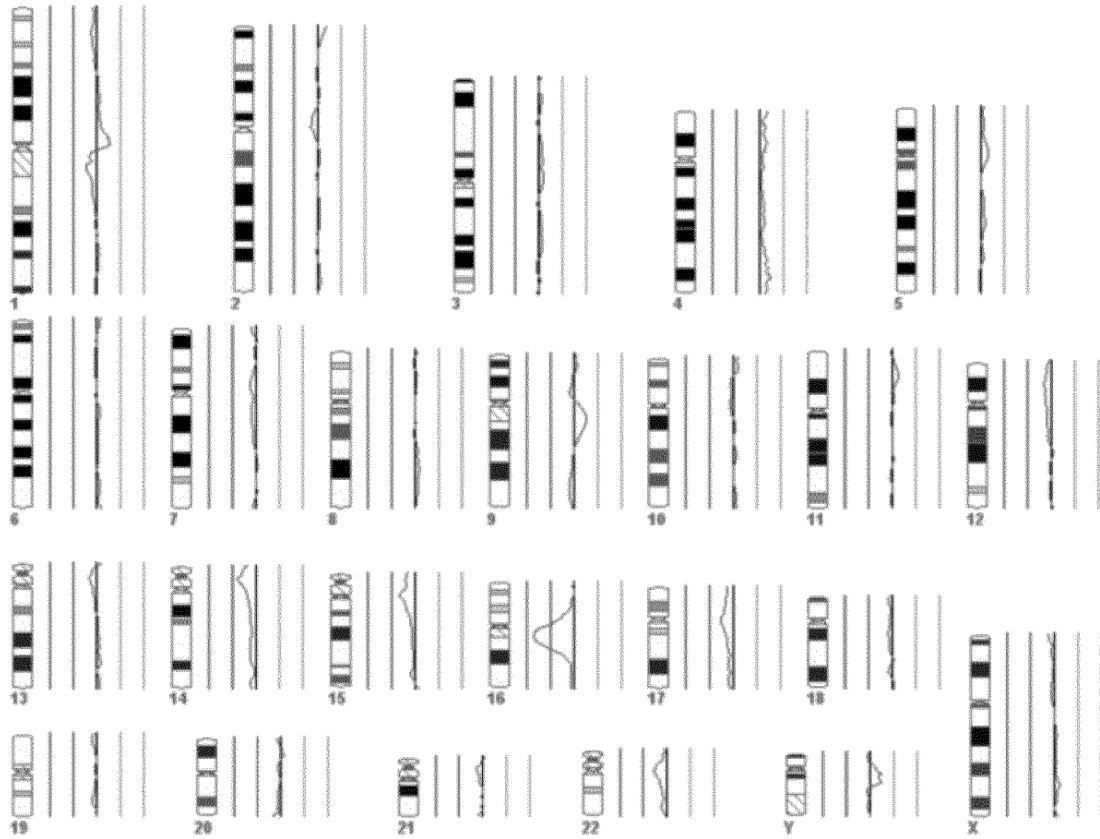




Figura 8 cont.

## PBL SC 2

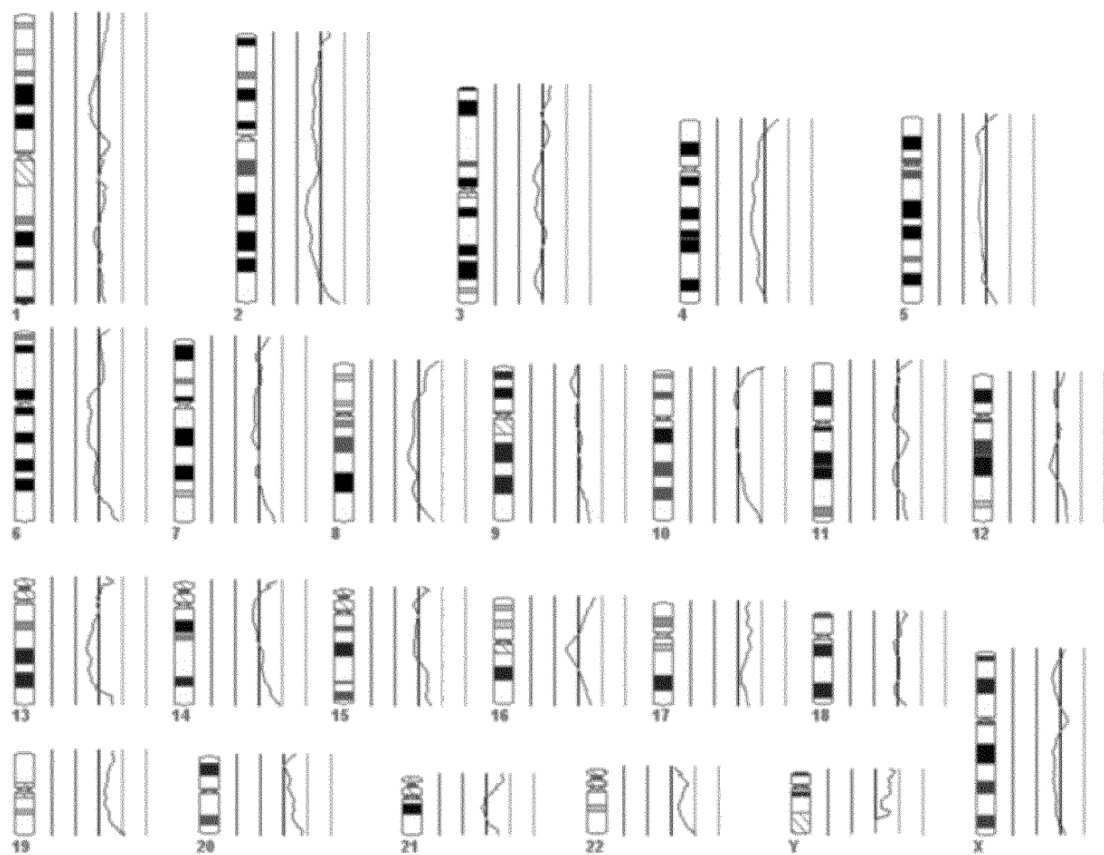


Figura 8 cont.

# PBL SC 3

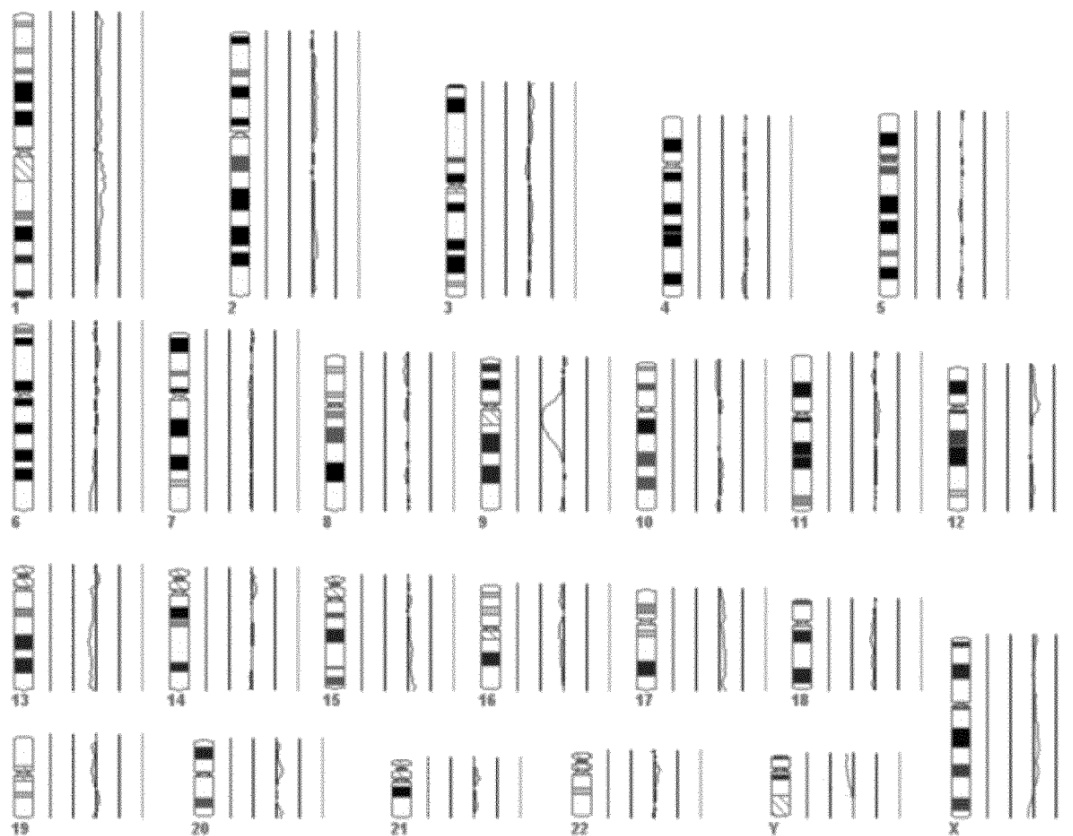


Figura 8 cont.

# PBL SC 4

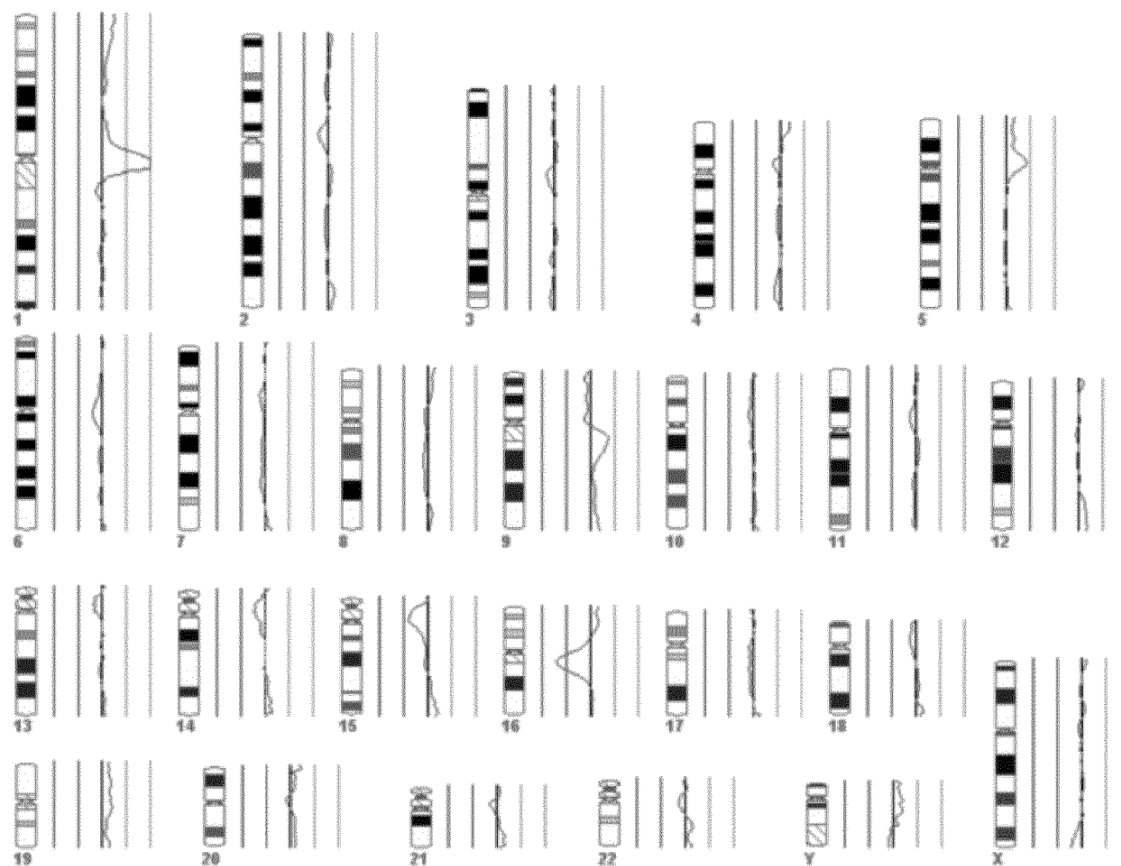


Figura 8 cont.

# PBL SC 5

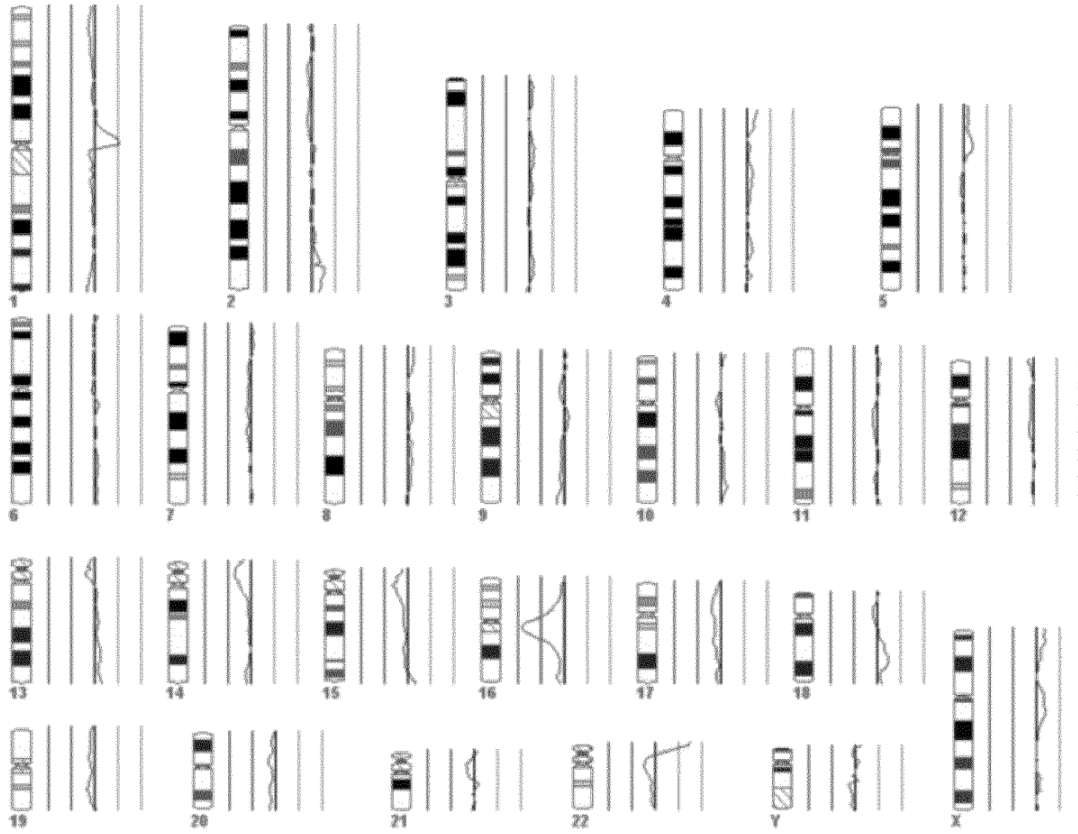
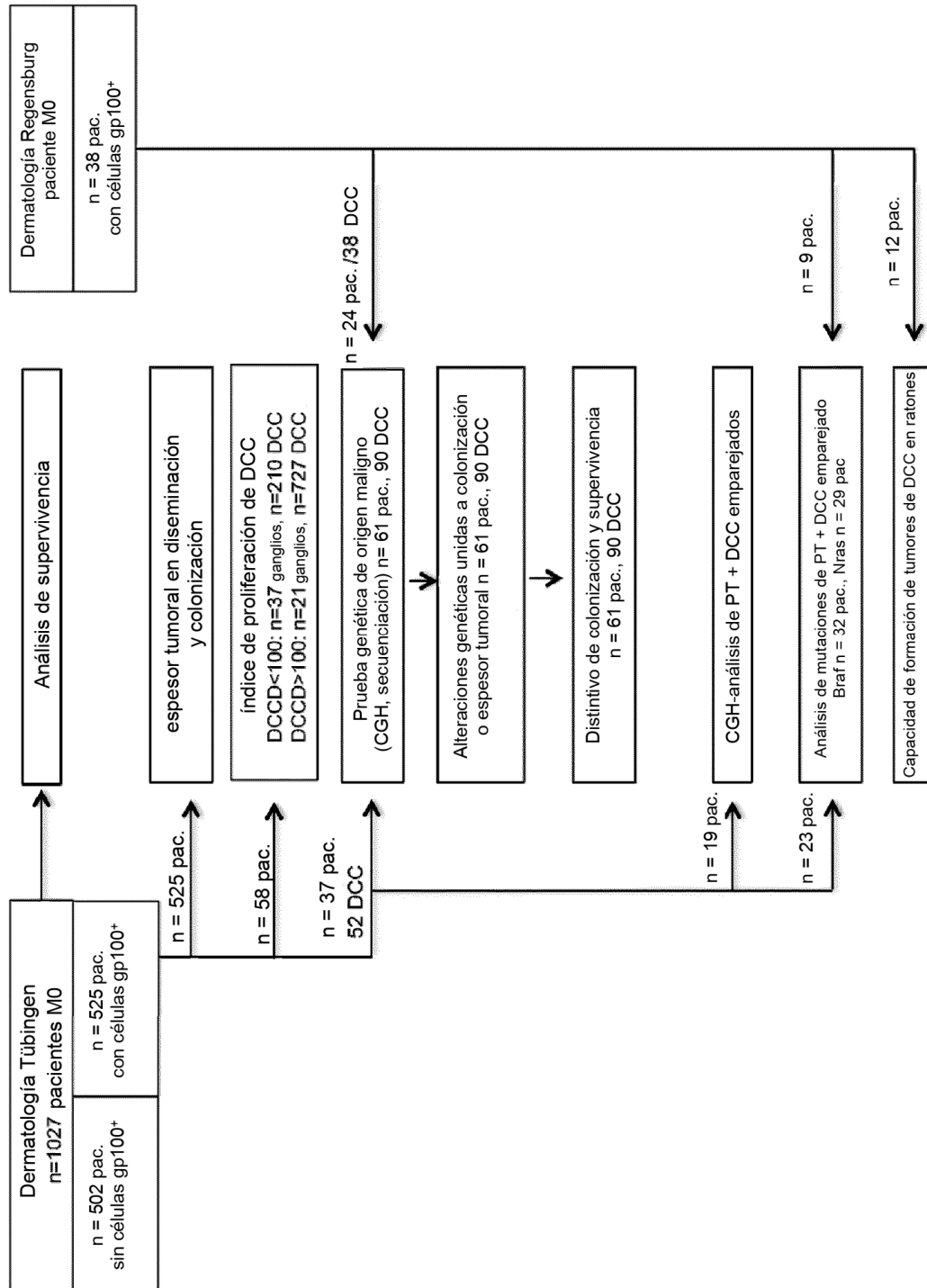


Figura 9



**Figura 10**

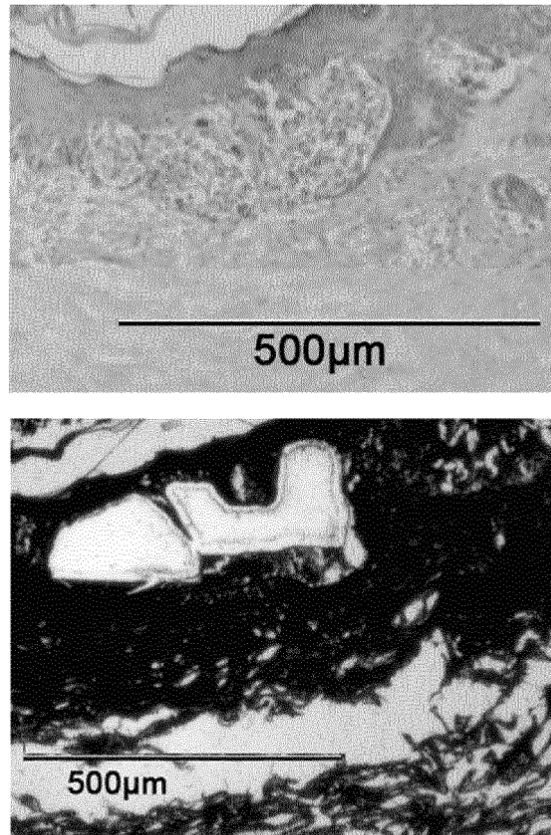


Figura 11

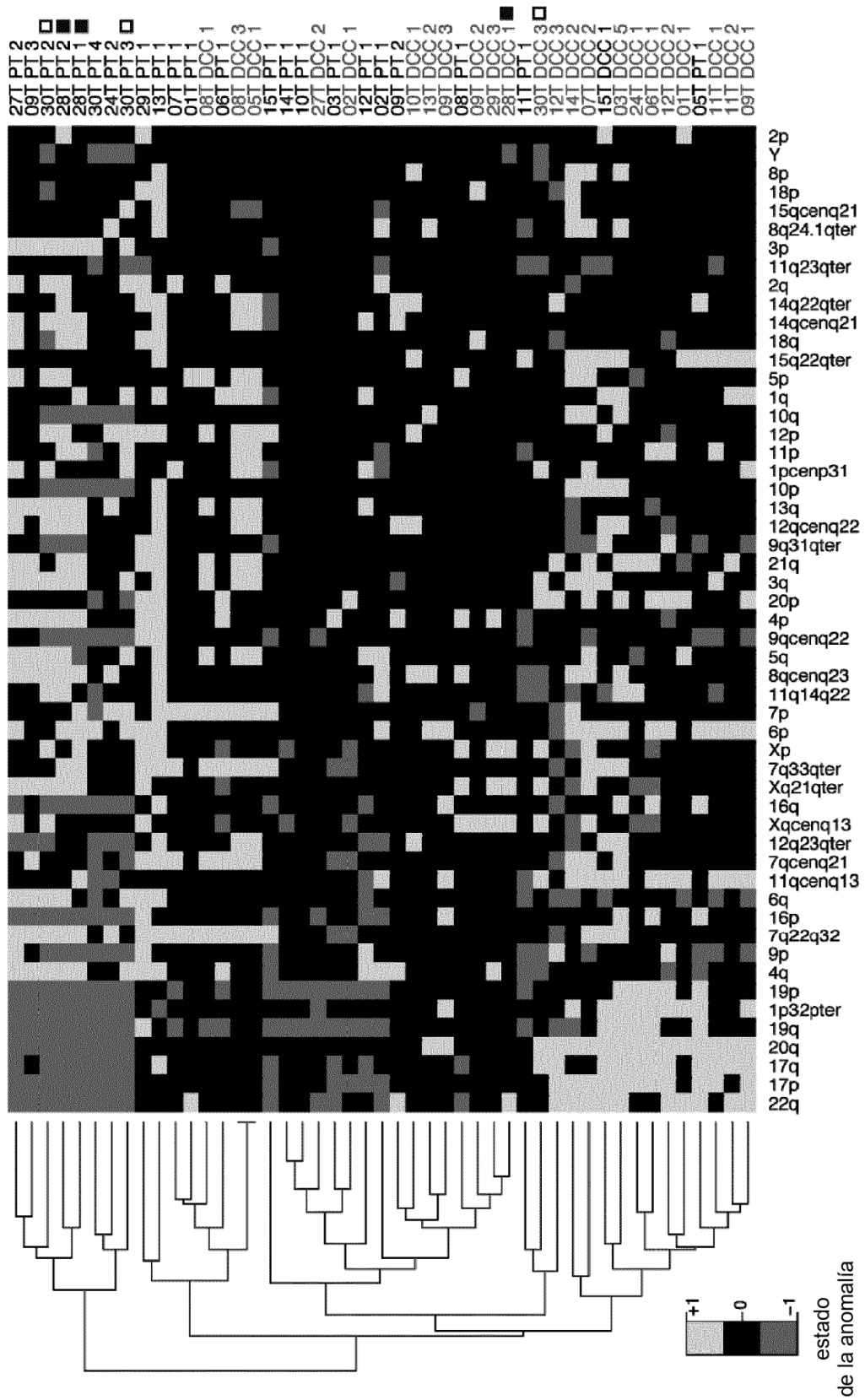


Figura 12

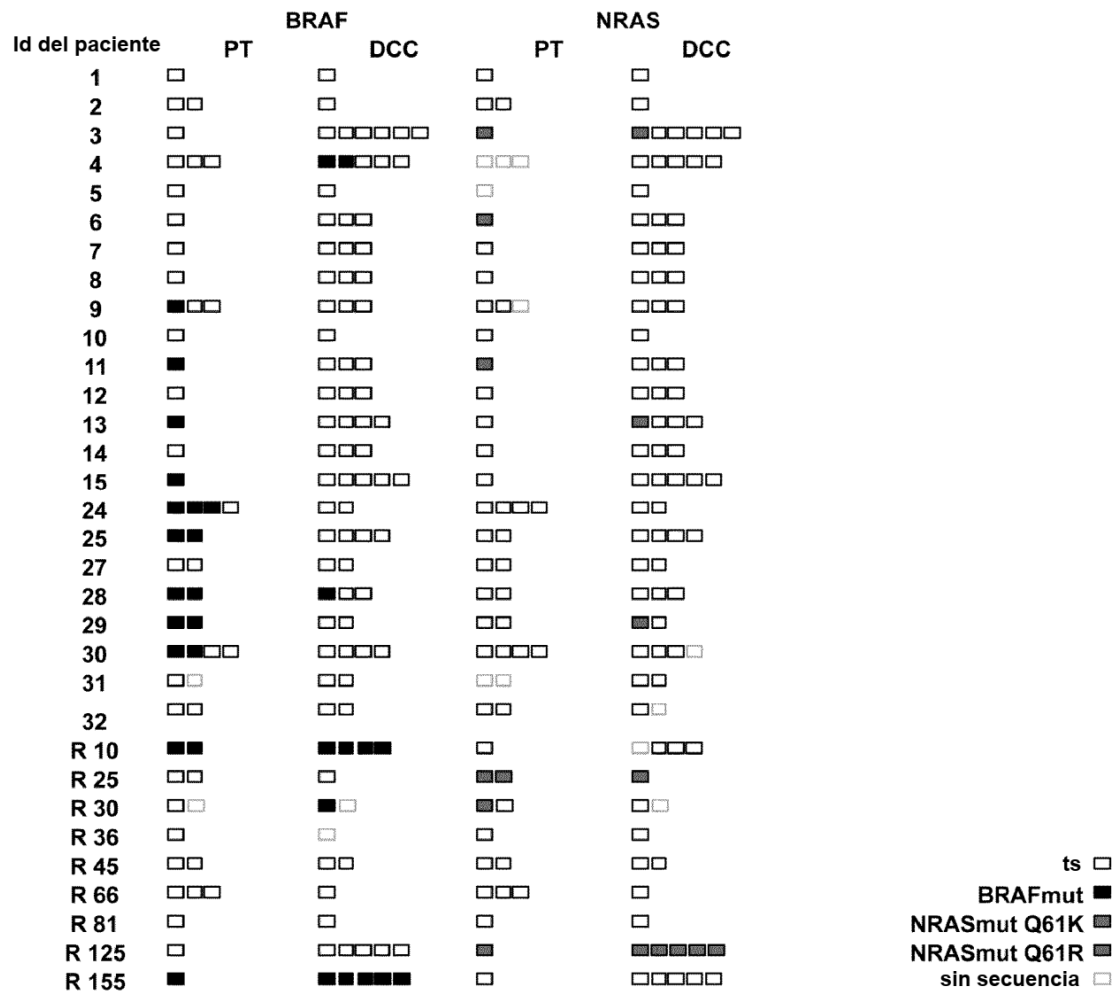




Figura 13

**A**

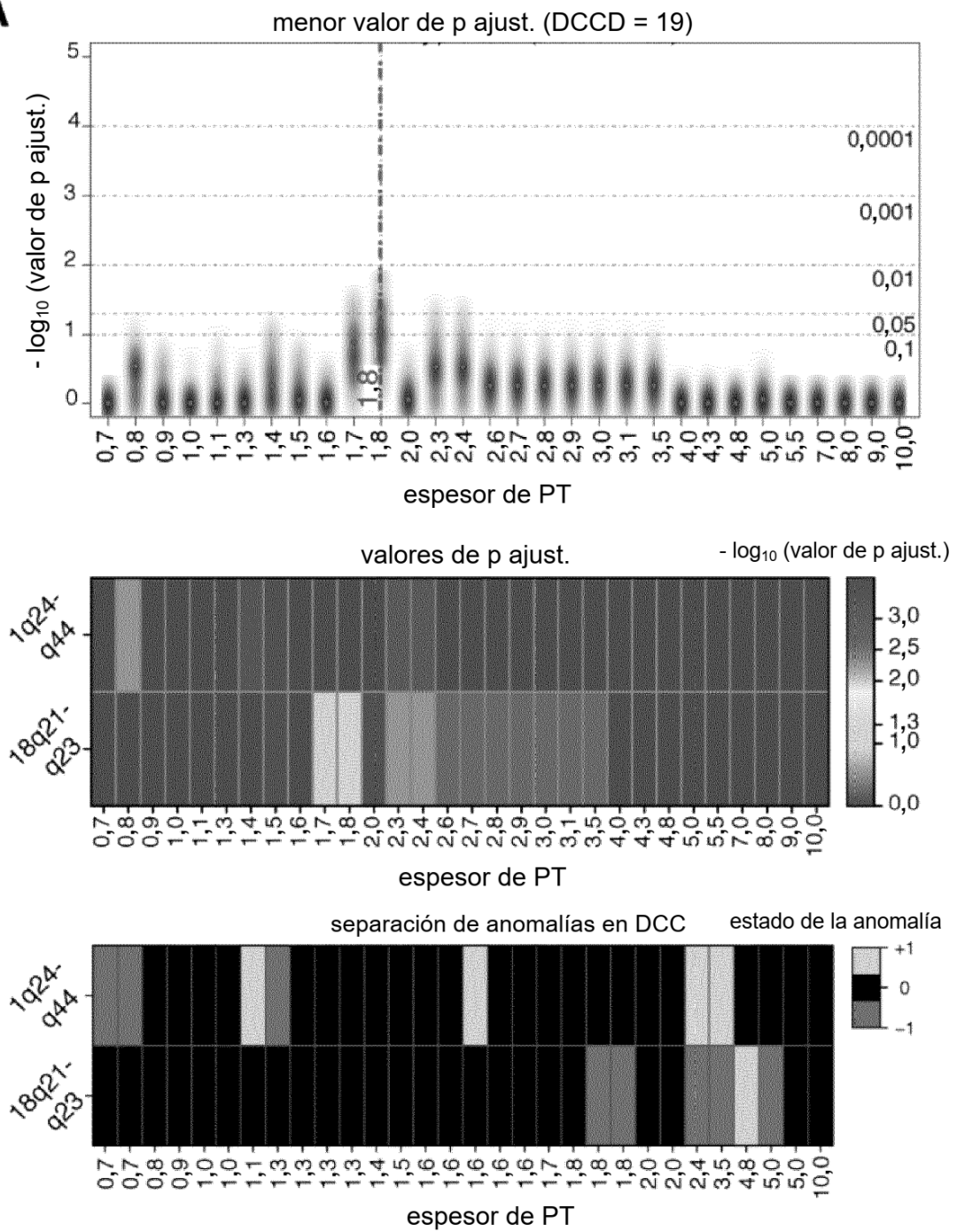


Figura 13 cont.

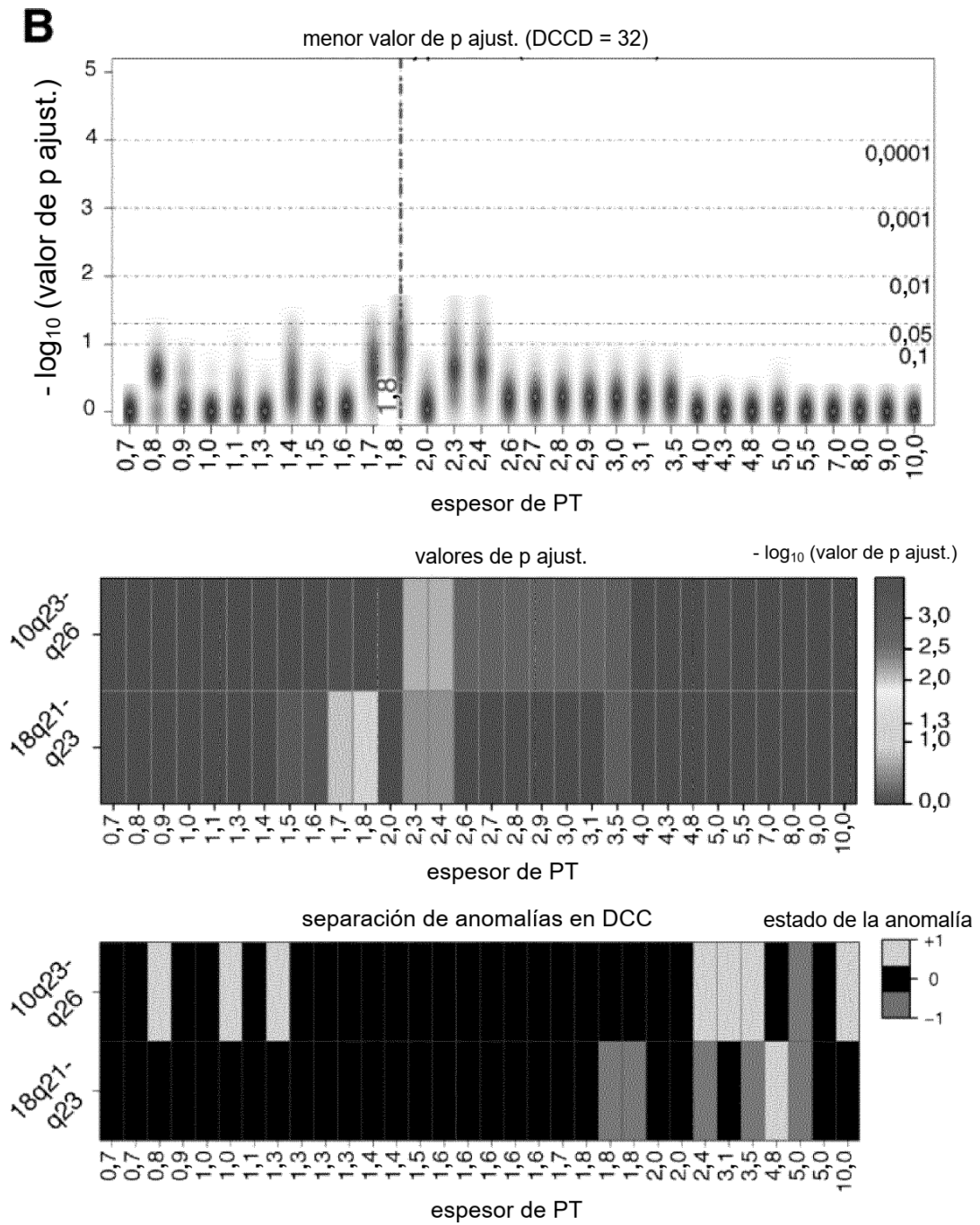
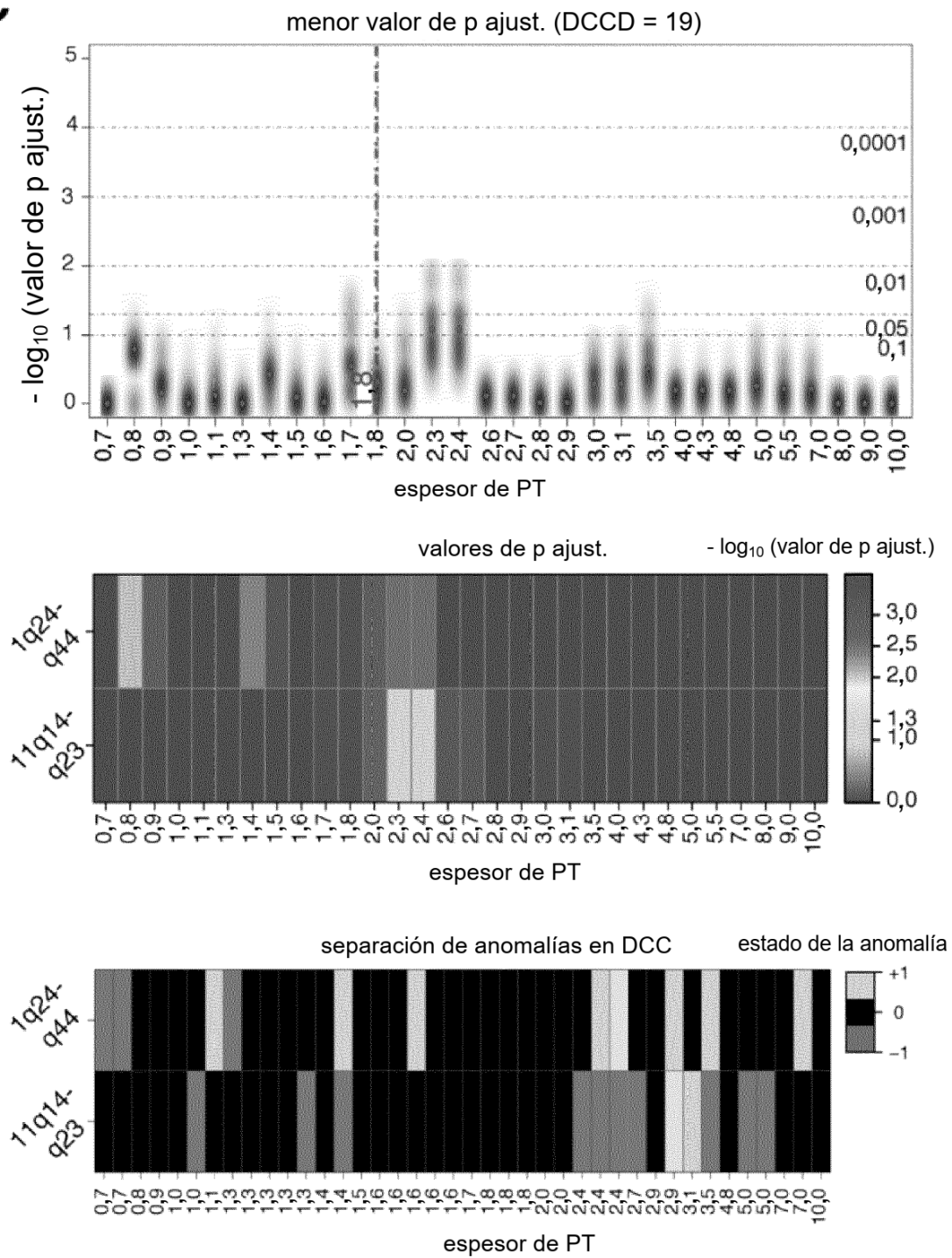
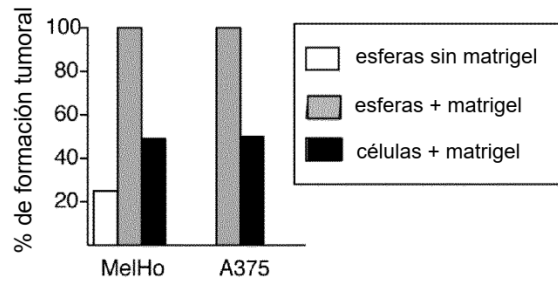
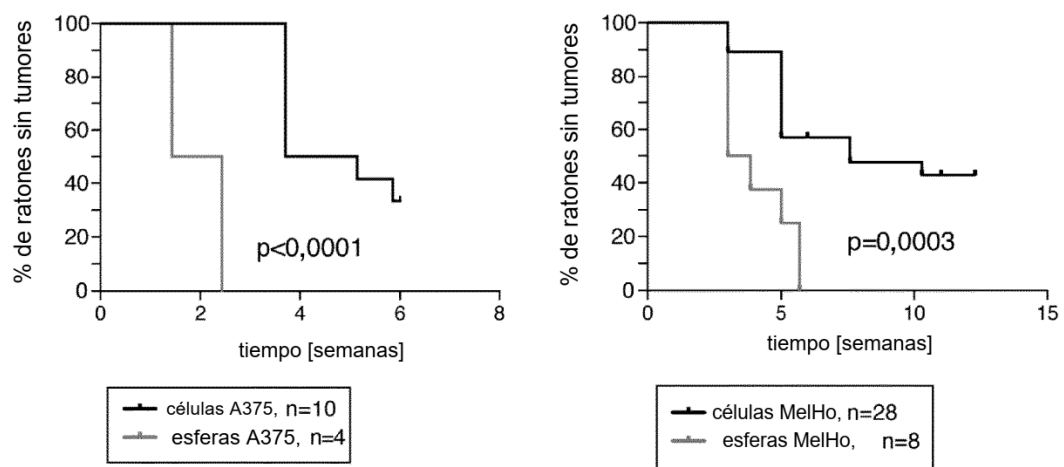


Figura 13 cont.

**C**



**Figura 14****A****B****C**

Id del paciente	muestra	TH01	D21S11	D5S818	D13S317	D16S538	vWA
LN125	DCC	7	29, 30	10,13	11,12	9,13	11,14,21
	PDX	7	29, 30	10,13	11,12	9,13	11,14
LN135	DCC	8,9	29,30,32.2,33.2	12,13	9,11	12,13	12,14,15
	PDX	8,9	29,30,32.2,33.2	13	9,11	12,13	12,14,15
LN154	DCC	7,9	28,29	11,12	11,12	n.d.	12,13,17,21
	esfera	7,9	28,29,30,2,31,2	11,12	11,12	11,12	13,17,21
	PDX	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
LN155	DCC	7,9	29,32,2	12,13	11,12	9,10,11	14,17,21
	esfera	7,9	29,32,2	12,13	11,12	9,10,11	14,17,21
	PDX	7,9	29,32,2	12,13	11,12	9,10,11	14,17,21

Tabla 1

## Características iniciales de pacientes con melanoma

	número de pacientes	porcentaje [%]	mediana	intervalo	rango intercuartílico
<b>género</b>					
femenino	25	41			
masculino	36	59			
<b>edad [años]</b>			61	20 - 78	47,5 - 70
<b>Espesor de Breslow [mm]</b>			2,35	0,6 - 10,0	1,3 - 4,08
<b>Ulceración</b>					
no	39	63,9			
sí	19	31,2			
no especificada	3	4,9			
<b>localización</b>					
extremidades	32	52,5			
tronco o cabeza	29	47,5			
<b>histopatología del estado de los ganglios</b>					
negativa	37	60,7			
positiva	24	39,3			
<b>DCCD</b>			32	1 - 800000	3 - 177
<b>estadio clínico</b>					
IA	4	6,5			
IB	15	24,6			
IIA	7	11,5			
IIB	5	8,2			
IIC	2	3,3			
IIIA	11	18,0			
IIIB	13	21,3			
IIIC	4	6,5			