

(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%)
Hansaстр. 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 (cercanos) 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.

25 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.

45 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 50 con lesiones premalignas o carcinomas *in situ* (Banys *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 55 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 60 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 divulan 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.
- 25 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 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 evaluar si las metástasis responderán a una determinada terapia.
- 35 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 cancerosa en donde la enfermedad cancerosa es un melanoma.
- 45 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;
- 55 (b) determinar la evolución somática de la una o más DCC basándose en la una o más alteraciones somáticas 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:
- (a) detectando alteraciones somáticas en el ADN de una o más DCC obtenidas de uno o más ganglios linfáticos de un sujeto;
- 65 (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 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.
- 15 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 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*.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 20 Sin embargo, mutaciones oncoiniciadoras 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.
- 25 30 35 40 45 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 hematógena. 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 manifiestas. 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 Gilipi, CellCollector (Gorges *et al.* (2015) ClinCancer Res. 1416.2015, publicación electrónica previa a impresión), nanopartículas de unión a células cancerosas Galanza *et al.* (2011) Citometry 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 oncoiniciadoras y/o una o más mutaciones secundarias. La expresión "mutación oncoiniciadora" se refiere a mutaciones que dan una ventaja selectiva a un clon en su microambiente, aumentando su supervivencia o reproducción. Las mutaciones oncoiniciadoras 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 oncoiniciadoras. 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 oncoiniciadoras. Por ejemplo, las mutaciones oncoiniciadoras 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 oncoiniciadoras 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 oncoiniciadoras conocidas. Por consiguiente, cualquiera de las mutaciones oncoiniciadoras 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 oncoiniciadoras particulares que pueden detectarse en los métodos de la presente invención comprenden mutaciones oncoiniciadoras 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 5 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.

10 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 15 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.

20 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 25 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 transplantados 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 transplantados; véase la figura 5C. A partir de estos 30 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 35 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 40 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 45 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 apreciaría 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 50 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 55 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, 60 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).

65

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 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 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 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 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 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 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 génicos 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*. 2^a ed. Filadelfia, PA: Saunders Elsevier; 2009: capítulo 41.

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 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.

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 bullo 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 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.

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 primaria a un lugar secundario, por ejemplo, un ganglio linfático o médula ósea o sangre. Por 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 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.
- 5 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 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, 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, leiomiosarcoma, cáncer de labios, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer 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 (nsclc, 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 paratiroides, cáncer de glándula parótida, 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 cáncer de pene, cánceres neuroectodérmicos periféricos, cáncer de la hipofisis, cáncer de próstata, cánceres raros y trastornos asociados, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico (sclc, 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 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 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 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 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 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. 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 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 Msel 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 desnaturan para producir ADN monocatenario. Después de la desnaturación, 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 micromatríz 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; llenar 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; llenar 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, 2^a 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 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 inmunocitológicos. Se muestran ejemplos representativos con puntuaciones inmunocitológicas de $DCCD \leq 100$, $100 < DCCD \leq 1000$ y $DCCD > 1000$. 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 ($DCCD > 100$) 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: ≤ 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 llenos 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.

30 (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⁺ 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⁺ 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⁺ 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 ≤ 100: n = 14 lugares de inyección) que se trasplantaron en ratones NSG. Cada 10 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 ≤ 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 30 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.

Figura 9 Descripción general de las muestras de pacientes analizadas

- 35 El estudio de los presentes inventarios 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 inventarios 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 Microdisección 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 microdisección 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 llenos 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

5 indican áreas (PT) o células individuales (DCC). Los recuadros llenos de negro indican que se detectó la mutación y los recuadros llenos de blanco indican una secuencia de tipo silvestre. Los recuadros llenos 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.

10 **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].

20 **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 matriz o grupos de 5 células sueltas con matriz en ratones NSG. Se determinó el porcentaje de lugares de inyección con crecimiento tumoral. (B) Se palparon semanalmente ratones con inyecciones s.c. de grupos de 3-5 esferas más matriz o grupos de 5 células sueltas más matriz 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)

25 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

30 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 divultan y aun así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

40 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.

45 **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).

60 Hubo una correlación positiva débil (ρ 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 (≤ 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 Despues 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). Despues 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

- 25 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.

- 35 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

- 50 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.
- 55 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.

5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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 35 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 40 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 50 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 impacto del estadio T sobre la supervivencia. También se observó que el 55 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 60 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 ≤ DCCD ≤ 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

5 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*.

10 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 crecimiento.

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

20 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 melanosfera. Las melanosferas 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 crecimiento exitoso se relacionó con la presencia de una mutación de *NRAS*.

40 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

50 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

60 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 tandem (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 (Sequiseve, Vaterstetten, Alemania). El origen del paciente se verificó mediante un análisis de repeticiones cortas en tandem (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 2×10^6 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.

15 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⁺ se aislaron usando un micromanipulador (Eppendorf PatchMan NP2) y se trasplantaron.

35 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 CO₂ al 5 % y O₂ 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.

50 Xenotrasplante

Se recogieron esferas o células MCSP⁺ 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 matriz 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^{scid} IL2r^{tmWjl/Sz}*(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 palparon 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 tandem (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 (Sequiseve, 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'-TCCAGACAACGTGTTCAAACCTG 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 Sequiseve, Vatterstetten. 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 microdisecionaron 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*.

Análisis estadístico

60 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 asintota 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 10 diseminación para obtener estimaciones de parámetros interpretables para la proporción asintótica 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

- 30 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

- 40 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 \leq 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.

- 45 50 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.

- 55 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.

- 60 65 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 microdisecionadas. 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 μm , 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≤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 tumorígenico (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-V600E en el 40 % de los casos. Por lo tanto, no es razonable excluir *a priori* que dos clones del mismo cáncer adquieran 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 inventarios 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 comparten 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 (Poulakakos (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.

45 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

50 <130> Y1430 EP S3

<160> 2

55 <170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 12431

<212> ADN

60 <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

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| gaaaacgtccc | gtgtgggagg | ggcggtctg | ggtgcggcct | gccgcattgac | tcgtggttcg | 60 |
| gaggcccacg | tggccggggc | ggggactca | gccccctgggg | cggcactga | ttacgttagcg | 120 |
| ggcgcccccg | gaagtgcgc | tccttggtgg | gggctgttca | tggcggttcc | ggggctcca | 180 |
| acattttcc | cggctgttgt | cctaaatctg | tccaaagcag | aggcagtgg | gcttgaggta | 240 |
| agtttatctc | atgcata | atgtt | ttcggcttt | ggtctgtggaa | tgttcaaggcg | 300 |
| gccagaaatg | gagcagaatc | tatcagctgg | agacaaaggc | cttggcggg | ggtccttcca | 360 |
| tttggtgcct | acgtggggag | atctttggag | acagaaggga | aatgggaag | gagttgcggc | 420 |
| ctggaggc | cttgcttagag | ctgagaagcc | ttcggggagt | aataggaagg | gggatttcca | 480 |
| ttgcttaggc | tgagggcggg | gcccaaggac | tgttgaaaaa | tagctaagga | tgggggttgc | 540 |
| tagaaaacta | ctccagaagt | gtgaggccga | tattaatccg | gtgttttgc | gttctctagt | 600 |
| cactttaaga | accaaatgga | aggtcacact | agggtttca | tttccattga | ttatagaaag | 660 |
| ctttaaagta | ctgtagatgt | ggctcgccaa | ttaaccctga | ttactggttt | ccaacaggtt | 720 |
| cttgctggtg | tgaaatgact | gagtacaac | tggtggtggt | tggagcaggt | ggtgtggga | 780 |
| aaagcgcact | gacaatccag | ctaattcaga | accactttgt | agatgaatat | gatcccacca | 840 |
| tagaggtgag | gcccagtgg | agcccgctga | cctgatcctg | tctctcactt | gtcggatcat | 900 |
| ctttaccat | attctgtatt | aaaggaataa | gaggagagaa | agtaaaaagt | tatTTgggt | 960 |
| atacattcag | ttatgcaata | agcttaacgt | gtttatagag | aacagttcat | ttttattagc | 1020 |
| tgctgaagtt | tctaaaacct | gtccagttt | taacagttct | gtaaactatt | gcaaactcag | 1080 |
| tgttgagttc | attcatgagt | ttcttcata | 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 gatttggtc cctgttgca | 1320 |
| gtttattnag ttgtgtgata ttgagcaact gaatctctcc caacctcatt ttccctcatgt | 1380 |
| ttaaattac cataaacttg tcctgcctac cacacaggga tgttatggaa agttaaataa | 1440 |
| tatatttaag ttattnatga atggtaaagc actatgtaat agtacttagg gattcttattg | 1500 |
| ttattatgag agttcatggt acagattgtc ttcaagtaatg ggcacctaag gctctttaaa | 1560 |
| taaagggttt tgccggacac ggtggctcac gcctgtatc ccagcactt gggaggctga | 1620 |
| ggcaggcggg tcacaaggc aggagttcaa gaccagcctg atcaacatgg tgaaaccccg | 1680 |
| tctctactaa aaatacaaaa attagctggg tgggtggca ggcacctgta atcccagcta | 1740 |
| ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgctt aaccagaggc agagggtgca gtgagccgag | 1800 |
| atcacaccac agacctccag cctggcaac agagcgagac ttctgtctcaa aaaataaata | 1860 |
| aatagataaa taaataaagg gttttgtaat ttgtttcagt tttagaaatgc ctaactttag | 1920 |
| agattatttt aatcaacacc tggcctccct accatctggc tactcgtgtt taattgtatga | 1980 |
| aaactaactc taatgttagcc actataaaaa attgggtgct aacccttggc aaaatctta | 2040 |
| ttttgagctt aacagcttta atatttaca tggaaatgttt aatattttaa ttaaatattt | 2100 |
| ttaaatgttt gatttattga gcaatttaca taagtaaaat acataaattt tatgtctaca | 2160 |
| gcccaagtgt ttttgcttt ctatatagtc atgttagctac cacccagata acagtataga | 2220 |
| gcacttccag tactccagag agttctccaa gtgtgatgac attaaaatac aagtaaaagt | 2280 |
| cctgtgcca taaaacccaa atgaaagtat ttttatatg atctatgcat gtttgtcttc | 2340 |
| ctgagaaatt aaacataact ataccttggt tggAACCTT aagaatttga ttccaggaata | 2400 |
| tttcccaaag gtacatctgt catgataaaa aaaaaacctt ctctgaaaca aaggtattt | 2460 |
| tatatttagt cataaacaca aatgtatgtat ataggccag gttataattt gtggaggtat | 2520 |
| gttttagattt cttaagtaa aataaacagc acaaataaaa cagtccagtt catagcttag | 2580 |
| tgaaatacac tgggtactta atctgttagcc tcctggctgc agtagagttg tcatttgagt | 2640 |
| tactgtgtt tcttaatctt ttccaggaac acagtgacca tattttttt ctgcaggcat | 2700 |
| atagaatttgc gtgggttttc ttttatgtat ggtgatattt gatactttt gtttgcattt | 2760 |
| atataattatgc aatttgaggg acaaaccaga taggcagaaa tgggcttgaa tagtttagatg | 2820 |
| cttatttaac ctggcaata gcattgcatt ccctgtgggtt tttaataaaa attgaacttc | 2880 |
| cctccctcccc tgccccctta ccctccacac ccccaggatt cttacagaaa acaagtgggtt | 2940 |
| atagatggtg aaacctgttt gttggacata ctggatacag ctggacaaga agagtacagt | 3000 |
| gccatgagag accaatacat gaggacaggc gaaggcttcc tctgtgtatt tgccatcaat | 3060 |
| aatagcaagt catttgcggg tattAACCTC tacaggtaact aggagcatta ttttctctga | 3120 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|------|
| aaggatgatc tttgtgttct gaatctttat gggaaatga ggtaaccaca ctaggaaaga | 3180 |
| tagagcttt taattatggg aagagtttgt tttaggttgt ttgacattga gaatctaggg | 3240 |
| taattactga aagttaatac tgaaatttat ttacataat atactgttac tataaagttt | 3300 |
| gataatacat aagtgaagct tgctactggg aatgacttgg aaccagagtt gttgtat | 3360 |
| gagatcacga aggaatttca gagaggaaaa catctccaag aaacatctt cagttat | 3420 |
| tggaaaagat aggccaggca cagtggctca cacctggaat gtcagtgc ttggaggcca | 3480 |
| aggcgggagg atcactttca gcccaggagt tggagaccag cctggcaac agagcaagac | 3540 |
| cctgtctcta caaaaataaa aataaaaaaa ttagtcac acatggcgat ctactcgga | 3600 |
| ggcagaggtg ggaggatcac gtgagctcag gaggtcgagg catgctca ctactgcact | 3660 |
| gctgcactcc agcctaatac acagagcaag attctgtctc caaaaaaaaaat aaaaaataaa | 3720 |
| atgataggag taagcaaata ggaagtccat aaagatgaaa acaaagcaag ggaacataaa | 3780 |
| gatagacttt gtccatagaa ccataaagtt tcaaagctag attggaccat aaaaattcta | 3840 |
| gtacaatatt cttatcccga agaattcagaa acagagttca gaatgtcg ttgttaggtt | 3900 |
| tggagtcagg attgttatta gtagcagagc caggacaaa aacccaaagc tccttttct | 3960 |
| tagcacagtg ttcttaaaca gaataatata atggtaaga atgagaactc tgcctggatt | 4020 |
| gaaacctagc tctgttatt agcgacgtga ctcagggct atgtggctt cctaaccatat | 4080 |
| aatatggaaa taataatacc tacctcatag agttgtgaag attacagttt taataaatac | 4140 |
| gcaaatact cagaatagtg cctggcacac agtaaatgct acttaagtgt tctgcctaaa | 4200 |
| ggcttgagtc ttggcttatt ttctatccat gtgaagatgt ctgctctcaa aagcagattg | 4260 |
| gtccaaacact gaattcaagt gttctttcc taacctgttg tacttccat ttttttttgc | 4320 |
| tctaaaagta atagcagtac ttaataaaat gcccacactt ggcacatc taataaatagt | 4380 |
| tttttgaatt tctagaagtc atttttctc tttcttacaa gaaatttatt cattttctca | 4440 |
| tatgccttag ctcaaaccaa agagtatttta aaacatctt tgaaaatgca tatagttagag | 4500 |
| caagataaga ttaatgaaaa ataggcttaa gtgagaccaa aaaaataagg gtaaaataaa | 4560 |
| caaattttagg agtgagcata ttctgtgatt gtgcacatgaa ttccagtgcc tttctaaagg | 4620 |
| tggactacaa atttggtcac ttttgtgaaa agggaaatgtt ccagctgaaa gattcagtat | 4680 |
| ctgtatgctg aaagccgtta agttgtcgactt aatggatggaa aatttccat tggatcctca | 4740 |
| aagaggctt ttaatgtaa aaatcagtag taacctgaca gtgacatggt ccaggtactt | 4800 |
| taggctgtct tatcccttaa tgttaggtat taccatcaag cacagtttg caaatagcca | 4860 |
| gtgaaatgtt gttcagatac atgactttgtt gggtaatcca gggtagaga ctaaaacagt | 4920 |
| actgtgcagt atgtggttat ttacagttaa ttaagattaa ataaaatttta aaaatttagtt | 4980 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|------|
| ccttgactac caaatgctca atagccacta gtaggtacca tggtaaacag tacagatata | 5040 |
| gaccatttcc atcatcacat aaagtactgt tggattgtgt tggtaagac aatctaaagc | 5100 |
| aattgtttcc caggtgtgt gtgtgggtg ccttacatgt cattgaaagg ggtgctgtca | 5160 |
| ggagttctag atgcttcagc ctcccttac taagagcagt tcttatgttt tctatTTTAT | 5220 |
| cgcttggct tccagataca atgtttgtt ttaggtttgt ttttttgtt tgTTTGTttt | 5280 |
| ttttttttt agacggagtt ttgctctggt tgcccaagct ggatggagta cggtggtgcg | 5340 |
| atcgccgctc actgcaacct ccgcctcccg ggTCGAGAG attctcctgc ctcagcttcc | 5400 |
| cgagtagctg gaattacagg cgtccaccac catgcctgac taatTTTT tgatTTTTA | 5460 |
| gtagacttgg ggTTTcacca tggTggCCGG gCTggTTCA aactcctgac ctcaggtgtat | 5520 |
| ccacccgact cggcctccca gaggGCTGGG attacaggtt tgaaccacCG tgcccggcct | 5580 |
| gttttagttt tttagagatg gagtctccct ctgttgcccc agccagagtG cggtggcatG | 5640 |
| acactctcag ggTTcaacct ctcagggtac aagggtacCC cccacCTCAG cttcctgtAGT | 5700 |
| agctggAACc acaggcacat gtGCCACCAT gcccAGCTAA ttttgtatt tttttagaa | 5760 |
| gcaaggTTTC accatgttgc ccaggGCTGGT ctcggactCC taggtcaAGT gatcctccca | 5820 |
| cctcaatctc ctagagtgt aagactataG gcgggAGTC ccatGCCAG cttcatctac | 5880 |
| aatttatttG aagaaaatgt ttgagcacca cccatcttGA aaagtGatAG actgccttcc | 5940 |
| attaaatact gtcacaccta gttatttagc agcagtGAGC ttcactttt atactttAGA | 6000 |
| ccttaatctA aaggGTgatt tctagttGCC agttAAatCC agagCCAAGC tcttggaga | 6060 |
| atccaggAGC ctcacttaggt catgtatCAG gataAAatac ccatCCACTC ccattAGAAG | 6120 |
| gtgagcttGT acTTatGGCT tcctgatGGC tgctGcaACA agtctAAAGC agtctcTTA | 6180 |
| gtatacaatG tcttctctAA gtggtagAAA aaAGcaaaaa tactacaAGT taatAGGGCT | 6240 |
| acataAAatt tgctAGTTc ttTTTGCCC tagCCATTa ttccTTCTG aaatCTTGTc | 6300 |
| tctctctcGC tctctcttC tctcgctctC acTTTCTTC tcttttCTT ttctcttttC | 6360 |
| ttttctttCT tcccttttCT ttctttCTt tttcctgttG cccaggctGG agtgcagtGG | 6420 |
| aacaattatG gctcaTGCA gcTTGACCT ttctggACCC aggtGATCCT cccacCTCAG | 6480 |
| tctcccaatt agctGGGact acaggcatGC gCcAccACAC CCAGCTATAA tataTATTGT | 6540 |
| atataTATTT ttTATTTATA aataTATA aataTATATT tataTGTa aattatata | 6600 |
| atTTTATAT tataAAATTAT atataAAATAT atTTTATAT ataataTATA taatata | 6660 |
| ttatTTTAT atTTTATA tataTTTTT ggggggggtt gggggggatG gagtctcact | 6720 |
| ctgtcgcccA ggctAGAGTG tagtggcgtG atctggctc actgcaatCT tcGCCCTCCCA | 6780 |
| ggTTcaAGCG attctcctGC ctcagcttCC CGAGTAGCTG ggactatAGG CGCCTGCCAC | 6840 |
| cacacCTGGC taatTTTGT atTTTGTa gagatGGGGT ttcaccatAT tggccaggCT | 6900 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|------|
| ggtcttcaac tcctgacctt gtgatctgcc cacctaacc tccaaagtg ctggaaatac | 6960 |
| aggcatgagc cactgcaccc agcctaattct ttgtatTTTT ttgttagagac cgggtttgc | 7020 |
| catgttgcCCC aggctaattct caaactcctg ggTTcaagca gtctGCCCTC ctcagcctcc | 7080 |
| caaagtgcTG agattgcagg catgagccac tgtacCCAGC ctaatCTTGT ttttCTTATG | 7140 |
| ttctgataat atattCCCGT ttttagggag cagattaAGC gagtaaaAGA ctcggatGAT | 7200 |
| gtacCTatGG tgctAGTGGG aaacaAGTGT gatttGCCAA caaggACAGT tgataaaaa | 7260 |
| caagCCCAcG aactGGCCAA gagttacGGG attCCATTCA ttgaaACCTC agccaAGACC | 7320 |
| agacaggat ggtacAGCtt tcAGCATTG tgcaAGAGTT tgcatCAGTT gattaACTCT | 7380 |
| ggtagAGATG tgatCCATAT tcATATTCTT tggTgttATG cattttttc attttttattt | 7440 |
| tttttatttt tattttttt taggcAGAGT ctcactCTAT cttctAAgCT ggAGTGCAGT | 7500 |
| ggTGTGATCT cagCTCActG cagCCTCTGT ctCTTGGGTT caAGTgATTc tcCTGCCtCA | 7560 |
| gcCTCCCAAG tagCTGGGAC tacGGGcaca tcATCATGCC CGGCTAAttt ttgtactttt | 7620 |
| agtagAGACA gggTTTacc atgttGCCCA ggCTGGTCTC gaACTCCTGG CCTCAAGCAA | 7680 |
| tcCTCCCAcc tggcCTCCC agagtGCTGG gattACAGGT gtGAGGCCACC acGCCAGCC | 7740 |
| tgttGTTAGG cattttAGT agtGTTCTT ttcttaACGC ttgttAAAC cAAAATGAA | 7800 |
| cTTACTAATA ttCTGTTATG gcatGTTAC tcCTGCATTA acATCCACAA atatttCTTG | 7860 |
| ggaAGATCCT tgactaaaaa tatttataaa cattAGTTAT ttctCTGTCA acACCAGCCC | 7920 |
| gtttatGGCT taAGCCTCCT gaATGGAGTC ttTAGTTAA tGTagTTTG ttCCGTGTT | 7980 |
| ctcacattac cttttcCTT tgcatGAATG ttTATTGGC AAAATGTGCC atttttatAT | 8040 |
| cAGCCTGTTc ttGTGATTCA atAGGAATGT gaaATTAGT gttCTCTTCC ttaATCACC | 8100 |
| atattttatt ttatCAGCTA ttCGTTAGT aATTGGAATC ttATGTCCAC atAAAGAGAT | 8160 |
| acAAATGCAA gagAGCTTAt aATTGGATT gtgtCCGTTG AGCTAGCTCT CTCATTttt | 8220 |
| ttcatttttt cttttatAG ggtGTTGAAG atGTTTTTA cacACTGGTA agAGAAATAC | 8280 |
| gccAGTACCG aATGAAAAAA CTCAACAGCA gtGATGATGG GACTCAGGGT tGtATGGGAT | 8340 |
| tGCCATGTGT ggtGATGTAa CAAGGTGAGC ATATGGTTc ttGGCATAAT tacaAAATCT | 8400 |
| agtATATAGT ATTGGCAAT ttggAGGAGT GCTGGTGTtA ttGTCTATAT GTTTTTGAG | 8460 |
| tttCTGCCTA tcCTCTCTG cacATTtCC ATATGACACC CTTTCTGAAA GTACTGAGGT | 8520 |
| ctAAAGTGTt TAaaACATTt gattATTCA cAGGTATCTT tATATTTG gtaACATTAG | 8580 |
| aaATTATAAG acATTATTTA tgAAATGTAG GcataAccCTA ttCCtGGCAA tgACCAGGAA | 8640 |
| tttGAAGGAT cACTACTTG AAACtAGTtA AtAAGGACAT ggtttCTGTT CTTTTTTAC | 8700 |
| agataCTTTT aaAGTTTGT cAGAAAAGAG CCACtTTCAA ggtAGGACAA gtttGGAAAT | 8760 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| gtattctcat tcctgttaat tttgtatatt tgaaaaatc ttactctgaa tgggttca | 8820 |
| atacaaattc tgaaaatc ttccatatt tcagctgcac tgacaccctg gtcctgactt ccctggagga | 8880 |
| gaagtattcc tggtgctgtc ttcagtctca cagagaagct cctgctactt ccccagctct | 8940 |
| cagtagtttta gtacaataat ctctatttga gaagttctca gaataactac ctccctca | 9000 |
| ggctgtctga ccagagaatg caccccttgt tactccctgt tattttctg ccctgggttc | 9060 |
| ttccacagca caaacacacc tctgccaccc cagggttttc atctgaaaag cagttcatgt | 9120 |
| ctgaaacaga gaaccaaacc gcaaacgtga aattctatttggaa aaaacagtgt cttagactct | 9180 |
| aaagtagcaa ctgctggtga tttttttttt ctttttactg ttgaacttag aactatgcta | 9240 |
| atttttggag aaatgtcata aattactgtt ttgccaagaa tatagttattt attgctgttt | 9300 |
| ggtttggta taatgttattc ggctctattc tctaaactgg catctgctct agattcataa | 9360 |
| ataaaaaat gaataactgaa ttttgagtct atccctagtct tcacaacttt gacgtaatta | 9420 |
| aatccaaactt tcacagtgaa gtgcctttt cctagaagtg gttttagac ttcccttata | 9480 |
| atatttcagt ggaatagatg tctaaaaat ccttatgcat gaaatgaatg tctgagatac | 9540 |
| gtctgtgact tatctaccat tgaaggaaag ctatatctat ttgagagcag atgccatttt | 9600 |
| gtacatgtat gaaattggtt ttccagaggc ctgtttggg gctttcccg gagaaagatg | 9660 |
| aaactgaaag cacatgaata atttcaacttata ataatttttta cctaacttcc actttttca | 9720 |
| tagttacta cctatacaat gtatgtattt tttttccctt agcttactga taaaacctaat | 9780 |
| attcaatgaa cttccatattt tattcaattt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 9840 |
| gatgttcaaa tattgtaaaaa ctttggtgca ttgttattta atagctgtga tcagtgattt | 9900 |
| tcaaacctca aatatagtat attaacaat tacattttca ctgtatatca tggtatctta | 9960 |
| atgatgtata taattgcattt caatccccctt ctcaccccac cctctacagc ttccccccaca | 10020 |
| gcaatagggg cttgattttt tcagttgagt aaagcatggt gctaattggac cagggtcaca | 10080 |
| gtttcaaaac ttgaacaatc cagtttagcat cacagagaaa gaaatttttc tgcatttgct | 10140 |
| cattgcacca gtaactccag ctatgtttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 10200 |
| aaagaagagg tcagtttagca caaaccctttt accatgactg gaaaactcag tttttttttt | 10260 |
| ttaaacattt tttttttttt tagccatgtt gaaactctaa attaagccaa tttttttttt | 10320 |
| tgagaatgag gatgtctcag ctgagaaaacg tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 10380 |
| tgaagggtttt aaaaacaaat gttgataat ctaagctgat gagtttgctc aaaacaggaa | 10440 |
| gttggaaattt ttggatgggg aatggaaaat ataattaattt gataccatgttggatggatgg | 10500 |
| ggcttggcat tttaatttgc agataataacc ctggtaattt tttttttttt tttttttttt | 10560 |
| taacttttga taaaagacta attccaaat gggccactttt tttttttttt tttttttttt | 10620 |
| atacttactg aggtccctcca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 10680 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tattaccttg aaattcagaa gagaagaaac atatactgtg tccagagtat aatgaacctg | 10740 |
| cagagttgtg cttcttactg ctaattctgg gagcttcac agtactgtca tcatttgtaa | 10800 |
| atggaaattc tgctttctg tttctgtcc ttctggagca gtgctactct gtaatttcc | 10860 |
| tgaggcttat cacctcagtc atttctttt taaatgtctg tgactggcag tgattcttt | 10920 |
| tcttaaaaat ctattaaatt tgatgtcaaa ttagggagaa agatagttac tcatcttggg | 10980 |
| ctcttgtgcc aataggccctt gtatgtatgt acttagagtt ttccaagtat gttctaagca | 11040 |
| cagaagtttc taaatggggc caaaattcag acttgagtat gttcttgaa taccttaaga | 11100 |
| agttacaatt agccgggcat ggtggccgt gcctgttagtc 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 tttccccaaa ttaagtgcct ggccagctgt cataaattac atattcctt | 11460 |
| tggttttttt aaaggttaca tggcaagag tgaaaataag atgttctgtc tgaaggctac | 11520 |
| catgccggat ctgtaaatga acctgttaaa tgctgtattt gctccaacgg cttactata | 11580 |
| aatgttactt aatacaatat catacttatt acaatttttta ctataggagt gtaataggta | 11640 |
| aaattaatct ctattttagt gggccatgt ttagtcttc accatcctt aaactgctgt | 11700 |
| gaattttttt gtcgtactt gaaagcaagg atagagaaac actttagaga tatgtgggt | 11760 |
| ttttttacca ttccagagct tgtgagcata atcatattt ctttatattt atagtcatga | 11820 |
| actcctaagt tggcagctac aaccaagaac caaaaaatgg tgcgtctgc ttcttgtaat | 11880 |
| tcatctctgc taataaatta taagaagcaa ggaaaattag ggaaaatatt ttatttgat | 11940 |
| ggtttctata aacaaggac tataattctt gtacattatt tttcatctt gctgtttctt | 12000 |
| tgagcagtct aatgtgccac acaattatct aaggtattt ttttataa gaattgtttt | 12060 |
| aaaagtattc ttgttaccag agtagttgtt ttatatttca aaacgtaaag tgattttaa | 12120 |
| aagcctgagt actgacctaa gatgaaattt tatgaactct gctctggagg gaggggagga | 12180 |
| tgtccgtgga agttgttataa cttttatattt tttgtgccat caaatatagg taaaaataat | 12240 |
| tgtgcatttgc tgcgtttaa acaggaacta ttggcctcct tggccctaaa tggaaaggccc | 12300 |
| gatattttaa gttgattttt ttattgtaaa ttaatccaac ctatgtttt ttaatttggt | 12360 |
| tgaatgtttt ttcttgtttaa atgatgttta aaaaataaaa actgaaagtt cttggcttag | 12420 |
| tcataattct t | 12431 |

<210> 2
<211> 208814

<212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<220>

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

<400> 2

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| cgcctccctt | ccccctcccc | gcccacagc | ggccgctcg | gccccggctc | tcggttataa | 60 |
| gatggcggcg | ctgagcggtg | gcgggtgg | cggcggag | ccggggcagg | ctctgttcaa | 120 |
| cggggacatg | gagcccgg | ccggcggcgg | cggcggcgcc | gccccctatt | cggctgcgga | 180 |
| ccctgcattt | ccggaggagg | tgagtgcgg | cggcaccctg | ccggccctccc | gactccggc | 240 |
| tcggcggctg | gctgggtttt | attttgaaa | gaggcggcgg | tgggggctt | atggccctcag | 300 |
| ccaccccttc | gggcagctc | cgcggctgg | gaggtggca | tgcggccctgt | gtccctctcc | 360 |
| gtcatgcagc | gccttcctac | gtaaacacac | acaatggccc | ggggggttt | cctggcccc | 420 |
| accccaatgt | tggggattgg | ggcagcggtg | gttgagcggg | aggctatcaa | tagggggcga | 480 |
| aactcagggt | tggtccgaga | agtcacgat | tggctgaagt | atccagctct | gcatctctgt | 540 |
| ggggtgtgggg | cggcggcggc | ctcgacgtgg | aggatatagg | ttagttgcgt | gggctgagac | 600 |
| aacagcccga | gttactgtcg | cgtgttaattc | ttacatggtc | gtggggatga | tggggctcat | 660 |
| catttcctct | ctcctctccc | ggactgcccc | ccttctcagt | ccgctgccct | ttttcacttt | 720 |
| tctatttggg | gatttctttt | cacctgtttt | accagcaaa | ttatttgtat | ttagtcttta | 780 |
| ctttttcaat | cctaaatcgc | agtttccgat | gcctttctg | gtctctggtc | ctctgttccct | 840 |
| aatgtttgtc | agcgctctgt | cgcgtattgg | taaccccat | tctattccca | tctaccgccc | 900 |
| gctcattttc | cagttgtcgg | acctgcctgc | cttctaaccc | cagctcccac | ttaagagcat | 960 |
| ttttgcactt | ctcttaccct | ggtcctcttg | aggctctgt | cttgatctca | ccactcccta | 1020 |
| acattgttgt | ctgttgttat | cttcacaaat | cctcctggac | actttggagc | tacttgtttt | 1080 |
| ctgagcccaag | aagctgtcaa | gattccatca | ggtttcaatt | ggctcttttc | gcgcttgcac | 1140 |
| tactggcact | ttttggctag | tcgtccattt | tgcattcaca | cctctttatt | cctaccattt | 1200 |
| tttataaggtc | tgattgattt | cttagtgcgt | tcctcctttt | tgcatttattt | ttttcctttt | 1260 |
| cctttttcct | ctccagtcct | tgcttccttc | agcctgtttt | tgcatttagtc | agcctcttag | 1320 |
| cactgtgtca | aattattttac | gttttttat | tacataaaat | ttattacaaa | tatgggtat | 1380 |
| tttattacag | aaaataataac | tttattatgc | ttacaaata | agatatggta | taataattgt | 1440 |
| ggtttacagt | tattgattag | gtaatgtgac | ttactctgtt | gactttgctc | gaagttctct | 1500 |
| ttgctactta | ctattaacat | ctaatttctc | aattctcata | acatctcatt | ctctctgc当地 | 1560 |
| tttttttttt | gcatcatcat | cttggaaat | tcatccaata | tgcttgcttt | attcagcata | 1620 |

ES 2 905 208 T3

agctttgttta tgataatgtt tgggtttctac tcatttatatac atctttgtta catgccccaaa 1680
atgtgttctg taccatcatt tggatctgttc taaaatttct catttttaag tttcttaaaa 1740
tcattccact ttccagtgatg cattttgct tagatcagtt tcctctcata tctgttcctt 1800
tcccccaagct tcttgatttc taaggagaaa gctcttctct acttcaattt cctagtttat 1860
tctgtttccc ttgtttccag ttaccattca ttttgccttgc tttcctggct tttggtaactt 1920
aactttctga agcttcctct tttcttctcc acacctccac gttccttctt atttataaaac 1980
atctttgttt ccttgacat ggaaatttat ttttaggata cattgttttt aatggataaaa 2040
tactaggggt cacatctgct gtctgtttc tccaggaatc ggatatgcct ttgtcttaac 2100
caggcacagg tgccctctgga ttttatttta ctctgtataa gatgtgttagt tttgttgaat 2160
tgtatcttgt ttgaagacta ctacagagtg gaacaatgag tgaagtaata agtaggggtt 2220
atgaaattgt aattctctga ttataaaatt gtttatcttgc ggaactttgc tgcaaggtta 2280
ttagaaccgt ttgcaattct gtaaagaagg ctttgtgaa gtaaaatctc tacccttcta 2340
ttttatttga aagggccaga ttgtttggaa ctgtaccccc tgaagagtct gattttagtaa 2400
gtgagagcga gggccatgga tttctgtatt tggcacatgt cttgagcagt tcccatgtac 2460
caatccttga gaacctcttag gctagctgaa tttaagtata aattgccagt aattggaaag 2520
catattcata tcttctgaaa ctataaggat actctcattt tacttggta aaaaacaagt 2580
gtttcctact gtcctcttta cccaggtttt aatgttttagt ggtgaacagt agtttccct 2640
ctacatttt ttctgaactg ataataaatg tatttggctg ggagggtgac attgattaaa 2700
aatgtatct cttgaatgta aatatcagta ttacagatga taaaataaat tcctccaaga 2760
aataatttta aatttgaagt tgatattcag tggaaactga aatgtgctgt ggtctttat 2820
ttgaagtctt ctttacattc acttaaaggg atctttact gcaaattaca tggaaagaat 2880
gaaaagggtt gcttgggtgt aatgacacat tttattctga agatttattt tacctaacag 2940
taaaatgttag gttttttttt tttaaataaa agtttccag agggaaattt catctaaaaa 3000
aaaagtctga tttcaaaggg aaagcaagtc attatcaaaa attagaaaac tataagtaca 3060
aaaagtaaaa aatcatcagt aattttgcca ctaagatatt attactatag acattttgg 3120
gtattccatc tggatctttttaatgctttt ataaacactat gtagtttgcgtt attttaaaaa 3180
acttaaagca aaaatttcta cgtatttatta gacatactgt gatttattta actaattcatt 3240
tttttgggtt gtttaggtttt ttttaatttt ttactgcccatt caaacatctt gaacatagga 3300
tgttagatttt agtctttaaa atatgttggg gaatgaacaa atttcacatc ctgtatttgc 3360
agtatttaata ctttggtaggt gctcaaaaata gaatattctg gtaaaatgatt agtgctttt 3420
aaatatttat caaatgaatg tacttgcattttttt tttggcatttta aacattaaca tctgaccatt 3480
tatatttacc tgatttttttt tctatqgcca tatqgtatqa aataqtgtat qgtataaaatt 3540

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|------|
| aaccatatagg tataataaaat acattttttt aagtgtgata ccagagtat atttattaac | 3600 |
| tgttcttcct gtgctgtttc tgtagaagg agcttctcac aattgcatta gaattacaat | 3660 |
| tttattatgt tctgtttca agatctctga tcgtcagtct taaaactgttt aattataata | 3720 |
| atgtattgac taggaaatat tctgggatat aatctccctt ataatgaggt ccactgtatt | 3780 |
| aaaatacatc ttgcagaccc acaccagggtt ggattgcac ctaaccctga aaagtggat | 3840 |
| tctcattaat gcaggtgctt gtgcagttt ggctattgct gtaatactt atacagat | 3900 |
| attcacaggt gcccttgtgg caaaaatcat aaaatagttt tttgtcttg gtatttctag | 3960 |
| tgttcacttt ctatattctt ttctctcc ttattactg aactcccttc tttaggcac | 4020 |
| cactcactcc ttttctgtt tagaatatta tctgtcagtc attttatatg ttggccatta | 4080 |
| aaggaataaa ctgtcagtaa acagctaaga aaggaatgtt ggactgggtt cttgaatccc | 4140 |
| tgaatgtagt aaatgtgagt gcaaacttga ttaattgta catgtatgg gataataggc | 4200 |
| cagaaaaatt acatttagggt aacaggctag aacagtctga cttttcttgc ttttctatcc | 4260 |
| cttgctttct tgattagaat gaataggagg tgggtctgga tatagcagct ggaaacctgt | 4320 |
| gttccatgag tgatgggaa gagagggagg gaatagggtt ctctgatgg tggcattttc | 4380 |
| taagacctga tgcccaccc tgcagagaat gcgtgacta cttttgtgtt cttcctttc | 4440 |
| ccttttctc ccaattataa aattgttttca tcttcagaa ctgcagaatgt gcattttgtt | 4500 |
| tctttgacac tttgatgttg ttaatttagc tgaataccta gtgaacattt tgcgtcataa | 4560 |
| tccccctgtt ttatgaaatc cagtaggttc tagtcaccc tcatatttgc ctcattttgt | 4620 |
| ccttaaggct tttttgtca gtagctctt ctagatgg tcttcatcag aagttaaagt | 4680 |
| gttttaagtc cttaactcat tctgtttctc tattttact tacattgggtt attctgtaaa | 4740 |
| gtcagatgtg gcagtagggc tggcggtt ggctcacacc tgcgtccca gctacttggg | 4800 |
| aagctgagat gggagcatca cttgagccct gaagttcgag gctgcagtga gccatgatcg | 4860 |
| caccactgca ctctagcctg gcaacagagt gagaccctgc ctcaaaacaa acaaacaaac | 4920 |
| aaacaaaaaaaaaa aacttgcttg tagaacttct gaattcaaaa taggtgggcc | 4980 |
| tatttggag ctttctgtt ttaagggtt caagtactgc tttttaaaat cataagggtt | 5040 |
| tggataactt catgttagtg taagaagaaa aatatacgct catttgcattt atttctttct | 5100 |
| taaattttt gtttcattt ccatgtttt attttcgat ttcaattttt ccagcctaaa | 5160 |
| tcactaacat acttaattag catggtaatc agaagatact cttaataaca gtctccaccc | 5220 |
| taacattaag caattttttt tccccctac cctctgagat tattttgtt tccatgtttt | 5280 |
| ctcttgggtt taaaaaaaaaa aactattattt ctaattccctt cctgtatcaa gactatgcatt | 5340 |
| atagaggaa ctcaatgccc agtaacttct ttttctgggc cctgggtatg tagaatataa | 5400 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|------|
| aaattgcttt gaactcaatt aactttatat cttctggaag ctctgtaca tcggataaaag | 5460 |
| cgtcgtttc attcttgtaa ttagctgca gttcctgaca gcacgttgg gacaaatgt | 5520 |
| ctgtgggacg gtggtttca aagtacgcc aagctctagg agaattttc gaaaacattc | 5580 |
| tatcatgt aataataatt tttttttt tttttttga gacggagtct cgctctgtct | 5640 |
| cgcagactgg agtgcagtgg cgcgatctca gctcaactgca agctctgcct cccgggttca | 5700 |
| cgccttctg ccttctcct gcctcagcct ccccagtagc tgggactaca ggcgcctgcc | 5760 |
| accacgccca gctaattttt tgtattttta gtagagacgg ggttcacccg tggggccag | 5820 |
| gatggtctca attcctgac ctcgtatct gccgcctca gcctcccaa gtgctggat | 5880 |
| tacaggcgtg agccaccaca cctggccaga ataaaaattc caaattgcac taatgcata | 5940 |
| gtgaaactgt ttttgtctgt tttgtatgt taaaatctt atctataata gtacctggca | 6000 |
| cataggtact aaaatatttg gtgaaagaat tagtgaataa aaccttactg gatatgaggt | 6060 |
| gatctgattt tctgtAACat tctattttt ttttctgccg gtcacaaaat caccttatga | 6120 |
| aattgacagc caaattggct gcaacaggca gttgaaaaa cactgttttgggttcaag | 6180 |
| gaccttcttc agaggttacc ccaggctct gtttagtgcc tctataccag gggccccaa | 6240 |
| ccctggcc acagcctcgt atctaccagt ccgtgacctg ttaggaacct gactacaccg | 6300 |
| caggaggtga gtggcaggca agtggcatt accgccaaag ctccacccctc tgtagatca | 6360 |
| gcggcaggag cgtgaacctt atcagaaact gtgcatgtga gggatctaga ttgtgtgctt | 6420 |
| tttgtgagaa tctaattgcct gatgatctga ggtggacaa tttcatctg aaacccctc | 6480 |
| tacccctgtc catggaaaaa ttgtctcca tggaaattggg cactggccc aaaaagggtt | 6540 |
| gggagtgctg ccctatacca taactattga agttcttcat ttatctgctt tacatgttag | 6600 |
| tttccttgaa aaaagggttt tatggctgtt aaaaattttt tagtactatg tatggaaagag | 6660 |
| aggtttgtgc tggcataaat cttctcaggat atcatctgtg tagaaaattt caacaacttg | 6720 |
| tgtcttaagg cagaggtcag caatcttaag ggtcagatgg caaatattt aggcatgtg | 6780 |
| ggacatacag ttccctcac aattcctcaa caatactgtt gtagctcaga agtagctaat | 6840 |
| agacaatatt taaacaaatg agtttgactc tggccagta gtcattttca ggacactgaa | 6900 |
| atttgaattt catatcattt tcatgtgtca tggaaatctt cttttgattt ttttctacc | 6960 |
| acttaaacat gtaaaaagta ttcttagttt gtagctata caaaaggcaga tagtggggca | 7020 |
| gttcatgggc tgaactgttc tgactcctgg tctaaaggag actatataatg ttatatttga | 7080 |
| ggttctcaaa gtaagatgtt ggttagaggt ctatagaaag ttcataattt gttttgtaaa | 7140 |
| aactagattt atttatttga gagggagaga gaggtggagt ttcaactgtat tgccctaggct | 7200 |
| ggacttgaac tctggcctca agcaatcttc cagcctcagc ctcccaagta gctaggacta | 7260 |
| caggcatgca ccaagcccag ctccttagttc ctcttgcac tcagttcat cttctaccct | 7320 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|------|
| cagcccctgg caaacactgg tctgatctct gtgcccttc cagaaagtca tataaatgga | 7380 |
| gtcatataaa agtcatatatca gtggggccgg gcatggtgcc tcacacctgt aatttcagca | 7440 |
| ctttgggagg ctgaggaggg cagatcacct gaggtcagga gtttgagact ggctggcca | 7500 |
| acatggtaa acccccttc tactaaaaat acaaaaatta gccgagcatg gtggtggca | 7560 |
| cctgcaatcc cagctacctg ggaggctgag gcaggagaaa cacttgaacc cgggagaggg | 7620 |
| aggtttagt gagccgagat cgcgcttgc cactccagca attgtgaagc agtggtaag | 7680 |
| gttcattcat tattttacat atggatgtcc agttgttca catttatcaa atttctttg | 7740 |
| aatcaccttgc acattttat tgaaatcaat tgcttatgtt tgtgagttt ggattctact | 7800 |
| gttttattga tctgtgtgtg ttttcttagg ctaatacccc actaccttag ttatgatagc | 7860 |
| tttatagtta aattttaaat caggtaggc cagttgagaa gattttaga actttgactt | 7920 |
| ttaatttct ttttaccata cttttgaaag gagaagactc ataattttat tcaggtttc | 7980 |
| aaaggtgtct tctaccccca aatacttaag acttcagttat atagttata tatctctgtc | 8040 |
| ttgaattatgttggtggtag gttcatgaaa agtgacaggt aaaagttgca accaaaatta | 8100 |
| atttccttat aagaaaggac atattttagt aggttcaca gaaaagtcaa tcacgtcctt | 8160 |
| tttaccgtgt tgcattatga ggtgtaatca aaatgtgtat aggggaaaat gaatatgtta | 8220 |
| agatgtttat tcaccaaaaa aagtcaccga aagtgtcaat taggttgta aagataactag | 8280 |
| tttacaatgtt gttattctcc atcttcatta gaagagttct tccatttcaa acctatgtca | 8340 |
| tgttctgtga tatttcagag ttagtatctt tatgaatctt aggggcatca ttaaatcatt | 8400 |
| atgtttcttc taaggaaagg catatggtag tagttggca tatttctacc ttttcagtg | 8460 |
| gggcctatacg gccccttta ctttgttta aactgcactg atagttttt actggtagc | 8520 |
| ccagggaaatt atccctacag tgtaaaatga tgggtctcat catgattttc attaataat | 8580 |
| ttaaaaacaa aataacagga aacacatgtt tctagagagg aagtgtggaa tacctgacta | 8640 |
| gtagagggtc aggtgacaat tgcgaaggta gaaactgact aagtttgac catgttgaa | 8700 |
| ggagtatcgatccagtttttgc ttgggtcacc ttgcagagtt tttaaaaaaa atccttgggt | 8760 |
| ttttttgtt tgggtttttgttggtagatgtctt gttttttggtagatgtctt ggtttgtca ggctgtctc | 8820 |
| gaaatcctgg gctcaagcag tccttccag agtgcggta ttacaggcat gagccaccgc | 8880 |
| acccagcatc accttgcga tttgaaact acacttccag ggagagagta atacaatatc | 8940 |
| ttggcagact attttaact attgttccaa aattaatctg ttttaaaaaa gtaaagaagt | 9000 |
| gtggatatct taaaagata cttaattag gctggtcacg gtggctcatg cctgtatcc | 9060 |
| cagcactttg ggaggccagg atgggtggat cacctgaggt caggagttcg agaccaaccc | 9120 |
| gaccaacatg gagacactcc gtctctacta aaaatgcaaa aaattagccg ggcatggtg | 9180 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| cgcatgtctg taatcccagc tacttggag gctgaggcag gagaattgct tgaacctggg | 9240 |
| aggcggaggt tgcaagtgcg cgatattgcg ccattgcact ccagcctggg caacaagagt | 9300 |
| gagggaaact ccgtgtcaaa aaaaaaaaaa aagatacttt aattatattt aagttgggaa | 9360 |
| atactttgt ttatatttt ttcttgcaact aaatatgtaa ccttaagtt aataacacca | 9420 |
| gaaaattttt actttatagt tttagaactg cttaaattgaa ataaaatgtt aggatacttt | 9480 |
| gaattagtca ctatTTTgg catatTTaa acagTTTaat gtactgCTTg ggTTTttc | 9540 |
| tcaattgact tgatattttt aaactgtatt ttTACCTTg taccatttat ttGcaaaat | 9600 |
| aaatttctat ttggcttat agatgtattt ttaatattaa agggattat tgggtcagc | 9660 |
| cataaaattg taattaagtc ttaagtaggt atggTTTTT ttTTTTTT ttTTTggaga | 9720 |
| cgaggtctcg ctctatcate catgCTggag tgcaGTTGTg tgatCTCGC tcattGcaac | 9780 |
| ctccggcccc ccccccccccc ggTTcaagt gattCTCCTG cctcAGCCTC cagAGtagct | 9840 |
| ggcactacag ggcATGCCA ccatGCCGG ctaattttt tgtattttt gtagAGatgg | 9900 |
| gattcacca tggtagctag gatggTCTcg atTCCTGac ctcatGatcc GTCGCCCTca | 9960 |
| gcctccaaaa gtGCTGGGat tacAGGCATg agCCACCgtG CCTGGCTGat tattttata | 10020 |
| gagctcttgt tagcgttaatt tctggtaatg ttTATGGAG gtGACTtaat tcccatcata | 10080 |
| aaaatatccc atTTTCTG tgactAGCAa gcAGTTATTG CCTTTATAAC tttttttac | 10140 |
| cataaaaaaga taaAGTACTA ttGATAATTA CTCCTAATTA ACTCAGAACT ttTTTGTttt | 10200 |
| acacacatta atatatactt ccatGGGAAT agtGTCAGAG AACATCAAAT agggAAAGAGA | 10260 |
| ttatgattca gagTGGTCTT tatATTCCta ttCTAGAGCC acAGAAAATG ttCATCTCCC | 10320 |
| tttagTTTT gcaggattgc ctctaacaact gatgatattc cactcatatt CTTCTGcac | 10380 |
| atgcCTTCTC atactAACAG taAGTCACAC aatCTCAAAT aAGTTTcatt atACATGAGA | 10440 |
| actcAGTTGA atGCTTGCTT ttCACTGGCA tCTCTTGTcT CTCTCCCCC TCCTTATGGT | 10500 |
| atgcACTGAA CTTCTAGTAG GCCATATGTG ttaAGTAGAT CATAGGAGTG CTATGAAAAT | 10560 |
| aaAGTGAAT gatGAATATG taaaAGCCTT cacAAAATTa TAGTAGTGTt ttCTGTTGAT | 10620 |
| ttttaAGACA aaAGATAAAT actATGTATG taaaATTTC CTTCAAGAAA tCTTTGTTCT | 10680 |
| ttttttgtt ttGAATGTTc aatATGCTTA GCACAGGGCT CTAGTTAACa CTTTGGCAG | 10740 |
| ttCTTAATGT gggACTGACT gatGATTGTC CTAGAACTGT tTCAGTGTta ACTACATTCT | 10800 |
| attaATGTta CTAAAACa TTATTAATT AAAGAAACAT GAAGTGGCAA CATACTGATT | 10860 |
| catGTGTTCA gtaAGCAATT catGGAAAG AGTAAAGCTT tCTTAATAAC AGTAAAGAGA | 10920 |
| ctgttccatt tataGGAAAAA CTGGAATTA TGACTTGTGT tttGGTATTt AAAAGCTGTG | 10980 |
| gttggccggg CGCAGTGGCT cacGCCTGta ATCCCAGCAC tttGAAAGGC CCTGGCGGGT | 11040 |
| ggatcatgag gtcaggagat tgagaccatc CTGGCCAACA tggtaaaacc CGTCTCTAC | 11100 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| taaatataca aaaaattagc tgggcctggt ggcatgtgcc tgtaatccca gctactctgg | 11160 |
| aggctgaggc aagagaatcg cttcaatcag ggagtccggag gttgcagtga gccaaagatcg | 11220 |
| cgcactgca ctccagcctg gctacagagc gagactctgt ctcacaaaaa aaaaaaaaaa | 11280 |
| aaaaaaaaaaa aaaaagctgt gattaacatt tgcttgcatt ttcatccaaa actacattgg | 11340 |
| tgactttgt attgagtcatt ttcttagggc aacaggtatt catgtattca gtaaatattt | 11400 |
| gagtgcctac tatagccag gtagtgatct aggtgcctag tagtacactt gaaaacaaaa | 11460 |
| caaaggcttc tacccttatg tagctgctgt ccagtggagg ggtgtgtgtg tattggggga | 11520 |
| tggggctgag aaaccttaga catacagaaa gggaaattatg tagtatgttc aaaggtaata | 11580 |
| agtgcgtgtgg agcaatgaaa gttaaacagt ttagggctgg gatggggta ggttagcaatt | 11640 |
| taaataggga ggtcagggtta ggcctcactt gagaaggggg tatttgaaca aaaattttag | 11700 |
| aaaggaggag gaggcatttc agataaacca attagttcaa agattctgtg tcgggaatgt | 11760 |
| gccttgctta tttaagaaac agcaggaggc caaagttgct gggcaaggt agagactagg | 11820 |
| ggatttaggga agatctctt tcagttatct aggccatatt ggtgatagca gaaatactga | 11880 |
| gaagtagtca gatttggat gttttgaaag tagattcatc ggggcttggg ggctcacgcc | 11940 |
| tgtatccca gcactttggg aggccgaggc gggcagatca cccgaggtga ggagttcgag | 12000 |
| accagcctga ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa aataaaaaa ttaggtgaaa | 12060 |
| tattgaagga gatgtttga ttgaagtgtat tttaagagag aagaggaggg gaagtaaaga | 12120 |
| tggtgaggaa ttatcctgta aaggggaaca gagaatggg gccagagcta gtgaggaaag | 12180 |
| tggggtcaat aaatttttaa tgataagaaa aagaagagcg tatgtatgata ggaatgagcc | 12240 |
| attagagagt aaaacgtttc aggaggaga gagaagaatt gctgaagcac tgtcttagaa | 12300 |
| gaggtaagag ggaaaggat ttagtgtata aataggaagg attggcttc tataggagca | 12360 |
| tctatacttt atgataatag gccattaagc agagtatgtg gttagaaatg ctgcttagaa | 12420 |
| ggtcgacgtg attggtgag tctgtacacg ttctgttgca gttgcttgg ttttttcag | 12480 |
| tgaagtaaga ctgagggtta tcagccgaga atgaggattt gggatatgtg aaagtagctc | 12540 |
| cgcagcagta tgggagcata aatgaactgg agacaaatag taaaattaat gggcaatttt | 12600 |
| ttttcctta agagatgggg gtctcactct gctaccagg ctggggtgca gtggcacagt | 12660 |
| catagctcac tgcagcctcc aactccctggg ctcaagtgtat ttctcacct cagctcccc | 12720 |
| atgagccagg actataggct aatggcaata ttaagttatt ttatgagttg tctagacagc | 12780 |
| attatgagtc tcctaacttt ttggtaactga tcttcagatc agagttaaat gtaacttgcc | 12840 |
| caggcaattt aaacactcaa tatgagtcatt tttcattttgg actcaaacat ggaatcattt | 12900 |
| ggaaatagaa catgaattta ttactcctta atgaagtacc tgccactatc ctgcccattgaa | 12960 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgtaggctaa atttggagtg gtctggtaac tgctttctt ttaaaaaaat tttcttcatac | 13020 |
| ttttctgtat caaataactta ctggttttc tatgtagaat aacataatct catcattact | 13080 |
| ttctttcaaa cactctccaa atttgacttg tccttgctca tgttttcct accacctgaa | 13140 |
| atacagattt cctccccat cccaccctcc aaaccttcca gacttacctc acctaccgtt | 13200 |
| tattgttagga agctttctt aacctcttc caagtccctag tttgatgcct ctgctttgtg | 13260 |
| ctttttaga atcccagagt ttaccttgtt ttactcacta tatcgatttg tggggttttt | 13320 |
| ttgttaatag gtatttctt ttccctctaga cctgcactgt tcagtcatac ttctgtgat | 13380 |
| gatggaaatg ttcagtgtcg tcttaatatg gttagacagta gccgtatcta tgtggctact | 13440 |
| gtgcacttca aatttgcata gcaggactga ggaactaaat tttatttcat ttaattaat | 13500 |
| ttaaaaataa ctacgcctgat ggctagtggc tgcttaatc agtgcagttc tagaccctt | 13560 |
| caaagtcaag agtgtgtggg attcatactt attctctcg tgccttaacaa taatactgtc | 13620 |
| taatacttaa atgactgaat tcttttcgg tactcttagt ctgcatagtt ataactcacc | 13680 |
| tagaatatgg cagttttgtt ctctagattt ctgtctttaa ccatggctt tcagtttgtt | 13740 |
| ttcaagatta tggtagttt cacagcactg agttcttcag tcctgcgaag ttagcgttt | 13800 |
| ggttggatgt ggtggctggc atctgtatc ccagcaatat gggaggctga ggccggacga | 13860 |
| ctgcttgaag ccaggacttt gagatcagcc tggcaacat agcgagcccc tgtctctaca | 13920 |
| aaaaatttagc tgagtgtggt ggcattccaca tgcgtccca gctacttggg aggctgaggg | 13980 |
| cgggaggatt gcttgaaccc agttcacggc tgcagtgc tgcgtccca gctacttggg aggctgaggg | 14040 |
| cctgcctggg tgacagagca ggagtccaccc tctcaaaaaaa aaagtgtatt tttccctt | 14100 |
| taggactgaa aaaattgggt gttacaagat tacctcaagg actggctctga gaactgggg | 14160 |
| tggtaaggaa gaaactcaag tggccagcct ctggtttgtg ggggtaggtg ggcaatttct | 14220 |
| gtttcaacca aagcagttct acttcataaa ttaatataatt ggaattgtgc ttgggatttc | 14280 |
| atttggaggg gaaaaaaagtc ttctaaacaa taacactgtt aattgaagag acaaagcatg | 14340 |
| catatggcag cacgtgatta accaccaaag tggataacag atcaagaaga catgggaagt | 14400 |
| tgttatggc tagtggatgc ttgatgaaag ttaagggttta atttaggttag gttagaaggaa | 14460 |
| gacaaaaagga tggataggc agtgggataa gaatttgc当地 agaattggag ttggaaatac | 14520 |
| atatgttagt ttgggttaag aaacaatgag ctgattatag ttgagcaaat tgcataat | 14580 |
| aaaatttgac aaaatttagat gggactggat tggatggaa agtgcataaggc tgacaaaaag | 14640 |
| tgcactttat attgcatacg atgagatgaa atactcgag gtattttggc tggatggaa | 14700 |
| atggagggaa aggacactat tagcatatggaa tgagaaagga tcaggaaatg cagccatccc | 14760 |
| acaatgttca ggacagtttgc cacatttaag aattgttcca aatcaccaca tgacctagaa | 14820 |
| tgacttgctg gactttgtat atgttaggtt aaaaaaaaaa gtgatcataa tgatgtgagc | 14880 |

ES 2 905 208 T3

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| gcctgtataatc ccagcacattt gggaggccaa ggcaggcgga tcacacctgagg tcaggagttc | 16800 |
| aagaccagcc tggccaacat ggtgaaactt tgtctctact aaaaatacaa agattagcca | 16860 |
| cgtgtggtga ggtgcacctg taatcccagc tgctcaggag gctgaggtgg gagaatca | 16920 |
| tgaacctggg aggtggagat tgttagtgagc cgagatggca ccactgca ctccacccctggc | 16980 |
| ctataagagt gaaactgtgt ctcaaaaaaa aaaaaaagtt actttggttc atgcctgtaa | 17040 |
| tcccaatact ttgggagact gaggtgggag ggtcacttga ggccaggaat ttgggaccccg | 17100 |
| cttgagccca ggagtttgag gctgcagtga tgtatgattt tgccacactg cactccagcc | 17160 |
| taggcaacag aatgagaaac tgtctcaa at aaaggaaaaaa aaatggctgg gcacggtgtgg | 17220 |
| ttatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ctgaggccga cagatcacga ggtcaggaga | 17280 |
| tttaggaccat cctggcta acagtgaaac cccacactcta ctAAAAGTAC aaaaaattag | 17340 |
| ctggcatgg tggcaggcac ctgttagtccc agctattcg gaggctgagg caggagaatg | 17400 |
| gcgtgaaact gggaggtgga gcttcagtg agctgagatc gcaccactgc actccagcct | 17460 |
| gggtggcagt gcaagactct gtctcaaaaa agaaaaagggg gggaaaaacc caacttaata | 17520 |
| gatttgc当地 aaacccaaata gaaattccag aagtgaacac tttaccaa atacctaaga | 17580 |
| gattatgcct agctgaagaa agagttcatt gcctgggaga caaggcagaa gaaactgttt | 17640 |
| agagttagc acagaataaa aaagaaaata ttgaagagag gtaaagagac atgaaagaca | 17700 |
| gaataagatc taatttcttt aatcagagct ctggaaagag aggagaaaga atggtacaga | 17760 |
| agtaatattt caaaagatat ttctggctga aaattttata gatccatga gaaaccagtt | 17820 |
| gattgattta agaaggttaa tgaatttcta gcaatataaa tagaaatcta cacccagaca | 17880 |
| aatcatagga aaactgcata aacccagata caaggagaaa agtctgaaa gtagccagag | 17940 |
| agaaaaaaag atgttttca aagaagcaac tatggactga tggttgactt ttcaatagaa | 18000 |
| aattacatat attctcaaaa taactgccaa tctagaattc tgtaatttagc aaagaattat | 18060 |
| ccctctacaa tgagggtaaa atacttagtt gaacaaactc catcagctct ttctaaagga | 18120 |
| aattatgaag tatacattaa tacttaaggc agaaagattc tagataaaag tctgaggtgc | 18180 |
| aaaatggaat aaagagcaaa gagagtggca aatatgtgg tgtttaaaa gaaacgttga | 18240 |
| ctgtataaaag tacttagtaag accttaatta aaatatgtga caagaagctg ggcattggcac | 18300 |
| tttgagaggc tgaggcgggc agattgcctg agcccaaggaa tttgagacca gcctggccaa | 18360 |
| catagtggaaa tccctgtctt acaaataata taaaaattag ctgggtgtgg tgggtcatgc | 18420 |
| ccatagcccc agctactcag gtggctgagg tgagaggatc gcttgcggcc aggagggttga | 18480 |
| ggctgcagtgc atccctggtc gtgccactgc acaccagccct gggcaacaga ctgagaccct | 18540 |
| gtctcaaaaa aaatatatga caggcgaagg ccgggttcta agacctttgtt attgtcagag | 18600 |
| agaaaggtag aaagtattaa ttgacttgac cttgataaat tatatgtttt aattttttttt | 18660 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| ttttttttt ttttttgag acggagtctc gctctgtgc ccaggctgga gtgcagtggc | 18720 |
| gggatctcggt ctaactgcaa gctccgcctc ccgggttcac gccattctcc tgcctcagcc | 18780 |
| tcccaagtag ctgggactac aggcccccgc cactacgccc ggctaatttt ttgtatTTT | 18840 |
| atgagagacg gggtttcacc gtttagccg ggatggtctc gatctcctga cctcgtgatc | 18900 |
| cgccccgcctc ggctcccaa agtgctggta ttacaggcgt gagccaccgc gcccggccta | 18960 |
| tgttttaatt tctaagttat cttctaaaaa ttagaaacc agactttaa cttctcaacc | 19020 |
| aacagaagat aacaatgtat taataaaaat taatcctgaa gaagtgaaga aaagaaagaa | 19080 |
| ccagtaggac aagtagcaca aagatggta gattaaatc taaacatatc accagctaca | 19140 |
| ttaaatacaa aatggattaa attattcagt taaaagccaa agattgttac actgaatttc | 19200 |
| caaaaaaaaaatt cagttatatg gggttataa ggaacatatc tgaaacctaa gaataaagaa | 19260 |
| gatcaaaagt aatcatcaca ataagacata ccatgcataat tctagcagac agtatggtac | 19320 |
| agttaatatc aaaggtaggac agtaaggcag aaagcattat tggcagaaga gtcacccaa | 19380 |
| atgataaaaat gaccaattca ctgtgaagat ttaatagcct tagtaatata gtataacctg | 19440 |
| aaatatagct ttagaatatt tatagcaaaa gttaaacaaa actacaagaa atagacagat | 19500 |
| ttctcagtct taatgggtta tttttaaaca gctcttaag taactggat aagaagcaga | 19560 |
| caggtagtt aggatataaa atatttgtat aacacaatga acaagttaa cccagtggtt | 19620 |
| gtatagaacc cattctaccc aacagtggca ggctacacat tctttcaag catgtaggat | 19680 |
| tttgggggaa aaattgactg agtaataatg ttgtaaaaca agttcaaca aatttcaaag | 19740 |
| gattgaaacc aaaaaagcat tttttctgt ccattttcat taaagatctc tatcaatagg | 19800 |
| gtatTTTTTaa aagttcatg ttagaaattt agcaactatt aataactgga aataatctgg | 19860 |
| tcaggcgcag tggctcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggccgagg caggcggatc | 19920 |
| acgaggcgtg gagttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaacccgtc tctactaaaa | 19980 |
| atataaaaat tagctggcg tggtggtgca tgcctgttagt cccagctact tgggaggctg | 20040 |
| agacagaaga attgcttgaa cccaggaggc agaggttgca gtgagccgag atcgtgccat | 20100 |
| tgcactccag tctgagagag cgagactccc tctaaaaaaa ataataatcc atgcatcaaa | 20160 |
| gaagaaatca caatggaagt tagaaaatac cttgaacttag atgattaaaa atttttgatt | 20220 |
| gatcaaaattc cacaacttga tatatcttag accattgaaa gtgagagaat caaatgttat | 20280 |
| gtcttagat acgaagtttc ttgacacccc tccctgcctc ccccaaaaaa gaaataccta | 20340 |
| ccacctatga aagattcttg attggaaaaa aaaaaaataa ctgagctgga gtttcattaa | 20400 |
| acttcttagat ctactggaa attcacagtc atttgatctt tcaatgagtc ataattgttt | 20460 |
| tgctgtggat ggtcttgct cgatgttgat ggctgctgg tcatccctgg tggttactga | 20520 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| aggataggat ggctatgcc a gtttcttaag acaacagtga ggtttgcgac atcagttgac | 20580 |
| ttctttcac aaaagatttc tctgtaccag gcgatgctt ctggtagcat ttgaaccaca | 20640 |
| gtagaactgc tttaaaatt agagtca gtc ctctcagatc tgccagtgc tcataacta | 20700 |
| attctatgt a tattctaaa tccttgctg tcattttaa acgtgttgct cacagcatct | 20760 |
| tcagcaagag tagagttcat gtcaagaac cactttttt actcatccat aagaagtaac | 20820 |
| ttccccatttgc ttcaaatttc atcatgatat tttttttttt cttttttttt cttttttttt | 20880 |
| actcctaaat gtagttcttc tgctgcttct actacaccta cagttcccttc ctccattgaa | 20940 |
| gttttgaact caaagtcatc catgagggtt agaatcaact tcttccaaac tcctgttaat | 21000 |
| gttgcagtt ttaccccttc ccatgaatta caaatgttct ttatggcatc gagaaagggtg | 21060 |
| aattctttgc agaaggctt caattatgt tggccagatc catcagagta ataacgatata | 21120 |
| ctatggcggc tataggccaa tgaaaggta ttctttaataa aggaatgttgg aaagtccacaa | 21180 |
| ttacttcttgc atccatgggt tgcaagat tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 21240 |
| tctttagtcttgc ctccatcaga gctctgggtt gaccaggcac attgtcaatg agtagtaatg | 21300 |
| tgttagaagg aatctttttt tctgagcggtt gggctcaac agtgggctta aaatattcag | 21360 |
| caaaactatgt tgtaaaagaa tatgctgtca tccaggcttc attgtccat ttacagagca | 21420 |
| cagacagtaa attttgcaga attccaaagg ccctaggatt tttggatga taaatgagca | 21480 |
| ttggcttcaa cttaaaagtca ccagctgcat tagcctctaa taagagtcat cgtagtgcctag | 21540 |
| gccaggcgttgc gtggctcatg cctgtaatcc cagcacttttggggccggat | 21600 |
| cacctgaggc cgggagttca agaccagccat ggccaaacatg gagaaaccct gtctctacta | 21660 |
| aaaaaaataca aaatttagcca ggcattgtgg cacatgcctg taatccagg tactcaggag | 21720 |
| gctgaggcag gagaatcgct tgaaccgggg aggccagggt tgccgtgagc cgagatcatg | 21780 |
| ccattgtact ccagcctagg caaaaagagc gaaactccat ctaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | 21840 |
| aaaagtcatc ctgtcccttgc aagcttgaa gccaaaccatt gacttaggaa aatgttgtgg | 21900 |
| ctggttgtat cttctatcca gatcactaa actttcttta tttttttttt tttttttttt | 21960 |
| tgcttgcttgc cttttcttaa actatttttc tttaattct tagagggtct cactgtgttgc | 22020 |
| gctaggctgg tctcaaactc ctggcctcaa gcaatcctcc caccttggcc tctgaaaatg | 22080 |
| ctgggattat aggcattgagc cgtatgcggc ggccgtttttt gctttttttt cattcatgtat | 22140 |
| ttcactggag tagtgcttgc agtttccccc aaaaactctg ccttgcatt tacaatctgg | 22200 |
| ctgtttggta caagaggcct gccttcaac atgccttctt cactaagctt aatcatttct | 22260 |
| agcttttgat ttcaagagag agacatgtga ctcttggtttt cacttgaaca cttagaagtc | 22320 |
| attgttagggtt tttaattgg cctaaattca atattgaaat ctcaggaaat aggaggccca | 22380 |
| agaagggtt agggcagtag ctggcagtg gagcagtgag aacacacacaca acatttactg | 22440 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| aagaagttca ctgccttata tgggtgtggt tcgtggcacc cccaaagaat tacaatagta | 22500 |
| acatcgaaaa tcatagaaca ctaaaataga cagcataata atgcagaagt ttgaaatact | 22560 |
| atgagaatta ctgaaatgtg acagagacat gaagttagca tatgctgtg gaaaaatggt | 22620 |
| gccaacagat ttgctcgatg ctgggttgcc accaaccttc agttttaaaa aaacaaacaa | 22680 |
| aaaccattat ccgctaagag cagtaaagca aagcacaata tcatgaagca tgcctgtaca | 22740 |
| gtttatactt cacagtcatt ggttaaattt actcattcct ttaagcataa aaaataaata | 22800 |
| tttagcacct ttgtgctgag ttgtatgcta ggcaactggga tatagaaaatg aatgatagtt | 22860 |
| tgtcttcaag gagcttacag ttaagtggta gaagtagata aataaagaat taaggacagt | 22920 |
| gtactgtgat gaaagtgtgc cccagatgca gaagaatcac agaaaaggag cacaattcaa | 22980 |
| tatgctttta gggatggaa gacagatttc ctaggaaagg agataactaa actgaatttt | 23040 |
| aaatacttca gatatacaaa atctttataa agaagagtaa ttaaacctta ttttagagaca | 23100 |
| gaccacctaa ataaatggta cataccctgt actgagtgtg gattggaga ctgagttatgt | 23160 |
| taaaaaatgtt agtatttctc aaattgatag tggatttatt gaaatccaaa tgcaaattcc | 23220 |
| tgttagtttt tctatggAAC ctaacaacct gattcaacaa tttctgtgga agctttaaag | 23280 |
| aggcaagaat agccaaaata tactttaaaa acaataaggt aggaagactt cttaattcc | 23340 |
| tttttccact cgccaaattt ttaatgctct atggtaggca ctgctcatcc tggttattac | 23400 |
| ctttgtgaat gtgagatctg gctcccaccc aaagctcaca ttcagatcca cttgtatgt | 23460 |
| tatctagggt ttgaataga acacttcctg aaatacaggt taagtactgg gactaccaac | 23520 |
| aaacaaacct acaacactaa ttttattatc tcatattgt attacaatt tttcttgatc | 23580 |
| atatttttc atacaaacct taatttagttt ctattaattt ctttaacat aggaagctt | 23640 |
| gaaatagaca cacttgctt ataatagatc ttatattttt tttttttttt tttttttttt | 23700 |
| tgttagaaaa ggagaggaga atctactgct gagtgctgtc caaagagcag ttacccaact | 23760 |
| gagcagagag ggaggatgac cttgagggtc tcacaggcat gggtttttag gcccagcctg | 23820 |
| tggagcgtct gagggactta taaaaggaaa agggacccag gtgcagtggc tcatggctgt | 23880 |
| aatctcagca ctttgggagg ccaaggcggt tggatcaattt gaggccagga gttcgagacc | 23940 |
| agcctggcca acatggtgaa accccgtctc tactaaaaat accaaaatta gctggctgt | 24000 |
| atggtgacg cctgtaatcc caggtactcg ggaggttgag gcccagaat cacttgaatc | 24060 |
| cgggaggtga aggttgtggt gagctgagat tggccattt cattcttagcc tgggcaacag | 24120 |
| agcaagactc agtcttaaaa acaaacaac aagcaaacag aaaacaacag aaagaggaga | 24180 |
| tgaataacaa aatggcaggt aatactaaat aatatggatg aatttttat tcttacatat | 24240 |
| ggtaggtgg agggacacacct gctttgtgg cagattttttt gggaaaggat acacttgctg | 24300 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|--------------|------------|--------------|-------|
| gaacaatgcc | taccatatta | aataaatgaa | gctagacttc | cccatctgtt | atgcataaaaa | 24360 |
| atcaatttct | tgttagttaa | agattcaata | caaaagggggaa | aaccctgaaa | gcttttagaa | 24420 |
| aaataaaaggg | acattattta | aggcagagaa | gaatttctta | agactcaaaa | aactagccat | 24480 |
| aaaaaaatgga | caaatttgac | tacattgaaa | atagaaactt | tttcattaa | gcccccattaa | 24540 |
| gacactcaaa | aggcaaggca | aggaatagaa | gatacttata | acacacacta | ttagttatct | 24600 |
| attgttgtgt | aattaccgaa | gacttagcag | tttggaaataa | catttctctc | acagttctgt | 24660 |
| gggtcaggaa | actgagagtg | gcttaattgg | atgtttctgg | cttagggcct | tgaggctgta | 24720 |
| atcagtc当地 | ggctgcagtc | atttgaaggc | ttgactgctt | tgtgctccct | catgtggatg | 24780 |
| tagcaggcct | cagagctggc | tttctagaag | ggagtaagag | aaaacaccca | agatggaaac | 24840 |
| cacagtattt | tagtcttgg | agtggcaccc | catcaattct | gccatattct | ttttgtttaga | 24900 |
| agcaaggcaa | taactccagc | ttacattcaa | ggggagttt | tacaaggcac | caccaggagg | 24960 |
| gtgaggatca | ttgggagcca | gttttagaggc | tacctactac | aacatgtaaa | gaatgaactg | 25020 |
| gtatgaaaaaa | tatacataaa | aaattcctat | agatttctaa | gacaaagaca | gaacacccaa | 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 | tggatggaa | tgtaaattgg | 25320 |
| ggggaaaaat | ccttgaaa | ataataggat | atcctataac | cagcaatacc | actcactt | 25380 |
| aggcgttgc | cctagactaa | tggttcttga | gtatgcata | aagtcatctg | gagggcttgt | 25440 |
| taaaccaggc | tgtgggct | acccttagag | tttctgatta | agtaggaatt | gggtggagcc | 25500 |
| tgatagttt | cttgcattt | ttaacaagtt | cctgccgggaa | gtgggctgag | gggtgggggg | 25560 |
| gtggatgtt | ggtgctgctt | gtccaggaat | catacttga | gagtcagcca | ttgcattttaga | 25620 |
| catagagaaa | tgtgtgaata | tatgaagtag | gaagcatata | tataagattt | ctcataacag | 25680 |
| tattattcat | attaacccca | agatagaaaa | aaagttcaag | tatcctcagt | agtgcagtag | 25740 |
| atatcattgt | gtgtttactt | atggaacaaa | aaactagttc | aaatagctaa | ggaaaaaaaac | 25800 |
| cacactacaa | acagctcctg | cctgcatcaa | tatgttatgaa | tctcacaaat | acattagtca | 25860 |
| taccttagaa | ccaagtcaca | aaagattaag | tgcaacatga | ttctattcgt | aaacagttt | 25920 |
| aaaacaaaatg | cagttactg | tattgttag | gaatacaa | ataggtacta | gaattataag | 25980 |
| tagagatact | agaattataa | gaaaaatcaa | ggaataatg | atgataaaag | tgagtgata | 26040 |
| tgactaccc | agggaggaga | gaaagtggat | gtgattaagg | acaaatggaa | gacttttaag | 26100 |
| ataattggca | atgctatttc | ttaccttggg | ttgtggggtt | tgcttacag | ttatgcattt | 26160 |
| atgaaacgt | gtttgc当地 | cttctctaca | tagcttata | ataaaggaa | aatttatctc | 26220 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| attttaatttt catctctgat tactagttag gttgagttatg ttttcatatg ttagcccttg | 26280 |
| ggttttttct taaattgttt atagacatgc cattttaga ttatgctatt tgtttttaga | 26340 |
| acttattttt aggtattctg ttatggatag tcctctttat ccatcatatg tcaaataattt | 26400 |
| ccttctagtc ctttttatt tgtattttta ttatattttta ttctttttt aagaggcagg | 26460 |
| cctcccaactc tattgaggcc taggctatgg atagtcttct ttatccatca tgtcaaataat | 26520 |
| ttccttctag tcctttttta ttgtattttt tatttattttta tttttttaag aggcaagcct | 26580 |
| cccactctt ttagacccag gctggagtgc agtagtgtga tcatactca ctgcagcctc | 26640 |
| ctgggctcaa gcagtcttct agcctcagcc taagtaactg ggacaaatgc acaccactgt | 26700 |
| gcccaactaa ttgtaaaaag aaaaatttg tagagatgga gtcttgctgt gttgcccagg | 26760 |
| ctggtctcgta ctccctggctt caagtgattc tcccaccttgcctccaaa gtgctggat | 26820 |
| tacagacgtg agacactgtt cctgccttag ccttcctta taaagacata tgttgttgg | 26880 |
| actgtttatg tggtcagatt tagcagtattt ttcatttttatttattt gattttgatt | 26940 |
| ttgattttttaaagaaatct ttccctggctg ggcgcggtgg ctcacacctg tcatcccagc | 27000 |
| actttgggag gccaaagggtga gcagatcatg aggtcaagag attgagacca tcctggcatg | 27060 |
| gatgaaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaatttagctg gacgtggtgg | 27120 |
| tgtgtgcctg tagtccaga tactcgatag cctgaggcag gagaattgtt gtaacccggg | 27180 |
| aggcagaggt tgcattgagct gagattgtgc cactgcactc cagcctggcg acagagcaag | 27240 |
| actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaaaaaaa aatcttcct atccagagg | 27300 |
| aaaagcatat tctctatattt gtcttctgat aaattgaaaa tttaaaaat ttgtttagg | 27360 |
| tattnaagca gtcttagtattt ttttatatgaa agatgtcttgc ggggatgtta ttttcccaac | 27420 |
| accatttgta catatgtgca cagtctttt ctcacttattt tgtaaagcaa cctctcattt | 27480 |
| ctaccagatt cccatggacc gatttctggg ctacttctta acctgtttgt ctataacctg | 27540 |
| tttgcctccaca ttactactttt atatcttgg tttggtaat gccagttct tctctttttt | 27600 |
| tattnccggc aaacatatgc tcattcaactc ttccacgtga ccattagaag aatttagattt | 27660 |
| tcaatgtcct ctaagtcttag gtatttggtt aaaaaaaaaa aaaaagaattt aggttgtcaa | 27720 |
| attctgtaaa aagtactattt gggattttca ttgtgattgc attaagttta tatgttaatg | 27780 |
| tagggacata tatatttagag atttattatg atactgagttt ttccaattca tgaacatggt | 27840 |
| ttttatcttca atttggatattt aggtcttttc cccccccacc cttttttttt tttttttttt | 27900 |
| tgagatggag tctcgctctg tcacccaggc tggagcacag tggcacaatc ttggcttattt | 27960 |
| gcagtctctg cctccatgt tcaagcagttt ctcctctcag cttccgagt agctgggact | 28020 |
| ataggtgcac accaccatgc ccggcttattt ttgttattttt cagtagagac ggagtttcac | 28080 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| catattggtc aggctggtct cgaactcctg acctcaggtg atccacactgc ctggcctcc | 28140 |
| caaagtgcgtg ggattacaga cgtgagccac cgccgcctggg ccatgtgttt ctatTTTtag | 28200 |
| tagagacagg atttcaccat gttggccagg ctggtctcaa actcttgacc tcaggtgatc | 28260 |
| cacccgcctc agcctccaa cgtgtggga ttacaggtgt gagccactac tcccagctct | 28320 |
| gtttttttt cctaaaagg tttatagttt tctacataat gtttcatcc ttttggatgt | 28380 |
| ggaggattgg tattatttgc gagaatcttt ttgtgctgtt gtgaatgaga tgTTTtagaaa | 28440 |
| aaaatatatt ttttactgg atattcatat acagaagaat gaaactagac ccccacctct | 28500 |
| caccctatac aaaaatcaac tcaaaatgga tcaaagacct acctgttaga cccaaaacta | 28560 |
| caaggtgaaa ccacagtgtg gtatcatctg gcccccaggta ggatggctgc tataaaactg | 28620 |
| tagaagactt gggaaatgca aatcaaaacc acagttaggt attgtctcat cccagttagg | 28680 |
| gtggctgtta taaaaaagac aaaaaattaa aaatgctggt gaagatacag agaaagaga | 28740 |
| actcttggac gctcttggtg ggaatgtaaa ctgttacaga cactgttatca gtatggaggt | 28800 |
| tcctgtgatc tagcaatccc actactggcc gtttacccaa aggaaggaa gtcagtgatcgt | 28860 |
| cgaagagaca tttgcattccc catgttact gcagcacact attcacagta gccaagatata | 28920 |
| ggaatcagtt caacaacaga agattggta aagacaatgt gttgtatag catccgatgg | 28980 |
| aatgctattc agccgtaaaa aggaaaaatc ctgtcatttg cagcaacatg attggactg | 29040 |
| gaggacatca cgtaagtga aataagccag caaaagaaag ttaaaccctg catgttctca | 29100 |
| ctcttatgtg gaagctaaaa agagttgatt tcatagaatg aaaaagtata acagaggata | 29160 |
| ctcgggctgg gaatagtagg ggttagagtgg aagctctggg gagatttatt catggataca | 29220 |
| aaattacagc tagataggag gaataagttc tagtgttctg tagtagtata gggtgactat | 29280 |
| agttaataat atatagtttcc atatagctat gaggaggata ttGAATATTc ccaacacaaaa | 29340 |
| gaaatgacga atgtttctcc tgtctttagt gagaatgctt ctgttatgt tggtgactta | 29400 |
| cagactttt atagataccc tatatgaagt ttaagaatgt ttcttccatt tctagtttgc | 29460 |
| tgacagttgg gcatttttaa aaatcctaaa tggttgtga attttggtag attttttgc | 29520 |
| tacattttt gaggtgatca tgTTTTTTC ctacattgtat ctatTTTgtt aagtaattgt | 29580 |
| attggtagac ttccatgttt tgagtaagca actcttgggt cactggatac attttattgt | 29640 |
| atattctttt aattgattgt tgaatttagt ttgcctaatt caggtttta tttagggatt | 29700 |
| ttacgactgt gttacaagt gagctagtc tatacctctc tgagctgttc catggTTTg | 29760 |
| gtatcaagag ctgattcggt ttcttaggtt ttctgtgatt ttggccagtt ttatATCAG | 29820 |
| acccaaagaaa atgtttctcg aaagtaagtt cattaggctt taagtaacca ctggccccat | 29880 |
| tctttgactt tcaacttttc tgagttagtt tttagatgtgg atgttatata cagcatttgc | 29940 |
| tcagggcttt gttttgtgag ctgagttct ttttttattt tttaataga tgagcttatac | 30000 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tcatttatat tttgttata aggcagttct tccacattat taattatatt tttctttggg | 30060 |
| ggctttgtct cttatggta tgtgtgtgtt tc(ccatctaa tagttttga tgattttta | 30120 |
| taaatcttat tctcttacta cttcataga tttaatatct gtaaggctcc atttcttgat | 30180 |
| ttgtgaaaat aatcaggact attttaactc ctgctaata aaggtaagaa aatcagtaca | 30240 |
| cttatacctc ctttccccca gctaccatta aaaaaatttt tttccatctc ttcatatgag | 30300 |
| atataaacct tgcattgaa aaaaatgcat ttatTTTTta ctTtatcTTT aagtctcaga | 30360 |
| gttacatgtt tgaatggat taatattcac cttaattct ttAAAaccat gacttcttga | 30420 |
| tttctaattc tgTTTTattt atctttcat cagcttgatt ttcctatcaa gtagttctgt | 30480 |
| tttttctgcc aagaatggct tcTTTTTTC ttcttcagcc atttctttct gttccaccg | 30540 |
| tggcTTTcat ttctgaagtg gtCTTTTAT taccttccat ttcttcttgc aaccctgcta | 30600 |
| actcactttt catttccat ttCTTTTTTG tgagacaggg tctgggtctc tcactcaggc | 30660 |
| tggagtgcag tgggtgatc ttggctact gcaacctctg cctcctggc tcaagccatc | 30720 |
| ctcccacatctc ggctctcaa ttagctggta ctacagacat gtgctaccac acctggctaa | 30780 |
| tttttgcattttttgtt aggcagggtt tcatcatgtt gaccaggctg gtctcaaatt | 30840 |
| cgcTTTggcc tcccaaagtg ctgggattac aggagtgagc cactgcctcc tgcctcatct | 30900 |
| cccatTTTcat ctgttcttca attttggTTT ttcagtcatt tttttccctt aaaaatgcatt | 30960 |
| tgatagtgtat agatggggat atatcagaga cttctttgtt ttcaTTTact aacttctggt | 31020 |
| gtttatctgt ctTgcctat tatgtttttt ctctcatccc ccactccctg ttttattggt | 31080 |
| gggtggcggtt gtggggTTGT taacgtttct cctcatagac ctttgctgg attgtttctt | 31140 |
| tttattactc atcTTTgttgc ttTTTgagta gagtaTTCT atttgagcct gctTTTgct | 31200 |
| taagaatgtt atggggggct gggcacagtg gctcacacct gtaatcacag cactttggta | 31260 |
| ggccgaggtg ggcagatcac gaggtcaaga gatcgagacc atcctggcta acatggtaa | 31320 |
| accccgtctc cactgaaaat aaaaaaaaaattt agccaggcat ggtgggggc gcctgtagcc | 31380 |
| ctagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggTgtgaac cctggggca gagcttgca | 31440 |
| ttagactgaga tcgcGCCact gcactccagc ctgggtgaca gagcaagact ctgtctcaa | 31500 |
| aaaaaaaaaaa aagaatgtta tggggAACAG cagggagaat aagcctaAGC aggataact | 31560 |
| tttttctcag acatTTTgtc tcagaaaagct cttcaccaa atctgttgc ttctctaccc | 31620 |
| tgggaataca tcactcctcc attttaatg tctttttcc cttcctgccc atttgggccc | 31680 |
| aagccaatca ttcaGTCAGG atgaagactc catccaggca ggagatgggt gaggctgata | 31740 |
| gtgaagttgg acatcaaata gattcctgtt cgatgatttgc attttaattt tgcTTTgtc | 31800 |
| agctgcTTTttt agcttttaac ctTTTatATC ttatgttcaa tagttattct cacaaaggaa | 31860 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| ctggttccca acataaaat | 31920 |
| aaaattaaaa gtgatcagtt ctctcctcta gcaaactgta | |
| actgcttta ttttatgtga cttgatctga tgtattgtt tgccctgg atcatttagg | 31980 |
| ggtgaaaaag taaagacagg gaggtctgtg ttcacttta aaaacaaaat ctaaaccaga | 32040 |
| taaaaactcg taaaatgtca tattttaggt cctctgtgat cttgccctt cctacctctc | 32100 |
| tacccctgcc cacgtctatc agccatcctt gctgtgtact aaatgctcta gcacagtatt | 32160 |
| tcctaaagtt tatattgtgg atactgaata ttcaaaagtgt tctcccaaag ataggttcca | 32220 |
| tagttacaa ttttggaaaa cttaaatgt tcctccttgt ctaacctgtt gagttctaa | 32280 |
| gctcaaatga ggggggatac tgtgttatct aaatcttatt tgatttctgt attttacata | 32340 |
| ttaaggatt catctaaaaa gatatctgaat tgatttggca agcaggtgat accctgtact | 32400 |
| atattatata gctccccctt tgggatttca taattggata ttagcatagt aatggttgag | 32460 |
| aagaactgta gtaaagaagc ttacctttgt tgatttattt ttttttttgc acacagattc | 32520 |
| tcgctctctc acccaggctg gagtgcaagtgc acacaatctc ggctcaactgc aacctccacc | 32580 |
| tcctgggctc aagcaattct gttacccttc caagtagttt ggactacagg tgtgtgccac | 32640 |
| cacacctggc taattgttt taaatatttt tagtagagat ggggttcac catgttggcc | 32700 |
| aggctggct tgaactcctg acctcaaatg atccacctgc ctgcgcctcc gaaagtgc | 32760 |
| ggattacagc attagccact gcacctggcc ttacctttgt ctaaatttgc attgtataaa | 32820 |
| cttccttgac tatggaacat tgcttggtg tagtataatgc taatattctt tgaaacattt | 32880 |
| tagggaaatg ctgttaata ccaatcaaattt cttgcattt tttcagggtt gttcctgtt | 32940 |
| gtttctggcc cttgtccta gaatgctctc ttcccttcatt ttctccatac caccaattt | 33000 |
| ttttttcaa tggttctga ggtgataactt accctgctgg gaggcattt gaaatatttt | 33060 |
| gattgtcatg cctggaggat gctatttggg attaatgcc ctcaaatcga ggaacacaat | 33120 |
| gcactaaaag tcctacacag caaagaattt ccccacccaa aatgccactt ctacagtggc | 33180 |
| cctccatatac tgcaagttct gcatcctagg attcacccaa ctgcagatca aaagtattag | 33240 |
| gaaaacagta aaaagtaata caataataca aatacaagat aatacagttt aacaactatt | 33300 |
| tatataacat ttacattata ttagtcatta taagtaatct aaagatgatt taaagtataat | 33360 |
| ggaaagtaag ttatatgcaa ataccctccc ttttatata agagacttcc gcatccaagg | 33420 |
| atcatggtgt ttagggtag agtcctggaa ccaatccctt gtggatatgg aggaatgact | 33480 |
| gtataactct ttggagaaca ctgaactcag caactttac tcattttta gaatttagtt | 33540 |
| ctggttatct tttccaaaag ctctctaa gtactttgt tttccctct accccacacc | 33600 |
| ctctcatttt ctctgcgtgg tactctcaga gtattttagg cacatctga ttatttgaag | 33660 |
| taaccacttt gtatgtatagg agcctataac tgtatacctc tactgtactg tgagttcaaa | 33720 |
| tctttgaggg caaagacatt ttgtatcctt ggtatatgtatataattag tctttaaaa | 33780 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| agtgcatgtt acatgaatac attaataaaat aagttgtact tttactttaa atcagaattg | 33840 |
| tggtatgact cttaaactgt tgcttagact gcattaataa tcttgtgcaa ttgtggaaaa | 33900 |
| taatctcatt ttactctcat aatagaaaat taaaatatgc ttcctttgc tcagatatgg | 33960 |
| gtgacagctg ttagagtagt gtttatttg gttttgacc ttgcctgtac atcagaagca | 34020 |
| cctggagaac ttcagaaggta acagatgcct gggccctgc accagaggtt ctggttttg | 34080 |
| agggtgaggc ctggtatct ggattttaa aagcttccaa ggtgatttt aatctgaagt | 34140 |
| taagattgaa aagtcatatgtt gtgagacact gatatgtac atttggaa gtcagtaaac | 34200 |
| ttaagagtga gaagttacta aatcatgtaa gaacagtgaa aggagtaggg agttttagct | 34260 |
| tagaaaaaaaaaa aaatcttagat ggagtatgtg agttctctga gggctatagg aatttgcgg | 34320 |
| tcttgctcac cactgtatcc tcaactccta gcatgagcct gagcacatac agggatttgg | 34380 |
| tagatattta ttggctgaca gaagaatatg tatttcattttt gttttaaaag atagtcattt | 34440 |
| tagaaccaca gagattatcc ccaaaaaagt tttatgtaa taatgtgccat cttatatttta | 34500 |
| tgattaaaaaa taatgaactg gatatttaat tcatttatca tttcagtttta ttatattttt | 34560 |
| tgtgccagtc actgaggatt ccatttgatt ctctggtcaa atctatgtaa tttgtatcat | 34620 |
| tcaaataataa gggctgtgtc aagaaactga cacttggggg ttaagtaatt tgccataagg | 34680 |
| tacaaagcta agtgcataaga gctggaaattt taaaagtctg tactcttaac tgctatgcct | 34740 |
| taccataagt ctccaccaca accctaagag tttagatatgg tttagaaagg ttatgcagct | 34800 |
| tgccttaaggg cacattgctt gagtggaaaga tttggactt ggaccacac attgtgacac | 34860 |
| tagatccat gctgttaact gccatgctat tggaccccccc aaccccctcg ctccctattt | 34920 |
| tataatgtac aaccatctgt tttcatgaga ttatatacca cagtggacac cttgtgttgc | 34980 |
| tctccttata cctttggca tcctcactga ctttgactg atgggttcaa tttggattat | 35040 |
| tgtcttgaat ctcccttagta ccctggctg tggtagtcct agaaaataaa acatttcttt | 35100 |
| actaggttct tttcttcat ttcttttcc ttttagttttag gatTTAAAT tagaatttttta | 35160 |
| ataaaacttgc ttgcattaat acactgatat ctgttagctt ctgttatttt aagtccgttag | 35220 |
| tctccagact taaaaattttt gttctctatc ataaaaaaaaa tttgagcaca ttacccctag | 35280 |
| tagatatctg ttttattttt gctatatgtg tactactgaa gaaaatggta atatTTAAA | 35340 |
| aaatatgaac ttgttagcat gaattttttt aaagctaaac taaaatgaa gtgagttaa | 35400 |
| aattatgaag ggtttttgtt gatgttcaa gtttagctaa tgtttcaagt tacaacatac | 35460 |
| cattaggcca aggttcgtta ttataatagt gtgtacaaat tcataattttt agtagcctgg | 35520 |
| ataatTTTTT taaaatagct agtttcttgc tggaaattaa gtaacctgga taatTTTTA | 35580 |
| aaagccagtt tcttgcaga gattattaga ttgggtttc tcaacattgg cgctgttgc | 35640 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| gttttgaat ggatgtattt cttgcttgta gggttatgtat ctgcagttga gtgaatccta | 35700 |
| cgatgttagaa cttgcagata tggaggccca ctgtaaaagt ggcattttgg gtggggcaat | 35760 |
| aataactatgt attgttaggat gtttagcagc ttccgtggcc tctgctcaca agatgccagt | 35820 |
| agtaccccca agtagaaaca tcaaaaatgc cgggagacat ttccaaatgt cttgaggggc | 35880 |
| aaaattgctt ctggtaagg accactagat tagaattttt tttttttta agacggagtt | 35940 |
| ttgctttgt tgcccaggct atagtcaat ggcgcaatct cggcccactg caacctccac | 36000 |
| ctcccagatt caagcgattc tcttgccaca gcctcctgag tagctaggat tacaggtgcc | 36060 |
| cggccaccgca cccttctaat tttgtacttt tagtagagac agggttctc cacgttggta | 36120 |
| aggctggtct cgaactccca acctcaggtg atctgcccgc ctcagcttcc agagtgtgg | 36180 |
| tattacaggt gtgagccact gcaccggcgc tagatcattt tttttatcct gtattatgga | 36240 |
| tgacaagcag cttgttagtag agtagggaaa gtgttaactt tgatttttc ccctctagca | 36300 |
| gcaataatgt tttcttcagt atgaagttt agatctgttt gtaggaatta attttaaatgc | 36360 |
| acttgtccat tctataaggt ttagttaaaa cttggtaaca taatccatac gttacttaa | 36420 |
| atcaatatat gtgagtcata gtatgtcaca atgagataaa tgcaagagga gagccactgt | 36480 |
| caagtgttct gcagtatgga atgcccagcc ttcagcagac ctcttgacta tatgtgtcac | 36540 |
| atctctgata ctaaccctaa gttagggtgc ctgtgtaaat attaaatgct gaggccaggc | 36600 |
| acagtggctt acgcctgtga tcccagcact ttggaaggcc gaggtagacg gatcacaagg | 36660 |
| tcaggagatc aagaccatcc tgactaaaca cagtgaaacc ccgtctctat taaaaacgca | 36720 |
| aaaaattagc caggcatggt ggcattgtcc tggtagtccca gctacttggg aggctgaggc | 36780 |
| aggagaatca cttgaaccca ggaggttgca gtgagctgaa atcatgccac tgcactctag | 36840 |
| cctggatgac aaagcgagac tctgtctcaa aaaaaaaaaaaa aaaattaaac gagcatggtg | 36900 |
| gcatgeatct gtgtcccaag ctacttgggt ggccaagggtg ggaggattgc ttgaacccaa | 36960 |
| aagtttgagc ctgcggtgag ctgtgatcac actactgcac tccagcctgg gcacagagt | 37020 |
| aaaccctaca tctcaaaaaaa taaatattaa atgctgactt tttctaagtt tctagatgaa | 37080 |
| cacattaact aaataatgtt gcctacccat atccccaaaa aagagtcttc ctatggccc | 37140 |
| tcaggtgtat gtgcataacct atttgtaaa ccacttggttt gaccatcaca ttgttaactta | 37200 |
| ttgttcaatt tgggtcaactg cagccatatt accccaaaagg gaaaagtaat tttagctctc | 37260 |
| tgaactgacc tccacctaacc caactcatca ggttaactga tggtaacttccat ttcaaaaaat | 37320 |
| atttgcggtc agattaggtg tgaatcatat taaaaggaag attgtggtc ctatataaaa | 37380 |
| gatttagagaa tgaatgttca ttttacagtt ttaagttaaa atgtttaagg acagtgttta | 37440 |
| ccattgcaca tgattccctg atttaactga cctttcagt taactagcca ctagacataa | 37500 |
| ttacattgac tataggggct tcttttgtgc cacaccagtg ttgaaattgt gttgatttac | 37560 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| ttgtggagtt ggaactacag tttctctcag cagcctgctt atctggttgt ttaaacttgt | 37620 |
| agctgaatta ttatacaaag ttttcaaaact ttctgttttgaatggtcag ttactcaaaa | 37680 |
| ctgtggcttc ctcccttgcta ccttacaggg tagttgtgag agtattcctc aacaatagtt | 37740 |
| cagactctca ttacttcttg tctataattttagcatgctt ttaatggat tccctgcctc | 37800 |
| cagtagctct ctggcttgtt ggttaacata aacattatttgcagattaaa catcctaaag | 37860 |
| tataatgtgt aatcagatca aaagccattt ataacaataa aaactacatt aaaaaattac | 37920 |
| ttatgtcctg ggcttagatg tggtctctgc aatcagatgt tcattaaaca aattatTTAA | 37980 |
| aaaatacata catacacaca cacgcaaattt ctgaattgtg atatgtgccaa aaaaaaaaaa | 38040 |
| tggggggta tgtgagagct cagtgaggat caaatataga ttggaaagaa gggtgatgag | 38100 |
| gaaagacttc ttgagaaaag tgagatttactatctgaa gaagctgtgc ttagtttaga | 38160 |
| aaagtgcgttag gcaaagagtg ttccaggaag aaggaatagc atgtgtgaag gctctgcctc | 38220 |
| gctgctgaaa ttgtggttca gtttattttagatggcatag aatgaatagt gcctgatgag | 38280 |
| gcaggaggta ggctgggatg agatctttc agatcttgca ctctgtacta ggaagtttag | 38340 |
| gttgtattct gagttactgg ggagccatta aagggtttaa ggaaggggag ttttgtgaat | 38400 |
| cagttatgtg tttgcagat tctactctga ctacagaatg gatgagagca gaatgggagt | 38460 |
| tagagaaaaa gaaatgagga aaccagttttag aatgcctttg taagtagtag gtcagagaga | 38520 |
| aaggatgata attttgacta gagtcatgac agtaaacaag gtaacacatg aagtgattat | 38580 |
| gtcataaactt attaccatta ccctgtgaag gaagtatgag cagaataaga tttagaataa | 38640 |
| acttatttcca agcccatcta ataaagggtg gtgtgaggaa ctgaaacaat ggggtttca | 38700 |
| ggacattcgg tccttgcctc taaaataaaa tccaaactct gttgaagatt tttcagccta | 38760 |
| ctcttattat ctttgttcc tcctaaactc ttactcacct atgcataat cataccaaac | 38820 |
| tattacagtg agtatcatga acatcccctg taccttgatg ccactgatga ttgtttacta | 38880 |
| tggctggaat actcttactc ccacatacac ttaacaaaac cctactcatt gtttaggatc | 38940 |
| cagatcaaataatgaatgaag cttccaaat ttgcctccag attgatatttgc cccatttac | 39000 |
| ttcttttaac catagtagtt catattacta tcacattata gtatatttattt caacagatgt | 39060 |
| ctatgttaattt gattatgtgc caggtactat gtgttagacat tatggatata tccacataca | 39120 |
| aaaatagaca cagttggcgatc atttgtggaa actacattgt aacacagacc ttgaacaaaa | 39180 |
| tctggcaca aatatgtaac taaatgttaa taagaggtat gaaggaatac ctgcagggtt | 39240 |
| ctgaaaccct aataaggccc ttgaggtcaa aattatTTTCataatcctac taagatacta | 39300 |
| tttgcctttt cattctcgat cttgtgagta tgtagtagttt ataggatgtatgtatTTCA | 39360 |
| acaaatttggaa tacagaaggtt gggagaatcc agatatctt ttttgttggca gacattaaag | 39420 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| aaattggcaa aaaaaaaatt tttttttta aagccacttt gggccaggt gcggcggctc | 39480 |
| acacctgtaa tcccagcaactgggagtct gaggtggca gatcaattga ggtcaggagt | 39540 |
| tcaagaccag cctggccaac atgatgaaac ctcgtcttta ccaaaaatat ggtagctgg | 39600 |
| tgtggtagca catgcctgta atccgtccct gtaatcgaa ggctgagagg cgggagaatc | 39660 |
| gcttgaacct gggaggccaa gggtgaagtg agctgagatc gtgccattgc actccagcct | 39720 |
| ggcgacaag agcaagactg tgtctaaaaa taaatgaata aataaacaaa caaataaata | 39780 |
| aataaataaa aatgaataag acactttgcc ctctcattgt tttttgttgt ttggaaaat | 39840 |
| gtggttattt ttttcattaa aaaatagatc actttgtta attagtttt ttgtcatttt | 39900 |
| aaaatgaatt ttaaacattt cttggttata attttaatg tggtaaatac tgatagcgat | 39960 |
| aaactacata gataaaagct ttctagggtc ctccataatt ttaagagta taaaggggcc | 40020 |
| aagtgtggtg gctaacacct gtaatccaa cactttggga ggccaatgca ggaagatcca | 40080 |
| acatagcaag accctatctc tacaaaaaaaaa tttaaaaatt agccagacgt gatggtgtgt | 40140 |
| gcctgtagtc ctagttactt gggaggctga ggtgagagga tcacttgagc ccagagttt | 40200 |
| agattgtggg gagctgtggt catgcactac attcctgcct gggctacaga gtgagaccct | 40260 |
| atctcaaaaa aaaaaattat attttatac acacacacac acacacacac acacacacac | 40320 |
| acacacacac acacatatct tatatatata taagagatcc tgaaacccaaa atcagagtcc | 40380 |
| ctgtaatggg gagctgattt aaattggggg cttctggaga agtaaaagat atcttatgtc | 40440 |
| tctgttaaac acttatgttc ttctagaaat taggagtgtg gtttctccg tatttccaaa | 40500 |
| aactgcaagt cttttatata aacgagtgtg ttggttgaat ctaattttaa aaaaaatttt | 40560 |
| tttaatttaa aaattttta attttaaaa atatggagtg cttcatgaat ttgcattgcca | 40620 |
| ttcttaggca agggccatgc ctatctctc tgtattattc caattttagt atatgtgctg | 40680 |
| ctgaagcaag caccaaaattt tggtatcaa gtctactgta gatggccgtt cttctttga | 40740 |
| tttgtggtt ggttgaacc tttgtggaa ataccatctt atttcttatt actgttaggaa | 40800 |
| atagatctgg attcaaattc ctcttggat gaagctggga agattactta acctgctaaa | 40860 |
| ccttaccatt atttatctgt aacatggaat acatattatc ttactgtggt gtaatgattt | 40920 |
| aatgaactaa tgtatgtac ctgattcata agtgaccaga acagagacaa tccataaaaat | 40980 |
| ggtaattctt tttatattat atacacagca catacataact ggggttagtt tcagtttagtg | 41040 |
| agcagagagg tctgtggata aatcaggata taacaatcat cattcaagga tatattcacc | 41100 |
| attcaaacag tttatcagaa ggcagaaagc cagaatgatc tattgtgtat ggttattcat | 41160 |
| cttttagaaaa aggaacagaa agtgtggct tagaatattt taaataagta gctctatgtt | 41220 |
| acaatgtaga tgatttaggg atggggtaga gttttatgtg tctggcacta cagcagtgcc | 41280 |
| tcacatttac taaatgtttt aataatatta attaactaga gattctgaa aacacatttt | 41340 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tagaagcctt gaaaaagtta tatacgacag attaaaggcc aagcctgaga aagcttacat | 41400 |
| ggctaactgg aaaaataaaat aaaggtacca tagagggaaaa acaaaattgc cctgtgggga | 41460 |
| gaacatgtgg tgtcatatgg tgtgactaaa taggatccag taagataaga caaggttagag | 41520 |
| catcttggga gtgattccat gtttcaaggt taaaatgtta actacattaa aggttagtaaa | 41580 |
| ccagtgaaag aatcctcaag atcccagtgc agaatgttg ccaagagata agaagatcaa | 41640 |
| ctgttttgtt attcatagca gaaagccata gaaaaattat cttttgata ttcttttttg | 41700 |
| aagaagatag gtcctttatt tatttattta ttattttatt tatttattta ctttatttta | 41760 |
| ttttatttt tgagatggag tttcgctctt gttccccagc tggagtgcag tggtgcaatc | 41820 |
| ttggctcaact gcagcctccg cctccaggt tcaagcaatt ctctgcctc agcctcctga | 41880 |
| gtagctggga ttgcaggcat gcaccaccat gcccagttaa tttttatttt tagtagagac | 41940 |
| ggggtttctt ctccatgttg gtcaggttgg tctccaactc ctgacccctcgt gatccacc | 42000 |
| cgcctcgccc tcccaaagtg ctggcattac aagcgtgagt caccgcgcc agccaaagat | 42060 |
| aggtcctttt ttaagacaga tacttagggc tgggtgctgt ggctcatgcc tgtaatccca | 42120 |
| gcactttggg agggcgaggc aggtagatca cctaaggctc ggtgtcaag accagcctga | 42180 |
| ccaatatggt gaaacccaat ctctactaaa aataaaaaaa ttagctgggt gtggggcgt | 42240 |
| gcgcctgttag tccagctac ttgggtggca attcaaggag aattgcttga aaaaaaaggaa | 42300 |
| ggcagaggtt gcagtgagcc gagatcgtgc ctctgcctc caacctgggt gacagagcaa | 42360 |
| gactccatct cacaaaaaaaaaa aaagataactt tgataaagaa ataatagtta | 42420 |
| tttctcattt tatttctcat ttgagatgaa ctcaaagttt gctaaagtga cacacagttt | 42480 |
| tggacctata acttgcttac attttaaata ttaggttggt gcaaaagtaa ttgtggtttt | 42540 |
| tgccacccaa tagaaaggat tgttagacatt tttttatttg acaactgtaa agcattgcag | 42600 |
| gaattataatg tggaaattata ggcttacttt gttttattgt gtttcatttt attgtactac | 42660 |
| acagataatg tggtttttt tacaaattga agttggtgg cagccttaca tcaagcaagt | 42720 |
| ctgttagcgc cattttcca acagcacatg ctcactttgt gtctctgtgt cacattttag | 42780 |
| taattctgc aatatttcaa actttgtctg ttttggtgtt ctgtgatctt gcatgttact | 42840 |
| attgtatgg ttttgggtg ccacaaacca cacccataat aaggcagtga acttaatcag | 42900 |
| taaatattgt gtgtgatcta actgctccac tgactggctg ttcccccaac tcttctccag | 42960 |
| cctccgcatg ccctgagaca caacaatatt gaagttggc caattaataa ctctacaatg | 43020 |
| gcctctaagt attcaagtga aaccaagagt cacatgtctc ttgaaatcaa aagctagaaa | 43080 |
| tgattaagct tagtgaagaa ggcattgtcaa aaagctatgc cttttgtgcc agacagctag | 43140 |
| gttggatg taaaaggcaaa attttggaag gaaactacaa gtgctactcc agtgaataca | 43200 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| cgaatgataa gaaagcaaaa caggctcatg cctgtaatcc cagcacttt aagaggccaa | 43260 |
| ggtgggagga tcacttgagg ctaggagttc gagaccagcc tggccatcat agtgagacgt | 43320 |
| cgtctccatt cattttaaa aagcaggcaa gcaaaacagc ctaattgctg agatggagaa | 43380 |
| agtttagtg atctggatag aatatcaaac cagccacaac atttccttaa gtcaatgaca | 43440 |
| ggctttaaag cttcaaagga caggctgact cttaactagag gctaattgcag ctggtgactt | 43500 |
| taagttgaag tcagtgctca tttatcattc caaaaatcctt agggccctt ggaattctgc | 43560 |
| aaaatttact ctgtctgtgc tctgtaaatg gaacaatgaa gcctggatga cagcacattc | 43620 |
| ttttacagca tggttactg aatattttaa gcccaactgtt gagacccccct gctcagaaga | 43680 |
| aaaaaaagatc cttccaaca tattactaat cggtgataat atacctgatc acccaagagc | 43740 |
| tctgatgatg tacaaggaag attaatgttc tcttctgtt tctatgtgtg tgtgcttttt | 43800 |
| ttgtttttag acagggtctc attcttgcctt aggctggtgt gatcatagct ctctgcagcc | 43860 |
| ttgaacccct gagctcaago aatcctcctg cctcagctgc ctgagtaggt gggactacag | 43920 |
| gcatgcacca ccatgcccag ctaattttt tttttttt aatagagaca gggcttatgt | 43980 |
| ttcccaggct agtctcacaa actcctggtc tcaagtgatc ctcttgcctc agtaatgttt | 44040 |
| ttcttaacca ctaacgcagc attcattctg cagccatgg atcaaggagt aattttgact | 44100 |
| ttcaattctt cttatthaag aagtatctt tattaggcta tagctgccat agatattcct | 44160 |
| atgatggatc tggcaacat taattaaaa cttctgcaaa attattcacc tttctagatg | 44220 |
| ccattaagaa tgtttgat tcatgagagg aggtcaaaat agcaccatta acaggagttt | 44280 |
| ggaagaagtt cattctaattg cttgtggatg actttgaggg gtcaaaactt caatggagga | 44340 |
| aggaattgcg ggtgtggtag aaatagcaa ataactagaa tttagaagtgg atcctgaaga | 44400 |
| tgtgaccgaa ttgctacaat gtcattgtaa aacttgaaga aatgagaagt tgcttcttat | 44460 |
| agatgagcaa agaaagtgtat ttttgagat ggggtttact cctgctgaag atgctgtgaa | 44520 |
| cactgataaa atgacagcaa aagatttaga attttacata aaatttagtt atgaagcact | 44580 |
| ggcagatttgcg agaggactga ctccaagttt gaaagtagtt ctactgtggt tcagatgcta | 44640 |
| tcagaccata ttgcctggtt cagagaaatc ttttgtaaaa aaaagtcagt cggcacagca | 44700 |
| gacttcatttgcg ttgtcttgc ttaagaaatt gccggccggg cacggtagct tacacctgt | 44760 |
| atctcagcac tttgggagac caaggcaggc agatcacctg aggtcaggag atcaagacca | 44820 |
| gcctggacaa catggtaaaa ccccatctct actaaaaata caaaacttag caagtcgtgg | 44880 |
| tggcacgcac ctgtaatccc agctacttgg gaggctgagg caggagaatt gcttgaaccc | 44940 |
| aggaggcaga ggttgcagtg agccaaaatc acgccactgt actcccaccc tggcgacag | 45000 |
| agcaagactc catctaaaaa aaaaaaaaaa gaaagaaatt gccacagtca ccctaaccctt | 45060 |
| tagcaaccac tgacttgatc cggcagcagc catcaacact gaggcaagac ccaccaacac | 45120 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| aaaaatgatg actccttcaa ggcggcaggta attgttagtg gtttttaaca ctattttaaa | 45180 |
| attaagatat gtgcgttttt tttttttttt ttttagaata atgctattgg acattactag | 45240 |
| actacattat agctacactt ttttgtgtt aatttaaaaa ttgtggcccg ggctcagtgg | 45300 |
| ctcacgtctg taatcccagc actttgggag gctgaggcag gcagatcaca aggtcaagag | 45360 |
| atcgaaacca tcctggccaa catggtgaaa ccccatctct actaagaata caaaaattag | 45420 |
| ctgggcgtgg tggtgcacgc ctgttagtctc agctactcgg gaggctgagg caggagactc | 45480 |
| ttttgaaccc gggaggcaga gggtgcagtg agcagagatc ccgcattgt actccagcct | 45540 |
| ggcaacagag caaaacccta tctcaaaaat aaaataaaat aaattatggc caggcgtgg | 45600 |
| ggctcatgct tgtaatcctg gctcttggg aggccaaggc aggtggatca cttgaagtca | 45660 |
| ggagttcgag actagcctga ccaacatggt gaaaccacgt ctctactaaa aatacaaaaa | 45720 |
| aaattagctg ggcattggtgg tgcatgcctg taatcccaac tgcttggag gctaaggcag | 45780 |
| gagaatcgct taaacctggg aggtggaggt tgcaagtggc tgagatttgc gccactgcac | 45840 |
| tccagcctgg gtgacagagc aagactccgt ctcaaaggaa aaaaaaatgg atacataatg | 45900 |
| attatatata ttctgggtt acgtgtgata ttttgatata ggtatacagt gcgcaatgct | 45960 |
| gaagtcaagg tgattggat acccatcacc ttaaacattt atctttgtc tggaaacatt | 46020 |
| acagttctct tctagctatt ttgaaatata tgataaattt ttaactgtaa ttccctact | 46080 |
| atactgtgaa atactagaac ttactgttc tgtccagttg tatgtttgtc tccattaacc | 46140 |
| aacttccctt tatcccttcc tccctccctt tcttcccaga ctctgataac cactactcta | 46200 |
| ctgtctacct ccatgagatc ctttatgtat tctggatata gatcctaatt aaattcatga | 46260 |
| cttgcagcta tttcttgca ttctgttagt tttttcact ttcttgagaa tattcattgc | 46320 |
| acaaaagggtt ttaattttgt tgaagaatga tttgtcagtt ttttttgg tgcgtactt | 46380 |
| ttgggtgtcat atctaagaat ccattgctaa atccaaggc attaagattt acccctatgt | 46440 |
| tttcttctga gagtttattt attttagctc ctatatcatt tattcatttt gagggtttt | 46500 |
| aaaatatggt gtgaggtagg ggtggacatt tattgctata aattgtcctt tgagcattgc | 46560 |
| ttttgctgtt tgccatcagt ttggatgt gtgtttttt tggtttcatt tgtctaaaag | 46620 |
| tattttctaa ttttcttgc gatttctttt tttgaccttgc tatctatatt caagagggat | 46680 |
| attgggtgtat aattttcttt tttgtacagt ctttgtatt agtgtaaagg tgatgctgg | 46740 |
| atcataaaagt gagttggaaa ttacttactc ctttctgtt tcatggagg tattttgttag | 46800 |
| aggtggctt atgtcttctt taaatacctg atagaatttg ctactagaga tttatttttt | 46860 |
| gaaaggtttt taactatgag ttaatattcc ttaatagtta caagagtgtt cagattatct | 46920 |
| gttttatctt gtgaatataa aagatatctt cagatatctt ttatcctgtg agagttttgt | 46980 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| ttttcttgg ttttgagga attggtcat tttttctaa catttgaat ttatgttagag | 47040 |
| ttttccatag tattcttatt aaccttaaa tgtctgtgt taggggagtc tgtagttcat | 47100 |
| tgtttttta ttactgatat tgttaatttgc tgtctccct tttgtcagt cttgctagag | 47160 |
| atttgaaat tgtattggc tttcaacaa acaagcttt gtttcaaca ttttttctg | 47220 |
| tttcaatct catggatttc tgcttttat tattttgtg ttgcttctt taggtttatt | 47280 |
| tagttctca agtttcttaa gatagatttgc caactgtttt tctttgctga tataatagta | 47340 |
| tcagtttaag agcaggcgtt ggtggcacat gcctgtaattt ccagctattt gggaggctga | 47400 |
| ggtagca tcacttgagc cttaggatgtt gaaactagat tgcgcaacat gcaagaccca | 47460 |
| cccccccccc catctcttaa aaaaactaaa aaaaaaataa tggcacaagc ttaatgat | 47520 |
| taattcactg tagcactact gtatttgcatttcccacagatt tagtattgctg tattttcatt | 47580 |
| cagttgaata ttgaacttagc cttgtggtcc tgggattaac cttattgtca tgtttattat | 47640 |
| gcctttaca attgctggat tctgtatgct aatattttac taatgattat gaggaatatt | 47700 |
| agtatgtaat ttggggcttc catttgactc aaagattatt tagaaatgtg ctgttaattt | 47760 |
| tccaggtgtt tggagatttt cctattaaact ttctatttctt agttaatttgc tattatggc | 47820 |
| agagaacaaa cgtttgtgg tttttttaa gcttgtaaa gtttgtctta tgactcagaa | 47880 |
| tatggctgt tttgggtgagt gttccatgtc catttgacaa gaacatgtat tcagctgtt | 47940 |
| agtagaatgt tatataaata tcaatcagat caggtggatt gatgatgttc atttcttcca | 48000 |
| tattcttact gattttctgt ctactagttc tattactgaa aggagtgttgc aagtcatcaa | 48060 |
| atataattaa gaatttgttt tcctatttgc aatgttctgt aagttttac ttcatgttct | 48120 |
| ttgaagctcc attatttaggt gcataatatat tagttatgct ttctattatg aaaattat | 48180 |
| ttgaagtgaa ttactcgtag actacatata gttgggtcat tttaaaaattt cattctaaca | 48240 |
| atcttgcattt ttaatttgc tctatagact attcacattt aatgtatattt tggcatgttt | 48300 |
| agatttaggt ttaccagttt agtaatttgc tttctgttag ctgcttctgt tttccattac | 48360 |
| tctgtcttc ctgcatttctt tttagattgtt tgaacaactt tttagccattc tgttttaatt | 48420 |
| tacctgttgtt ggcttaaaaa ttcttaactc tccatatagt ttttagtgcactccagaga | 48480 |
| ttacattata aaaacttaac atttcacca cctgctttaa aataaattca tttctttaaa | 48540 |
| tggattatgg tccacttaaa gaaatgttaa aactacgttag gtctctttat ttctcttcca | 48600 |
| cctttctct tattgttggc tgtatgttac gtttcttattt attgaaagct tcattggca | 48660 |
| atgctattgt ttttactttc aaccattaaa catatttaag gaaactaaga ggagagggtt | 48720 |
| aatgtatattt tgtctgcattt tttaccattt tgcttactcc tcaacctact cttccaggtt | 48780 |
| tcattccggt attatttccc ttctgtgtga ggaatttctt ttagcaattc ttttagaaca | 48840 |
| ggtctgctgg tagcaaattc tcttagttcc catttatctg aaaatatctt tgttttatga | 48900 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| ttgctctgaa agataacttta actggatata gaattctacc tttgatagtt ttttctctt | 48960 |
| tcagcacttt aaaatgtgta acttccttct gcgcctcatg gtttctgctg agaaacctgt | 49020 |
| tgtcatttga agtgggtttc ccctatatattt tatggattgt ttttctctgt tttcaagata | 49080 |
| attttaggc tggcgccagt ggctccacc tptaatccca gcaacttggaa aggccgaggc | 49140 |
| gggtggatca ccggaggtcg ggagttcgag accagcctgg ccaacatagt gaaaccctgt | 49200 |
| ctgtactaaa agtacaaaaaa acttagccag gcgtgttcgc gggcacctat aatcccagct | 49260 |
| tctaggaagg ctgaggcagg aaaatcgctt gagcccgaaa ggcggagggtt gcattgagct | 49320 |
| gagatcacgc cattgtactc cagcctggc gacagagcaa gatgctatct caaaaaataa | 49380 |
| tagtaatttt ttgtgtttca ttttcaacac tttatgtatgt gtgagagtgtt ggaattctac | 49440 |
| gtatTTTatcc atTTTggat tcaccgacct tttgaatct gtatTTTatgt gtcatttgc | 49500 |
| agatTTggaa aggTTTga cattattct tcagatattt ttaatcatcc tattcttgc | 49560 |
| ttttagaagt tcactgacac agatgttaga tcttttgtt actgtcccat agatccctga | 49620 |
| tgtattactc tatttttggaa ttgctataaa gaaatgcctg agacttagta atttataaag | 49680 |
| aacagagatt cagttggctc atgggtctgc ggactgtacg ggaaacatag cagattctgc | 49740 |
| ttctggggag gcctcaggaa actaaaaatc atggtaaaggg gtgtaaaggg gaagcaggca | 49800 |
| tatctctcat ggctggagca gaagcaagag atggggaggg tgccacatac ttttaatga | 49860 |
| ccagatctca taaaaactca ctatcacaat gacagcacta agggggatgg tgttaagcca | 49920 |
| tggaaaccg cttccatgtat ccaattttct cccatcaggg cccaccccca acattggggaa | 49980 |
| ttacatttga acatgagatt tgggtgggaa catagattca aaccatatac cctggattct | 50040 |
| tttcatttta tttaatccc cacagctaca tcaattggag acctggttct ctccctgctc | 50100 |
| tcagaatgtt ggcttttttg aagatcctat ttttgcgtt gccaccatgg ggttacgtga | 50160 |
| gaaaagttag gggaaaaaac tgagacacta tctttgaatg ttattttttt gcctttttt | 50220 |
| ttttttttt ttactttttt tcttttaaaa agtaaacttt ttttaggcca gtcgcgggtgg | 50280 |
| ctcacgcctg taatcccagc actttggag gccaaggcgg gcagatcaca aggtcaggag | 50340 |
| atcgaggcca tcctggccaa cgtgatgaaa ccccgatctt actgaaaata caaaaattag | 50400 |
| ctggacatgg tggcgctgc ctgtatccc agctacccgg gaggctgagg caggagaatt | 50460 |
| gcttgaatca gggagttgga ggttgcagtg agttgaggc ggcgcactgc actccagtct | 50520 |
| ggcgacagtg agactccatt tcaaaaaaaaaaaaaaaa gtatgtaaaa tgtaaactca | 50580 |
| ctgatggttt catgatgatt cagatccttgc tcctctatcc caatcgatca ctgctattt | 50640 |
| cttccagtgt tgtcgattag ctgtctatg ttttctgtcc aagtttataa gttggactaa | 50700 |
| atctttgaag tgggtttccca ccaccccgta aatgtgtgac tactaatatt tctgctaat | 50760 |

ES 2 905 208 T3

ttgttcttt tcccctcatt gtttttattt ttattcttgg cttccctaggg gttgctcctg 50820
tctttccata gcttaatgtc aagctaaaga tttgtcagag gttttgtca aatatttcaa 50880
ggccagtaag gtttcttattc tttctttgtg tgtctatctg tgtatcaggg agtatattca 50940
aacttcaggc caccatgttgc cctgacctgg ctttgcttt cctccggct cctctgtgtc 51000
tcctgtgtgc atgaacatgc agaggctcag tcagtcaagg atgtgtggag gtgtgggccc 51060
tgtccagacc ctgtagcacg tgcttgcagt gtccgttcaa cttagtgaggt gtggaaagtg 51120
tattaagccc ccaacttgca gtggaggta tcacttaaat tcacagcact ccaaataat 51180
tgtcaacacc ctcacacaca cacagtctct agctgaacac atgccaacag agggagagat 51240
tggtcagtca tctgaagaag ggatggcagc agcctcaagc aaaaatgccca cagatggctg 51300
ggcatggtgg ctcacgcctc ttatccagc actttggag gccgaggcag atggatcacc 51360
tgaggtctgg agttcaagac cagcctggcc aacatggta aaccctgtct gtactaaaga 51420
tacaaaaata gctaggcatg gtggtgcatt cctgttaattc cagctacctg gaaggctagg 51480
acaggagaat cgcttgaatc tgggaggcag aggttgcagt gagccgagat cgtgccattg 51540
caactccagcc tggcgacga gcagaactct gtctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaagc 51600
cacagactgt gatgttctta ctcaggttca gccttagct gaagtccaga gcactgaaat 51660
ggttgtttg acggtttgt ccagcttat agtgcttt gggggagagg atttatcaat 51720
gtactcattt catcatgccca gaagtagtag tattgatatg atttttata tatacttag 51780
aattttgaag atactgtttt cttatccctt agcataacaac aatctgattc ttgtttttta 51840
ttccttagaa ttttatttgtt actttcttat ttcctttga gtttaactta gcaggatttg 51900
tttaattttg tatccctcca agcaccagg ctggagtgcgt gttttacaat catggctcac 51960
cacagcctcc acctcatggg ctcaagtgtat tcttccttgc tggcctcctg aatagctgga 52020
actacagaca catgccacca tacctggcta atttttattt ttttttattt ttggtagaga 52080
tgaggtctcg ctatgttgcgtt caggttggtc tcaagctcct gagctcaagc agtcctccca 52140
cctcaacctc ccaaagtgtt gggcttacag gcataagcca ccatgcccag ctcttattct 52200
ttctttgtta aaaaaggaac ttgggttctt aagactctta tttgcctttt ggctcaagga 52260
gaaattctta aattttcttt gttatccctt cttcttattt taattctcat aaaatttctc 52320
ttagatgtat gtaggataat ttaatctgtt ttctggata ttaactttac tctcataatt 52380
taagctttca ttttacttca tattttttt ttaacttttt gttaaagtac catggacttt 52440
agctttgtcc attttgcttag ttaactccctt ttttaggttt atttcaacag acatttaaa 52500
tttcaagctt gttctgtgcattt atttattttat ttatccattt atttattttg agatggaggtt 52560
tcactcttgcgt tgcccaggct ggagtgcattt ggtgcgtatctt cggctcactg cagcctccac 52620
cttccagatt caaatgattt tcctgcttca gcctcccaag tagctggac tgcaggcatg 52680

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| tgacaccaca accggctaat tttgtacttt tagtgaaac ggggttcacc atgttggta | 52740 |
| ggctagtc gaactcctga cttcaagtga tccacctgcc gcggcctccc aaagtgcgt | 52800 |
| gattacaggc atgagccacc gtgtctggcc tctgtgcaat ttagtatttt tgtttcttt | 52860 |
| agtgagtgca gctcctccat aatagcacta tatacaatat aattttctgt gctatgcagt | 52920 |
| atattagcca gtagctgcag tggctggaa tgtggcctgt gagagtgaga aactaaattt | 52980 |
| tatattttat ttaatgttag tttatataaa attaaatagg catacatgtc taatgattac | 53040 |
| tagattggac agcacagctc tacaattaa gaatccttat acttttggc ttcaaaataa | 53100 |
| ttctgatgcc ttagttcatc tcctcattca attgcattgtc tgtttttat gctcttggtt | 53160 |
| tttttttaggt gtctaaaggt taataaaggt taaaatatt ggaagttaga gtaggtttcc | 53220 |
| tcaacactta agtgagtttc ttctggagaa agtgaatatt gaatataaaa atccattat | 53280 |
| ttcttagttct actaagttag cttagcagtc ctgttttag agaatatggg tacttcttct | 53340 |
| caatatgtgt atgtgtgttag cctctgtccc tgtggtgcc agaatttact ataattctgt | 53400 |
| ctctggccat agtgtccaga cagaaatccc tgaagctga ttacccttt ccaccaggtt | 53460 |
| tagatcagat acaaataatat gggggcaaag actgagttac tctttttttt tttttttttt | 53520 |
| tttttgagac ggagtcttgc tctgtcccc aggctggagt agtggcgca tctcgctca | 53580 |
| ctgcaagctc cgcccccggg attcacgcca ttctcccgcg tcaccctccc gagtacctgg | 53640 |
| tactacaggc acgtgtcacc atgcccagcc aatttttttt tgtatttttt tttgtatttt | 53700 |
| tagtagagac agggcttcac cgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg accttgggt | 53760 |
| ctgccccct cagcctccca aagtgctggg attacggcg tgagccaccg cgcccagcca | 53820 |
| gactgaggtt ctcttgaaca tgtgatttgc atctaaacca aatttgttaa aagtcttttt | 53880 |
| tttttttttt ttaagtaag aaaaggcagt gattttgatt tgtaatgtct tttgttagga | 53940 |
| gaagtaaaag aaaaaaaatt cttgaagaaa agtgagccag aattactgcc tagggagtga | 54000 |
| tagtcataat ggttcacaat gaagttaga agtgctttc gtggttccgt ttcccttttt | 54060 |
| gttttagtgt tcaggaaact aaaaactgac agtagactag ttggaagata gactaggttt | 54120 |
| tttttttttt tttcttagtta acctaagtca gaagggtgat atcactagag acttggaaagt | 54180 |
| aaaaagagct acctgcaaag acttgaagta ctaagattac ctagaatctg aatgccctgt | 54240 |
| gttactctgc agatagggca ttttactgtt atgaagagat aagatctatt gtaaatagtc | 54300 |
| taaactaata ataacgagta agtatggaat tggcgaaaa cctttaaagt tttagcatat | 54360 |
| aattttgaaa tgtttaaga atattttga aatgtttcta ttttttaatt tcttttttag | 54420 |
| aagtcttatac taaaataagc atgtatatact tacatgtaaag gaattattaa cttcattttt | 54480 |
| tcataaaaaat aatcagagta agacttcaa cagatgtcaag gatactgaa gttctccatc | 54540 |

ES 2 905 208 T3

actgtcatac gtttcaactta tgacagggtt gtaatttctg ttagggaatg tcatactaaatg 54600
gctctgcatac tggtatatttc tcctgcaccc tcatgacaag aaaaaagcct ttgattattt 54660
ctctttctc tctatattaca tgttcaccac tgcctccat gttcagatgt gatctacatg 54720
caatgatgat tactcttcc ttcaatttccc ctttgcctc ttttacgtc tttcttctt 54780
ccttttttg gttgaccctg tttaaatggg atctatcaaata accaaatgtt ttcagtgaaa 54840
gttacttcct tgggttaaaa gtcatgactt tctcttttat ttatacactt aataacttga 54900
ttatatac ttgaattttg ttttagtgca gaataatttt ataatcttc tgaaggtatt 54960
ttaaagtggc agttaattcc aacatttgcata accaaacaa tgcagataac tgagttgaat 55020
gacaacagca tgaatagcct tgattaagtt gtacatgtgc agatagctac tggatata 55080
atgcctgcca tctggacaac agtgattttt ttttctttt tttttttgt ttgagacaga 55140
gtctcagtct gctgcccaga ctggagtgcgtat ttcggctcac cgcaaccctct 55200
gtctcccagg ttcaagtgtat tctcatgcct cagcctcctg agtagctgga attacgggtg 55260
tccggccacca tgctggcta tttttgtat ttttagtaga gacggggttt cgccatgttg 55320
gccaggtagg tctcgaattc ctgaccaa gtgatctgcc taccttgcc tcccaaagtg 55380
ctgggattgc agacatgagt cactgtgcct ggtcagaaaa cagtgatttt taagatgtca 55440
tcaattgtat ggtagaatct gaattcaaag atgttaagaa ggggatgggg gaaaggtgtc 55500
tcttagaaaca tgaaaagaa catgttattt ctgtcaactt ccaaactttt atctccagcc 55560
acatctctta cttgatttca gattgtata cccagctcct gtttacatc tccactctgg 55620
ttaatgtgcc tcccggtata tttaaatat aattttat tctgcatttc atgccttgca 55680
ctcccaacct cagtgttcct tcttcattct tttgatttt tggctttac atcctttgac 55740
tttagttata aactgttagag tcgaggatga ctcccttta tcataacctca catccaaattt 55800
accagcaaat cctattgact gtacctttat aatataattta gcatctgaca catcttatca 55860
tctcttccac tatcagtctg ataaaagcca ccatcatctt tcacttgcc atcatttccc 55920
atctggtttc ttggcattta cactatagtt cattccagt atagcagcca gagtaataact 55980
ttaaaaatat aattgatcat attgtttcct tttttcaaa agtaactca ttgagttcac 56040
ctaccataca aatcactcat taaaagtgtc cagtgcggag gttttagtgt attcagtgtg 56100
cacaacaacc atcaccaaat ttaatttttag aatgtttca ttagccctaa aagaaacccc 56160
acacccttag ccattctccc ccaatcccttattcccccc atttcttaggc aatctaattt 56220
ctgtctctgt ggattttctt attctggacc attttatata cgtggaatca tacactgtgt 56280
ggtttttgt gactgattct tttacttagt gtaatgttc caaggttgg tcatgttata 56340
gaatgtatca gcattttgtt tcttttattt accaagtaaa attccactga atggatatgc 56400
gacattttat ttattcatca gctgatgaaat gtttggactg ttttaacttt ttggcttattg 56460

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgaataatgc tgtttatgaat attcacaagt ttttgtgtct cctccctgctg tggactactg | 56520 |
| tttccctaac agaacgtatt aattttcttt tgtacaaaag ccactccaaa gcatagtgct | 56580 |
| taaaacaacc actgcttggg tcaatgagca cactatattc tgcaactgcac taactttggc | 56640 |
| tgtgctcatt catgtctgtg accagtggtg gtttaggta gatggctagt cttaggatgg | 56700 |
| cttgagtgga caacttggtt ctagtaaact agtccaggca tgttctcata gaaaggcaca | 56760 |
| ggtgagagag tgagcaagtt caattgtaca agaggacaag acttgcata ttgcatttt | 56820 |
| agcttctctt tgggtcatgt ttgctaatac tacattacaa ggtatcacaa gagcaaggag | 56880 |
| aagcccaggg tcagaatgga aaggggattt cagagttacg ggtaaaagat gtgcctacag | 56940 |
| agaagccatt aattgggggtt cattaatgct atgtctgtt cacataccaa ttttgcttct | 57000 |
| accttaatgc ttttgcatt tgtttccctt ctgtttgaac tagtttctc ttacatacc | 57060 |
| gcatgctgaa ctgtttcac ttcccttcata tctctgttca tgtatcatct taccaatgag | 57120 |
| accttcaagt ttaccatac tacaaaatga atagccaccc accccgatcc tgctcacagt | 57180 |
| ctctgtttt ctctataact ttttatgacc atctgacatt gtctgtttt ttttttagcg | 57240 |
| tttatcttcc cttaactaga atgtatgctc tatgaggtca gggacttttag tttaattaca | 57300 |
| ctgtcttcat tgcctagaac cctggcactc attaaatatt tgttgaatga aaaattaatc | 57360 |
| tacattgatc cattttacc taaattggaa ttatctaaa gttctaacct gccttcatgc | 57420 |
| tatggcatgt ataaaagtgtc agtctttga ttagaatacc taatgatgga atatttctc | 57480 |
| tacttcttat agagacatag accatgcaat atatgagtaa ttctaccatt tacttagctg | 57540 |
| tctgacttgg gccaagtttt ttttaacctc cctgtttcct catctgtaaa atagggtaa | 57600 |
| taatagtccc agcctcatgg agcctggcac aaggtaggca ctgtataagg ttgggtcaat | 57660 |
| gtgtattgca taatattttt tattcacctac ttgttattgg agtataatggc acaggaaaaa | 57720 |
| tggaaattgaa agctggagca atcttatatt atggagaagt tgcaaaatct ttgaaaacta | 57780 |
| ttttttcaaa gggacaaaagc acataaagca aatgaaatag gtgattttt tttcattgaa | 57840 |
| tgcatacataa cattatatcc ttaaaacact gtcttacaaa gtgctctctg aaaaatactg | 57900 |
| ttctttatcc cagggtttac gaaaaagtac ataaaactag tgagcataca tcttaactct | 57960 |
| ctgagagtct tataagtacc atcctagatg catggagaga agataattca ttacttacac | 58020 |
| tagtcatgc cttaggtcgt taagacttaa gtatctcatg gaacccagt tgagaaaagaa | 58080 |
| caaaaatata acatcttgac taaggtggct agtgcttctc tgatcttaac tattattct | 58140 |
| ctagcctcag gtgagcccttc ttgaatgtga tttcatcagt ctcctctaag cttacccaga | 58200 |
| atatagaatt ttatatatcc tatatagccca gcacttataa actacctgct tcatgctagg | 58260 |
| tagtatactt aggtgctagg agtaaaaactg atcaagtggg gtaagttcca aattcacaga | 58320 |

ES 2 905 208 T3

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| cctcccaagta tgcttagtgac acccaaataat gtcttcagcc tcatactctcc tccagggttc | 60300 |
| taaaacttgca taaccagctg ccttcttgat catttagtaa gcctctcctg ttgggtgacat | 60360 |
| aatgcttgat ttctctccct catggcatca ctgtccaccc gttgcacaca tcagaatttc | 60420 |
| agaatcagcc ttaattctta gtttttctc actcttcctc catgtctaatt ccagtagccc | 60480 |
| tatctccact gtttcacact tggccaagg aatcatctct tgcttaaacac aaccatagtt | 60540 |
| tcaactagtc ttctccctg cattcactct tggccaagg aatcatctct tgcttaacta | 60600 |
| tggttgctta acacaatcat agtttcaact agtcttcctc cctgcattca ttcttggcgc | 60660 |
| accgtaatcc attcttcaact agagtataa ttagaggtac tataatataat actgctctag | 60720 |
| agttatattg tctagaattt actagctgag tggccttgag caatatactt aacacttatg | 60780 |
| ccacaatgtg ctgcgtata aaatggatg gtatattat ctgttctctg attgctataa | 60840 |
| aggaataacct gagactgggt agtttataaa gaaaagaggt ttaattggct cacgggtctg | 60900 |
| caggctctac agaaagcatg atactggcat ctgctcacct tctggggagg cctcaggaaa | 60960 |
| cttacagtca tggcagaagg caaagcagga gcaggtgcgt cttacatggc aggagcaagg | 61020 |
| ggtaggggga ggtgctacac acttgtaaac aatcagatct tttgagaact cactcatcaa | 61080 |
| aaggacagca tcaagaggat ggtgctaaac cattcatgaa agatccaccc ccatgatcta | 61140 |
| gtcacctcca accaggcccc accctccaaca ttgggattta caatttgaca tgagattggg | 61200 |
| tggggacaca gattcaaacc atatcagaag taaattgtta gtaaaatata aatcagatta | 61260 |
| tgtcacacat acctgtttt gaaactttag attctcattt ctcttagaat aaaattaaaa | 61320 |
| ctctacttac cgtagcttcc aggtcccttc ataacctggc atattgccta attttctga | 61380 |
| tacccatctt gtttctactc tccccctgct taccatatacg ccacagtcac tatcttaac | 61440 |
| tttcttagttt gaaacatggc tttttgtgg gtgtattcc ttttacttcc tattgttttgg | 61500 |
| ggaccaactt atttacgtca gttttgtgtt tttttgtta tatgtaaaaaa tagtgcctta | 61560 |
| aaaaatcagt tttttttttt aacctggta atcatttggtt ttatctttat aaatgctggg | 61620 |
| acgagaggcc tactcctttt ttccaatttt gtgagagatt ggtaaaattc tttagaagtgg | 61680 |
| aattgctagg tcaaaagata gaaatgtttt cagatggatg attccttattt aagtaaattt | 61740 |
| tttggagaact taacatgtcc aaaaagggtt tcatttgcctt tcattgttgc ctggtagttt | 61800 |
| gcctggatgt aaaattccag attcacagtc atttttgcctt agacagtgaa aacattattc | 61860 |
| tactatcttt taaaaataa cagtttattt gaggcataat tcattatacca tactatgtgc | 61920 |
| aatttagtgg ttttaatat attcatagag ttgtatagcc atcaccgcag tacattgttag | 61980 |
| aatatttta tcactcaaaa atgaaacccc tggatttattt agcagtcatt ctctgttccc | 62040 |
| accaatttgc ccaccccccgc gccttaagtc aacaagtaat ctactttccg tcttcattgt | 62100 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| cttttaatgt tgctgatgaa aagtctgatg ccaaattaat tctagttata ggaagctttt | 62160 |
| agagtttcc gtttgaatt tctggattt aattatgtaa actaggattt atgtagatat | 62220 |
| gagtctttta attcatccgc cttagcctca ctgagccctt ttactcagac cattggtgtt | 62280 |
| ttaactcca aatattttta gcataatctt tatttattct atttcttca tttagaactc | 62340 |
| ttactaaatg tatttgaac ttcccaaaca tattctttat atctcttcaa cttttactt | 62400 |
| gtatcaccca tttcttctt tcttgctctc tctttttaa cctctctacc ttctgggaca | 62460 |
| tttcttgtg ttacatatca ctactatgat ctttatcaat actactctg ttattnacc | 62520 |
| cttctcctca agtgtttct tagtaataat attcagttt ttccttgcc catttattct | 62580 |
| gtttgttcat tgtgatctt ttcttcctc ccattggata ttcatagtgt cttgtgattc | 62640 |
| ttgtttattt aataaggact aaattgacaa aaactttgca gttacatagg tctaggattc | 62700 |
| ttttctaaat gggaaatgac tacaagtgtc atgtattcat tgactggctt tcctccaggg | 62760 |
| tgcagggatt ttaagaggca ggcttaaggc caccccagtt accaaagtaa ggacagctt | 62820 |
| actatgtta ttccctgaaag gagctagctt acttacttag ttccttcctc cttcagtatc | 62880 |
| ttccctcttt ccctctcgcc ctcccacttt tccttctac ttcaagtata tagtaaagt | 62940 |
| taggaaataa tataataact atgtacctat tactcagttt tggtgaattt tcttatata | 63000 |
| gcttcagatt ttataaaaca aaaaaattat agacacagat atgcacccctt acagtcttac | 63060 |
| tttgatactt ttctctgccc tttctgcctt ttcaagatc accattatcc tgaatttact | 63120 |
| gtttatcatg cccatgcaca ttccagatac tttgctgtg ggtgtagatc cacaacaat | 63180 |
| ctagaacgtt gattgcattt tttgtgaac cctgaaagaa ccaaccctt aaggcagatt | 63240 |
| ctgagttggct aacagtccaa attcaaaata gacccacgac atccttgca gacatgtaga | 63300 |
| gatcatatgt gtactccgca ttccctgaaa acctatacac ccagtaactt taggactttc | 63360 |
| atagctgtct gttccttattt atgccacctg aattaacacg taccagaaaa taccatttg | 63420 |
| cctttgtac ctaacaaaca ctctgtgacc tgccctagcc aatcagaact gaacaagttt | 63480 |
| gcaccctca ttgtatagt ggaccagat gggAACCTGA ctgtgaactt tctctgtaaa | 63540 |
| tgacaacccc ttttctttgt tctctcagaa ggcgcctta ttttctacca aggtacatct | 63600 |
| ccacggtttca caaactgttt gctgaaataa agcctgtttc ttttttaaga aagaaaatct | 63660 |
| ttttctgttag attgttgaca tttaaaagt tgatataatc ctgaaacttgc cttttcatc | 63720 |
| aatattatgt ttgttagatg tattcatgtt gataaatata gcgttagt tttgtttgt | 63780 |
| cttaatatgt ggtatTTGT tatacagatg taccagtttgc ccatttttc tctcttaggg | 63840 |
| aacatttgag ttgggtctag tttttgtca ttataaacat tgctgcagtg aaaatgtctt | 63900 |
| gtacatatgt gaatataagt agctacatga taggatatgc tcatttcctag ctttactcta | 63960 |
| gatattgcca gtttactttc aaatatttattt attataccac atgtagaata tgatgtgtt | 64020 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgttgctaca tgtacatgat taccaactct tgtattatta ggcccaattt tttgcagtc | 64080 |
| tcactgattt ttcatatgta tgtatgtatt ttttagagaca aggtcttgct ctgttgccca | 64140 |
| ggtgggagtg caataatgca ttccctgtctt attgtgcctt caaaacttctg ggctcaggca | 64200 |
| atcctccac ctcagcctct cagcctctgt tagctggag tacaagtatg tggtaaccga | 64260 |
| tccaaactaat ttctttttt ttctttttt ttttttttc tagagatggg gtcttgctat | 64320 |
| gttgcacagg tgctggatt acaggatga gccattgtac caggcctgggt ttttcattgc | 64380 |
| atttcttga ttactaatga ggtcatttat tttatgtgtt tattagatat tcgaattccc | 64440 |
| tatagtgaac tacctattca taagtctttt gcccattttc ttttggatta gttgaccttt | 64500 |
| tccaaaagga tggccactta ccctggaaat atttattata tagtccgttc tggccccac | 64560 |
| taaattataa tgccaatgtg aaccatatgc tgtgtaaata aatacctgtg cctctgtttc | 64620 |
| tgagccctct attctgtctc tttgggcttt ctgtctctat gctagtatca tttctctgtat | 64680 |
| agtcttggttt tcctggtaac accagtctta ccctccttat tattcaaaat agccaaaggc | 64740 |
| tactattata cagtgcttcc ataaaaattt tagaatcagg ctggcgca gggcttacgc | 64800 |
| ctgtaatccc agcactttgg gaggctgaag cgacggatc acgaggtaa gagatcaaga | 64860 |
| ccatcctggc caatatggtg aaatcctgtc tctactaaaa atacagaaaa ttagctggc | 64920 |
| atggtgtgt gcacctgttag tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga | 64980 |
| acccaggagg cgagggttgc agtgagccga gatcatgcta ctgcactcga gcctgggtac | 65040 |
| aaagtgagac tccatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaat ttacaatcag ttttcaagt | 65100 |
| tccatggggg aaaaattatt tttggaaattt tggttattgc actacactga atttatttg | 65160 |
| ggaaaattga catcattata atattgaatc ttcccataaa aggatattt ttaggtctt | 65220 |
| tgtcaagtga agggaaacac atctgcatgc acacatacat gtcattgggt gtaatgtgaa | 65280 |
| ataagggtta gtggagaaaa ataaagaagt attaaggcac acacaattcc ctaaggctcg | 65340 |
| ttatcccattt atagatgtgt gcactggcca gacacatcta gaactatgtt ctgtggaaag | 65400 |
| ggctcctgtg taataattgg agctttgagg ttggtaaat ggtcttacta gggaaagcca | 65460 |
| tcagttactt gtggctgatc agcctttct tgcacatgc cattattttt tggttccgt cacaaaagtt | 65520 |
| aactttttga taagctacca aaacagggtt gggaaacctct agagtcatct gactctgtct | 65580 |
| ctcttcttag tagccttttgc tgcacatgc cattattttt tggttccgt cacaaaagtt | 65640 |
| ttggaaatct tttgttagac ttttcttcta gattctttat aatgttacta tcatgagaag | 65700 |
| catctttttt taattggctc tggctaatgt gtttagaacac catgttaattt tatgtccttgc | 65760 |
| attttatatc caacaaaccc tggctaaactc ttctgttagt ttttataatgtt aataggtatt | 65820 |
| agccctgtatg gttttagat tctctgggt ttttctgtatg atagcatgtt tcctacaaat | 65880 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| aagttttttg tctctataat tctaattctt atgcctctt atataaatat atatttat | 65940 |
| aaacacttat ataaacacta cctatactac caagattcaa tgattgttaa cattttactg | 66000 |
| tgtgtatatc tcctaagaaa aaggaaatta tttcatttaa cccaaatatc atatgttagga | 66060 |
| aggtaaaat tctatcatct tacatctgat atgtgttcag atttccatgg ttgtcccaag | 66120 |
| aatgtctctt gcagctatct tccatcccta aactaagatc cactctgcat gcactgaatt | 66180 |
| atttgttgcac ttttagtagt agttatctt tagtcttaaa ctgaccacct actgtttgt | 66240 |
| tctccatga aatgatttat taaagaatcc aggacagttg tcttagaatg tcccacattt | 66300 |
| tggattagtc caattgccaa ggcttgact ttcaaagaga agaaaaatgt cttagagaat | 66360 |
| gttccacaat ctatatttga ttatttcaat gtagcagtct tagcgtatctt ctctattccc | 66420 |
| tgtgttctt ctaaaccaga agttaagtat gaaggcttga ttagattcag tttaaatgtt | 66480 |
| ttgcatgtat acttcatggg ttagtgcata tggatgttatca catcaagagg catatgttgg | 66540 |
| gttggccac tattaatgtat tctaagccac ttgaaggtat gtttccct tcatactttaa | 66600 |
| tctgtggcga aatactttgg cactatgtaa gtatcctgtt ctccatcagc ttttccctta | 66660 |
| atgattttta gcatcatttgc atcccttcctt gaaccaatta ttttatatttta gctggcattt | 66720 |
| ttttgtaaag aagcatttcc ccatatcaag tggaaataac taattttcc taaaaaggcg | 66780 |
| ggatacatgc ataattttt tcatttaaag ttcagtttc taagggtgta ataatccccct | 66840 |
| acagtgtgag caactgctct cccacccttt taattttat ggaattttga aggttttttg | 66900 |
| tttattttttt tggttttgcata taccatctgt tatagtcaat tacagtactt atttttttg | 66960 |
| ctgaaaatct ccaaatttgg tcagtaggag tcccttcaag ctggcctctg atgtgttct | 67020 |
| gatatctggc acaagatgtt cctagatctc tcttcttgcata taataataga taggtttgaa | 67080 |
| atgctgtaat gctggccctt tccccattt atgttagtcat tggatgttttgcata ttactttgt | 67140 |
| taatctaata atgcttattt tgtaagacc taatatgttttgcata attaataaac tcattagtaa | 67200 |
| aacctaaatg cttatatttttgcata ttactttca tggatgttttgcata ttactttgt | 67260 |
| gttcattttc tatggctgca ataataaata acaacaaact tggtcacttca caacaccaca | 67320 |
| aatgtgggtt actctcttac atttctggag gtcggaaatc cagaatgagt ttgtttttact | 67380 |
| ggccaaaaat caaggtatca gcaagacttt gctctctcttca gagacaataa ggaaaaatct | 67440 |
| gatttcttgc cttttccagc tccttagagct gcaactgcttgcata tggatgttttgcata | 67500 |
| cctctccat cttcaaggctc agcagtgttagt catcttgcata tggatgttttgcata | 67560 |
| atatcaccta atcatctata gtaaaattcc ctttttatttgcata tggatgttttgcata | 67620 |
| cgattacatt tagggcttac ccagatatcc agaataatct cctgttttgcata tggatgttttgcata | 67680 |
| tcacatctgc aaagttccctt ttgccacata ggataacatt tacaggttct tctgggttgcata | 67740 |
| ggatataatgtt tagttatctt ggtggggggc cactattcag cccctctcatg ccactcttgcata | 67800 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| tttgatatta cttcttgatt cagttcattt tttcttaggtt gtcagtttatt ttcttcttgc | 67860 |
| acctaaccgt cagttcatta tttcttgct tttttactg atgttggaaa gtatgccatc | 67920 |
| agtctgactt gtctttactt tctgggtgac tttaagaact gaactttttt attttcacct | 67980 |
| gttttggaaa atttatggcc agttctgtt caaatatctc cccattccct gtttacctcc | 68040 |
| cagattaact cattttgtgc ttctgtctt tcataatttc cattcattta tctctgcctt | 68100 |
| ttggctaatt ttctcagaat caccttctag tccttaattt ctctcttcag cagtaatctg | 68160 |
| ttttacgtta cctgagggtt taatttgcgtt actgtatgtat tcaaaactca tgtctttata | 68220 |
| gtttcctcat gcttcttctt tatatgtgtt gtcttaggc ttgctgttct tccaggtta | 68280 |
| tctcagtaga aatttacttt ttttttttttgcgttattt attagctttg atttctttgt | 68340 |
| caaactgatt atattcggtt tctgttttc aggaatgttc tgaatttttcaactaagtgc | 68400 |
| gttgcgttgc ctggcctcct tgcttcagt actgtgattt tttcaaccat tttcttgaaa | 68460 |
| ttttaagacc acttctgtct ctccctccc tccctctgtt cctcccccaa ccccacctt | 68520 |
| cgtaacaatt atttgcgttct tggaaatctct taggctagtc ctgtgtttt ccccttgac | 68580 |
| ctattaagta ttatgttact ggattcctaa ttaatgatta ttcttgcttt taatataat | 68640 |
| atttatatat actattatat atgtttatata atcatatata ttaatttaag agtttgatgc | 68700 |
| ctttcttcac agtttggatt attttatgtt ttgtttgttt gtttgcgtttag agatagtctt | 68760 |
| gctctgttgc ccaagctgga gtatagttgc gtatcttcag ctcactgcac cctccatctc | 68820 |
| ccaagttcaa gagattctcc tgccctcagcc tcccaagtagt ctggactac aggcacgcac | 68880 |
| ccacacccatg ctaatttttgcgttacttttgcgttactt agagaaaggg ttttgccttg ttggccaggg | 68940 |
| tggctctcaaa ctccctggcct caggttatcc acctgcctca gcctcccaa gtgcgtggat | 69000 |
| tacaggaatg agccattgtt cgtggcttat tttttttat gttatcttttgcgttactt | 69060 |
| acatctaggt ttgcgttagt tcttaaagta atttagaaga tatataagta tatataatgaa | 69120 |
| tatataatata aaatcacctg ttactaatttgcgttactt tacattttct ttaaggatgt | 69180 |
| aggggagcca atggctgttag tttttttttt gtcgttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69240 |
| agcagtttgtt ctgcattttat attttacat gggcatcttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69300 |
| tctcagttttt ttttttttttgcgttacttgcgttacttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69360 |
| ttatattacta agcttgcttgcgttacttgcgttacttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69420 |
| gaggagatct tttagtaact ttcttgaaat ttttagttttt gtttttaattt ttttcatctc | 69480 |
| ccttttagga ttgtggtaac aggtttttct tttttttccaa agaagatgtt ttaactatgt | 69540 |
| acctaccgtt agcttttcag tatcttatttgcgttacttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69600 |
| gtcatcaaag ttctttctct gactcttcgtt gaggatgttgcgttacttgcgttacttgcgttactt | 69660 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| cattcttaa aattccaaca agggtcattg tgacttttt ttattcttcg gatataaaat | 69720 |
| tactcttctt tggggagata aaaaacctga ctccagaca cttatggtct ggccccacta | 69780 |
| tacctagcca atattatcat tttctttac ttttttttg agacgaagtc ttgctttgt | 69840 |
| cacccaggct ggagtgcagt ggcgcaagtct cggtcaactg caaccccgcc ctccctgggtt | 69900 |
| ccagtgattc tcctgcctca gcctcctggg tagctggat tacaggcaca cgccaccacg | 69960 |
| ccggctaat ttttgtatTT ttagtagaga cggggtttca ccgtgtggc cagctggtct | 70020 |
| cgaactcctg acctcaagtg atccacccgc ctcatcctcc caaagtgctg ggattacagg | 70080 |
| tgtgagccac cactcccagc ccaatcttaa ccgttttttaccccagca agaaaatttt | 70140 |
| attctaatac gctcattctc ttcatttctc atctctgatt attttcccc actttctctc | 70200 |
| tcccatcctt tgagagaaat agttctttat gctaactgca tatgagttt tatggaacat | 70260 |
| tgaaaaaaaaa aagggagtgt gggtaatatt gtcctgaatt tactggacct aagaaagaat | 70320 |
| cactgaacta ggatgacactg tttctttcc taccctattc taaaaccaggc ttaaatcttc | 70380 |
| agcttaatt gcatacctat tatgactaag acacaaaaat aaatcatgag gggacaaaaaa | 70440 |
| aagaaaaatgt ttctgtatctt aaagtagcta atagacatgg aaaacataat caactttatg | 70500 |
| ttatcaaatt atgacttaga aaacagttt gccgagttga tcagtgaaca catcatagag | 70560 |
| ggatgctcta agaaagatc catcctggac aatgtggcaa aaccccatct ctactaaaaa | 70620 |
| tacaaaaatt agccaggtgt gctgctgcgt gcctgttagtc ccaactactt gggagtcgg | 70680 |
| ggtgggagga ttgatgccag ggaggctgaa gctgcagtaa accaagattg tgccactgca | 70740 |
| ctccagcctg ggagacggag accctgtttt aaaaataat aaagtattca tttttttta | 70800 |
| aacaaatata ttttgctta ttgtatgcta ggcactgttc taggctctgg ggataaatca | 70860 |
| gaaaaaataa gacaaaaacc tatgcctcc tggacttcat tctgtgggg agtgggaaga | 70920 |
| cacacacca taacaaaatg aacacgtaaa atatatatag taaggtggtc acatatgcta | 70980 |
| cggaaacaaat aaaattaaca aagggcatag aagctgattc tgtgcctta aggaatggga | 71040 |
| gggataagagc ctttctaaat gagaaggtaa gagaatgctt cattgataag gtgacattgg | 71100 |
| gataaaagaga tgaatgaact tggtaagaca gcaaacttta tagaaatctt aggggaagag | 71160 |
| cattccaggc agaaggaata gtaaattcac aagtcctgca ctgggagttt acttggcacg | 71220 |
| ttcagttagg ccaaattgtga ttgaaatggg atgagtgacg ggagaacaat aagaaatgaa | 71280 |
| gctagacaaa tagcagaggg ccaggtcatg gctttggtga ttttagtgg ggaagccagt | 71340 |
| ggagggtttt gagcaagaga atgacatgtg atctgcagtt atagtttgt ttttagatg | 71400 |
| gggttcactc tttgcctag gttgggtgg cgcgatcaca gctcattgca gcctcaactt | 71460 |
| cccaggctca agcaatcctc ccacccagc ctctgggacc acaggcacac accaccacgt | 71520 |
| ctggctattt ttttttttcc ttttttttgc tagatacag ggtcctacta ttttgcgatc | 71580 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------------|-------|
| ctcccgctc | agcctccaa | agtgctgaga | ttacaggcgt | gagccaccat | gcatggcctg | 71640 |
| cagttacagt | tttgaagaa | tagctactgt | gccattctag | gcatgaaata | ggagaggcoa | 71700 |
| tttcagaaac | tcttgttaat | aaactaacag | agaaatgaag | gtggcttaga | ccagggtgg | 71760 |
| aaagtttagag | aaggtgacta | atatctacat | atatttgat | ttggagatgg | attgaaatgg | 71820 |
| attgtcagat | gtgagaaaag | agtcaaggat | gatgctgaag | tttttggtt | actcaaagaa | 71880 |
| gggagcttat | ttcctgaggt | aaagagacta | ggaaaaacaa | gttttgtgg | ggtgatgggg | 71940 |
| gagatcagaa | gttagtctt | gaacatgtta | agttgaaat | gcctattagg | tatactagta | 72000 |
| gacatattca | gcaggcagtt | aggaatctgg | tgtttagagg | aaaaggtaga | gttggatttt | 72060 |
| aaattttggg | cttcatcagt | tcatagttgg | catataaaga | tacaagattg | gatgagatca | 72120 |
| cctagggagt | aagtgtagct | tgacaaaaga | agccatctga | cacttttgg | agatatgaaa | 72180 |
| aattagcaaa | ggcatcatga | aagaaaacat | tgaataacct | gactggaaaa | acaatttgg | 72240 |
| acctctatca | ctgcttctca | gacttaata | tgcataatgaa | tcattttgtt | aaagttcagt | 72300 |
| agatctgaga | tggagcttga | gcttctgctg | tgtgtttgt | ttgtttgtt | ggtttttgg | 72360 |
| ttttttttt | tttggcagg | ttgtgggtg | gcggtagaaa | ctgagtctca | ctatgttgc | 72420 |
| caggccggag | tgttagtgg | cactcatggc | tcaccgcagc | ctcaacctcc | tgggctcagg | 72480 |
| taatcctccc | acatcagcct | tctgagttacc | tggactaca | ggcatgcacc | accatgccc | 72540 |
| gctaattttt | gtatTTTta | tggagatggg | gtttgctat | gttgc | ccagg ctgggtgtga | 72600 |
| actcctgggc | tcaagcaatc | cacctgcctc | ggcctcccag | agtgtggga | ttacagatgt | 72660 |
| gagccactat | gctaggccag | cttctgctgt | tctcacagtc | tttcagaaga | tgctgctgct | 72720 |
| tctggctgt | 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 | tgtaaagaaaat | 72960 |
| acaaattaaa | acatgattgc | ctttccctt | tcagactggc | aaaagtttag | aagtgtgatt | 73020 |
| gtgctgggtg | ttggtgagat | tgtgggaag | agtggactta | taccctgcag | atagggactt | 73080 |
| gacttgatac | atttcttctt | ttggaagacc | atttggcata | tttattaaat | tttaaaatag | 73140 |
| gtatatcctt | caatcctgga | atcctataacc | tagataccaa | aaaataaaac | ttgcactttt | 73200 |
| actctgaaaa | gcagttcaga | actattgtt | ggagtattgt | ttgatgttga | ggaaatggaa | 73260 |
| taatctaaat | gtcctttagt | aaggaaatta | ttaaatcaag | agatttgaa | ctctttttt | 73320 |
| tcatttattt | cccagtacat | ttaaaaattt | atatctgaca | tttttcatt | ataactttga | 73380 |
| atagttaaa | aggccataat | ttctactgtg | tgttatattt | atgttaaata | catttttgg | 73440 |

| | |
|--|-------|
| acaagcctta aagctgcaga ttttagatcat tcaacttaga aacagaatct tccgtataac | 73500 |
| ctaatacgcca gttctcacta tcaaaccaga caaattggac tgaaaaatctt ttttattaag | 73560 |
| aaaaaaaaacc tgattactta tttatctaa aacagatata ctaatatatg ccttttaata | 73620 |
| accactaaac ttctggattc tagtctggct ggctggtgat gggtaaggct tggagccttg | 73680 |
| ccacaaaattt gtttcattga taaaatatgg tcctgctt aattttccc cctttctct | 73740 |
| caaggaattt ccctatttaa ttgtctattt gtaggtact ttggaaattta tacgtctca | 73800 |
| aatggtgcat cttagtagta tttgaggtgg aaaagaactt tgccttcctt ttataaaagt | 73860 |
| gaaaataatt attttaaaag aggaagtaga caaggagaac cagttctaa gcagatcaat | 73920 |
| cagggagcat acagataaaa cttgaggatc tgaaaattct cttaaaattt tctatgccca | 73980 |
| cctaaccctt ggataccact gaagttaga gactgttga aaagcagtg caatgctatg | 74040 |
| aatgaatgc tatataacca ttagggagta aaatatatgc atattgacgt ggagagactt | 74100 |
| ctgagacatt actccatgaa aaaagcaagt gttaaaagta ttttatataat agtatttaat | 74160 |
| tatatgtgtat catttcataat atgtatgtct taatgtttt tccatgagta aaagggagac | 74220 |
| atggaaggct gtcacccaaa ccataaacag aacttaacct tttgaaagg gggcctgggaa | 74280 |
| atgtgagga gatgaagaga gatttcatgg tttattctga atattcatgt attcttgaa | 74340 |
| tctttatag ttgagaatac gttgttattac tagtgttagaa aaaaatttaa agatgttca | 74400 |
| taataaaaga gaaaaaccac tgtactaaat gatctctaag ctcaaaattt gaggaacact | 74460 |
| ggcagttact gtgatgttgt tgcctatgtt aaaatatttc taatttcataat actaagtgtat | 74520 |
| ttttatattaa attctttga aatattttt aggtgtggaa tatcaaacaa atgattaagt | 74580 |
| tgacacagga acatatacag gccctattgg acaaatttgg tggggagcat aatccaccat | 74640 |
| caatataatct ggaggtaagc tttttagat catatctgt aattttgaaa agaaaaaaaa | 74700 |
| tgaacttataaaaacatg tattttataa ttttagaaaaac atcagaacta agggggaaagt | 74760 |
| gatataaatt tcaaggtatt actctgaatt aaattttat ttttattttt attttatata | 74940 |
| ttttatattttt ttgagacgg agtctcgctc tgcgtccag gctggagtgc agtgcacacaa | 75000 |
| tctcagctca ctacaacccctc cgccctccag ctccagacga ttgtccgtcc tcagccctct | 75060 |
| gagcagctgg gactacagggc gcacattacc acgtccacct aatttttctt atttttagta | 75120 |
| gagatgggggt ttcaccat tggccaggct ggtctcgaaac tgactttgtg atccacccac | 75180 |
| ttggccctccc aaagtgttagt gattacaggt gtgagccact gtgcctagcc aatttttttt | 75240 |
| ttttttttt aaagagaaag cacacagttt tggagctca gaaaccagtt accatattgg | 75300 |
| aaaatgggggt aatttttaa aatattttt ccagaatgag tttccccaaa attggttct | 75360 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------|
| gcttccttat | aggtaaaatt | tgtatTTT | aaatagctca | acattgttta | gcTTTactgt | 75420 |
| ttaataatgc | cttgaggTTT | gtgtcaAGCC | ttgagcataa | ttgtAAATT | atattcatta | 75480 |
| atcctatgag | ttagtaggtg | ctgttataat | cacagatgag | cttcttagc | attagTTTC | 75540 |
| ttaagttagtc | agtcaGACTC | cacagccaAC | aaggTgttac | agaatctagg | Tggtaaggct | 75600 |
| ctacagccca | cactgctcac | tactaccTA | cacaccTTT | ctttataAAA | gctggctcag | 75660 |
| ctgtcatcac | tagtgaggca | aggagatgga | gaactctAA | ttagAAATGA | tcaggTTGCC | 75720 |
| atTTGGCTCC | aaataccaga | gattttAAG | cacagattga | aagacttCTG | aactAAATT | 75780 |
| gtAACTTAGT | aatttaatta | cttttGAAG | ggccAGTTAA | gtcttaAGGA | ttttatgaga | 75840 |
| aagttaAGTT | tatatttCTG | aagtAAACTT | ggaagTTGG | aaataacAGC | taatATGCTG | 75900 |
| ttttcttct | cctcttctc | atgtggctca | tcccAGATCA | cactcCTAGT | taatATCAA | 75960 |
| gctaggacta | gaattcttat | ttctcattac | tagttAGTGT | acttcctaAT | agcctgtgct | 76020 |
| atcttctata | cataTATTAT | taggaggctg | atcaaAGGTG | tcataaggAA | gcaAGTACTG | 76080 |
| ctaatgagaa | tggcaATTTT | ttattaatca | gaattAGACA | atataACCAG | cagTTTTCT | 76140 |
| tccaaCCATT | tctatgtctt | ggagactTTG | aacccatgct | gagatgtat | tcatttgcAT | 76200 |
| caatagctat | gtccccacta | tagcAGTgat | tcactGCC | ctcctCACAT | aactCTTCAG | 76260 |
| gcttttact | atttgaAGAC | tgatcaCTAA | caacaAAACCT | tagAGCTCT | tattCTGTGC | 76320 |
| ccagTACTGT | gttAAATGTA | ttttattgct | taactcATT | cttataGTTA | ctttagcAA | 76380 |
| gataCTAGGT | actggatatt | tttgTTattc | ccattttaca | agtggaaaaAA | cagagAGGTT | 76440 |
| aagtaactta | actaAGGTGA | cactgCTAGT | taggAAAGAA | ggcAGATAc | taagtcaGAA | 76500 |
| atctgtgttc | ttgatctcta | tcttattCTA | cctttatcat | gacattgtct | cgcttttcc | 76560 |
| ccaccctcac | cccccaGACA | gctttctta | tttgggctaa | atatttctat | tcccttcAGC | 76620 |
| cattcttagt | aacataATT | atggacCTT | tattagatac | agtcttttG | gttggTTCTT | 76680 |
| ttagaattAG | acacacAAAAA | ttgaactACT | tattAAATT | aaatctgagt | aggacAGCAT | 76740 |
| acatcagacc | ataactcaca | ggttatatta | ttagCTTGTG | gtAAAACAGA | ttcttatCTT | 76800 |
| ggggacttgt | ggtatacaat | gtgtgtgtat | tatgtgtatg | tagtatGCAA | aggtatgcAT | 76860 |
| atacacatgt | acatacacac | acactGAAGG | cagcAGTATA | atataATAAT | tacgatgAGC | 76920 |
| catggagtca | tacagactcc | atgtttGAAT | cccaactCTG | gcttagTTc | TgtactcaAG | 76980 |
| atATCCAGCC | ttcttataCC | ccacCCtatt | agtaaAGTGG | aaataATATC | acatCTTGGG | 77040 |
| taagttaagg | attaattGAG | tttataATTA | tgaAAATAACA | tagttcCTGA | ttcaaATATT | 77100 |
| aagaattcta | taaataGTTG | atttatCTTG | tactgctcta | ggcCTTGGGG | aatAGCAATT | 77160 |
| gtctgtctt | tttttttcc | tcctgagatg | gaatcttgct | gtctccGGGG | ctggagtGCA | 77220 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| gtggcacgat cttggctcac tgcaacctcc acctcccagg ttcaagcaat tttcctac | 77280 |
| cagcctccca agtagctggg attacaggca tgccaccacca tacccagcta attttgc | 77340 |
| tttttagata gacagggttt cagcatgtt gccagtctgg tctcaaactc ctgacac | 77400 |
| gtgatctgcc ccacattggcc ttcacagtg ctgggattac aggctgagc caccgtgc | 77460 |
| ggccggaaat agcaattttt taaaaaatgg ccaacaatct ccgcctttt aagcttat | 77520 |
| ttaatgagg ggatggatat atagacaatg aacatataaa tgagtttag aacattgcac | 77580 |
| ttatcaccat tttttttt tattttgt tgagatggag ttcgcctcg ttgcccagtc | 77640 |
| tggcatgcag tagcacgatc tcagctca gcaagcctcc ttcctgggtt caagtgattc | 77700 |
| tcctgcgtca gcctctcaag tagctggat tacaggtgtg cgttatgact cccgacta | 77760 |
| ttttgtat tttagtggaga caggttcac catgttggcc aggcttgtct caaactcctg | 77820 |
| acctgaagtc atccacctgc ctcggcctcc ctaagtgcata ggattatagg cgtgagccac | 77880 |
| cgtgcctggc catcaccatt ttatatacta tgaatggact ctaaccagcc caagagaaa | 77940 |
| gacctgtaca tactgatatt taaaggcca tcagtgaaga gctagatcta ctgattactc | 78000 |
| actgagaccc accgttctgc aggttctca tctgccattt aagattcctt tacactttt | 78060 |
| tttttattt gggtaaaata tgcctaacaa aatttaccat ttaaccatt tttaagtata | 78120 |
| tggttctgtg gcattaagtc cattcatgtt ttgtgtatc cttcaccacc atccatttct | 78180 |
| agaaattta tcatccaaaa ctgaaactct ctagcctta aacactaaat ctctattcc | 78240 |
| ttctttctct agtcgttagc aaccaccatt ctactttcta tctctatgat ctatgaatt | 78300 |
| gactactcta ggaacttcat gttaatggaa tcatataata tttgtcctt tgtgactggc | 78360 |
| ttatttcatt tagcttaatg tcttgaggt ttatccatgt tgcaacaagg ataatgcata | 78420 |
| tatcaaaatt ttttcctt ttaaggctga ataataatcc attcattgtt tgtatattacc | 78480 |
| atattttgat tatccattca tccatcagt gacacttggg ttgcttctac gttttggcta | 78540 |
| ttatcaataa tgctgtgaac atgggtgtac gagtatctga gttccttta cttcttggg | 78600 |
| gtatatacca ggagtagaat tgcaggatca catggtgatt ttatgattat ttttctgga | 78660 |
| gttgccacac cttttctgt agcacctgcc ctgtttata ttcctactgg catcgcatgg | 78720 |
| ggttctaatt tttacatcc ttaccaacac ttattttt cggttgatta aaaaaaccat | 78780 |
| agcctaggct gagcgcggtg gtcacacact gtaatgccag cactttggga ggctaagg | 78840 |
| ggcggatcac gaggtcagga gtttgagacc agcctgacta acatgatgaa atcctgtctc | 78900 |
| tactaaaaaa tacaattt tcaggtgtgt gtatgggc gcacctgtaa tcccagcaat | 78960 |
| tcaggaggct gaggcaggag aatcgcttga atccaggaga agaggttgca gtgagccgag | 79020 |
| atcatgccac tgcactccaa cctggggac agaataagac tccgtctcaa acaaaaacaaa | 79080 |
| acaaggcaaa acaaaaaaaaaa catagcctca tgcgtgaa gtgataccctt attatgg | 79140 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgatttgcat tttcctgatg actaacaatg ttgagcctt tattatgtgc ttattggcca | 79200 |
| tttgtatatac tttttgaga aatgtctgat ttaagttctt ggtccatTTT ttaattggat | 79260 |
| tgtttgtttt gttcttgtta ttgagcgtag ttctttatat agtctagata tcagttctta | 79320 |
| ttggatattt aatttgcAAA tattttccc attgtgtggg ttccctttt actctgctta | 79380 |
| tagttttta gtccaaatta tctattttc ttttgtgc tcttccttt gatatcatat | 79440 |
| ccaagaaaatc atcaccaaat ccaatccat gacattttc tcccaaATgc tcttcattt | 79500 |
| gggtctttga tccattttga gttaattttt atatgatgta aggtaagggt ccaacttcgt | 79560 |
| tcttttgcattt atggataccc agttttctca gcatcatttgg tggaaaagac tgaatggcct | 79620 |
| tggcaccctt gtcggaaaacc atttgactat atatgcaaga gtttatttctt gggctttcta | 79680 |
| ttccatttggc ctatatgtct gtctttatgc tgtcatcata ctgttttgcatt tacactagct | 79740 |
| ttgtgttagta agttttgaaa tcaggaaatg ttagttctcc aactttgttc tttttcaaaa | 79800 |
| ttgtttggc tattcaggat cccttgagat tcctttttt tttttgagat ggagtctcac | 79860 |
| tttgcaccc aggctggagt gcagtgggtt gatctggct cactgcagcc cacctccag | 79920 |
| gttcaagtga ttctcggtgcc tcagcctcct gagtagctgg gattacaggc acctgccacc | 79980 |
| atgcctacct tttgtatttt tagtgagac ggagttcac catgttgacc aggccaatct | 80040 |
| cgaactcctg acctcaagtgc atccacactgc ctggcttcc caaagtgggtt ggattacagg | 80100 |
| tgcaagccac tggctcagc ctccatgtga attttataaa ggatgtttctt ctttctacaa | 80160 |
| gttaggtcatc aggattttga tagggattgg attgaatctg tagattgttt tggttaatac | 80220 |
| tgtatctta agaattctta actctgaaat atgagtggac agttaagaat aaccagatat | 80280 |
| ttaaagaaaag ctgtcaacag gaaagacagc agcagaaaatg gtcaacagaa actcagaaac | 80340 |
| agtgcagaaa acagaataaaa actaaaaat aactataatt agcatcagag ataagatcta | 80400 |
| ttagtcctgt ctgttttgtt agcaatacta aagaagcaaa agtaacagag aacaagaaaag | 80460 |
| acctcttggaa aattaaaaat acaatagcca gaaattttt ttttttttta ttttttttta | 80520 |
| attttctttt taattctcag caaggcaagt tacgtctata gaagggtgcg cccttacaga | 80580 |
| tggagcaatg gtgagcgcac acttggacaa gggaggggaa ggggttctta tcccatatgc | 80640 |
| atgtggctct tgctgctgtc tcattccctt gttggctagg gtttagactgc acaggctaaa | 80700 |
| ctaattccga ttaataacta gaattttta attttttaa ttatTTTCT ttttttggaa | 80760 |
| tggagtcttg ctctgtcacc caggcgggag tgcaagtgggtt cgatctcgcc tcacttcaag | 80820 |
| ctccacactcc cgggttccacg ccattctcctt gcctcagcctt cccgagtagc tgggactaca | 80880 |
| ggcgcccccc accacgccccca tctaattttt tttttgtattttttagtagag actgggtttc | 80940 |
| accgtgttag ccaagatgggtt ctcgatctcc tgacctcggtt atccgccccgc ctcagcctcc | 81000 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| caaagtgcgt ggattatagg catgagccac tggcccagc ccagaaattt ttaaaaat | 81060 |
| atgtatatac agacatatag gtatgtacat gtgtatataat gtatgtgtt gatatata | 81120 |
| aataaatgtt gaaaaataaa tattgagaaga taaatgttct agaaagcaga gtaaaagcag | 81180 |
| agagatggga aatttttagag gaaacatgag aaaaattaag gaataaatcc caatccataa | 81240 |
| aaattataaa tgcgttaac tgcaagaaac agaacccttc aagaataagt ttctggaaca | 81300 |
| aatagggatt ttcatttcct ttcacatagc aagaagcgta gaggtaaatt attgtaa | 81360 |
| tagttctaca caggtcagtt gtcagatact tggttgaatc gctatagtcc cttagctt | 81420 |
| tctgtcaaga ccacagcaga ttttaagat ctccctca tacaactcct caaagcagaa | 81480 |
| agcagagaac agagaagttc tcttgtatac taagctttt ctaggaagaa aatcttctc | 81540 |
| aaaaatcctc tataactctt cctttatctt ctcattgact agaatgaggt cacatatcac | 81600 |
| ccctatacta gtgactatgc ttacattcc tgaagtaaga gtctaataag tcaaaaattt | 81660 |
| ccagtgttca gttttcttc agattagttt gtatgtgtc aagtagaagt tgtgtatga | 81720 |
| ttattttatt ctataacatt tcaacagaaa cccctttaa gtttctatag gaagataaaat | 81780 |
| cttcaactac ttattcttgc ttcttcctt cattgttagca aaacagagaa attggttaca | 81840 |
| ccaccatcag aaatcctctt gattttctt ttcccacgta ctaatttatt taaaagccat | 81900 |
| ctttcagtt ctagatgttc tcctactggc agataacagt taacattcta ttgattccct | 81960 |
| tgatgataac tacagtgaaa tatgagatac agtactctaa agaattcaa atttgtttc | 82020 |
| tcagttgatc tttggttccc tttttctac catcatccaa aggaagaaaa gataaattta | 82080 |
| ctctgaaaag ttgttccccca gagtttcttc attcctctc agtgttcca tattcattta | 82140 |
| tccaacaaat tattgaaatg cttctatgt gtaagatata atgctagatg cttttctagt | 82200 |
| agtagattct tctttctgta cttgatttat tggagcccag agatgaaggg atactgtctc | 82260 |
| tgtaatcacc ctacagctga gtcctaacta cttcagaatt tatggtgaa tcctacagtc | 82320 |
| ccctgttagac ttagtgaagac agtaacagct cctgacattt actgagtatt tactatgtat | 82380 |
| caggtactaa tcatatatta gttcattaa tcttcagcct accctttgag ttacacttaa | 82440 |
| ctattctcat tttcattttta taaatgaagc aattcaggca cagaggatt taataatatg | 82500 |
| gccaaaggta cacaacttgt aattggtagc caaggttga atcccagaca ttctgaattt | 82560 |
| acagcccatg cggttaatca ccgtatcatt ctacacttg gcagccttc tgatttttag | 82620 |
| tctatataga acctagaata atacagaggc attgtgtcaa acccttcaat gaaattaata | 82680 |
| ctggaagctg gatgcttcct gtggatgca gaacagtcca ttatataatca tttatggca | 82740 |
| gtttgtttaaaa ttccattgtta tcttgtgaga gtaagaataa tttagactaaa tttaattaac | 82800 |
| taaatgataa aaaataaaat ttttatttcg ctgcttttc tcattacatt gaaattaaat | 82860 |
| agatccttag attttttcc cttctgtttt aattgagaaa taattcacat actatacgt | 82920 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| taactttta aaactgtgta attcagtgg tttactata ttcaccacta tcttattcca | 82980 |
| aaacatttt atcaactcccc aaaagaaaacc ctttatgcat tagtagtcat tccctgcagc | 83040 |
| ccctgacaac cactgatcta cttttgccct ttatggattt gctgggtgaa atattcata | 83100 |
| taaatagaat tatattatgt ggcctttgt gactggctgc tttacttaa tgtaatgtt | 83160 |
| ccaaagttg tttatgttgt agtatgtatc agtacttcat ttcttgttat ggctgaatat | 83220 |
| ttcatcatac acatatatca tgtttggtt atccattcat caactgatga acatttggc | 83280 |
| tacttatacg ttttgccat tatgaataat gccaccatga acattcacgt gcaagttt | 83340 |
| gtgtagatat atttcattt ttccctggctg tatgcctagg aatagaattt ctgggtctt | 83400 |
| tggtaactct gtttacact ttgaggaact aactgccaga cagttttca aagttgctgc | 83460 |
| actattttgt attcctaaca gcaatgtatg agggttacag tttctctcca tcctcatcaa | 83520 |
| cccttggat tatctatttg ttttttaat taaagccatc ttagtaggtg tgaattggta | 83580 |
| tttcatttgg ttttgatttg cagtttccatc atgactaata atatagaaca tctttcatg | 83640 |
| ttcttggtag ccatttgtat atcttcttg gagaaatgtc tattcaaatac ctttgcac | 83700 |
| ttaaaaaaac tgggttggtc cttttattac tgagttgtaa gagttctta ggccaggcat | 83760 |
| ggtggtcac acctgtatc ccagcactt gggaggctga ggtggatgga tcacttgagt | 83820 |
| ccaggagttc gagatcagcc taggcaacat ggcaaaaccc cgtctctaca aaaaatacaa | 83880 |
| aaattatcca ggctgggtgg tgcatgcctg tagtcccacc tgcccgaggag gctgagatgg | 83940 |
| gaggatcgct tgagcctggg aggcggaagt tgcaagtggc caagatggca gagtcaccca | 84000 |
| ggctggaatg caggggcacc atctcgactg actgcaaccc ctacctccatc ggctcaagcc | 84060 |
| atcctccac ctcagcctcc cgggcagctg ggactacagg catgcgtcac tgtgcctgga | 84120 |
| taattttgtt atttttgtt gagatgggat tttgcattgt tgcccgaggct ggtctcgaaac | 84180 |
| acctggactc aagcaatcct cccgccttgg cctccaaag tgctggatt acaggtatga | 84240 |
| gccaccgcac ctggccagga gttcttata tattctagat agtagatcca tgacttgcaa | 84300 |
| atattttctc ccattctgtg gtattttc ccactcttc aattttgtct tttgaagtac | 84360 |
| aaaagtttaa atgtggatgg aattccaatt tatctatttt aaagtttaaa tgtggatgga | 84420 |
| attccaattt atctatttc tgtgggtgct gtgccttgg tgtatcatac atgagagacc | 84480 |
| attgcctaattt caaagggtcag gatgatttac tcctgtgttt tttccataag agttttata | 84540 |
| tattagttat atagccaaa caggttagt tgcttgctgc ctgcagagtc caatttagtaa | 84600 |
| gagcaaagtc tagtataaaag tgactttttt atccaaagt tagctaaag gaagaagacg | 84660 |
| tacagggttc ctgccttaag ggtactgctt ccctgttggc gcagaaagtg ggtgccttta | 84720 |
| aagaagggtgc ctacacgggg gcagaaatga gccccgtggaa gatctgcata ttcccttcgg | 84780 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgccttcttt ctcaggcagt caagttggtg gcttcatggg caaaaataacc tcagaggtgg | 84840 |
| ctgaaaactc tagcagtctt acttttggtt gttagatcaac tattacctct tgaggcaact | 84900 |
| tcctgacggg tgagagttcc actcaggatt gtctaagcac ataattagat caacttgcct | 84960 |
| tgttaggaat gtctggtgaa aaggagataa aaggccataa ttgcatttct tttattcttt | 85020 |
| tatcttttc ttttgaaac agaatctcat tctgtcactc aggttggagt gtagtggcat | 85080 |
| gatctcggtc cattgcagcc tctacccctt gggctcaggc gatcctcccc cttagcctc | 85140 |
| ctgggttgct gggactatat gtgcattgcca ccatgcccag ccaagttca tattttttt | 85200 |
| agagatgggg tttcaccatg tttccaggc tagcctcaaa ctccctggct caagtgatct | 85260 |
| gcctgccttg gcctcccaa gtactggat tactggtgtg agccaccacc cctggcatat | 85320 |
| aattgcattt ctaaagagct aagtaggaag tggggaggag gaggaaagaa aaaaataatt | 85380 |
| aaacttttc ttagaaaaat gagggtgctc aattatataa tagatatgtg acccattttg | 85440 |
| ttttgtttt aattttgtt aagatggagt ctatgttgc cagtcaggc ttgaactcct | 85500 |
| ggcctcgagt gatcctccag cggtgacccctc ccaaagagct gggattgcag gcgtgagcca | 85560 |
| acatgcctgg cctatttcga gttagtttt ggatatgtt tgaggttagta gcccaacttc | 85620 |
| attcttctgt gtgtggatat tcagttgtac cagcgcaggc tggtgaagag accattctt | 85680 |
| ctgcattgaa ttgtcttgct ggctttgtaa aaaaaaaaaa tcaattgact gtaaatgtaa | 85740 |
| ggttttatTTT cttgttctat tgagaaataa ttcacatact atattattca cttttttaaa | 85800 |
| gtgtgtattt cagtggttct tagtgatTTT acacaatgga caactgtcac cactatctga | 85860 |
| ttctaaaata ttttatcat tcccacaaag aaacccttca tgcattggaa gtcattccct | 85920 |
| ccagccccctg acaaccactg atctactttt tgccctttagt gatTTacttag ttgtacctt | 85980 |
| ttctattctg ttctatATG gtgttctt tccaaaatta ttgcgtgtc ttgattacta | 86040 |
| tagtttata gttaagtttt ggaatcagga agtataagtc ctccaaCTTC tttttcttt | 86100 |
| tataagattt ttttgataat ttcaagtccg ttgtatttcc atatgaattt taagatcagc | 86160 |
| ttgtcagttt ctacaaaaaa aaattgagat ttgagaagg attgcattga atctgttagat | 86220 |
| caacttggga agcgttgtca ttttaatgtat attaagtctt cttagattct tttttcttt | 86280 |
| ttgagatgga gtcttgctc cggtgcagg ctggagtgcg gtggcgtgtat ctcaactcac | 86340 |
| tgcaacccctt ccctccagg ttatcaatta ttactaatac aaatattttat tggatTTTG | 86400 |
| ctatgtggta gtctctacaa taatttttt tacttggtt atctcattta atcctcacaa | 86460 |
| aattattttt aagttgagaa aaatttgcca tataaagaag agtatagtt aatattctaa | 86520 |
| aggagataaa gagaaaggat acctcttctg gatTTGACA aagagagctt agaatttagac | 86580 |
| tttttgaaaaa atatttagag ttttgatgag aaggaatagg gttttgaac aactgtctcc | 86640 |
| tgaagaagtg gtatctggta tctgcagcat ctgtataac caaaagaaaat ggtggtggtg | 86700 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| gttgtggttg aggtttgcac atatgttgg a gttggcttgct catattagta gagtgagaaa | 86760 |
| acagaggaaa agggaaaagt agatgatatg agagaaaact gagggaatgg tagactaagg | 86820 |
| ccctaaacac ccaatattag cactgaagt agagtagaag aagaatgggg aaagatgtgg | 86880 |
| agaattttgt agataaagaa gtagagtaaa ctttcattt gatgactttg atcttcagag | 86940 |
| tggatttgaa ggtaatgtta tttcagagt gaattaaaag ttgaaggatg aagttaagat | 87000 |
| ccagagaaga attagaaga ttggaataac tttttgact gtaatatgat gttaaaaaca | 87060 |
| agcatgattt tcaggcagta gtgtgaagga ccaggcaa at ctaagttcca taaattgatc | 87120 |
| atagaactaa tttagaccgt ttttatttt tctccaacag tgtgtggtaa cctgacagga | 87180 |
| aaaaatagaa caattgaatg gtcagactta cccaaaattt gtatctggca agctagttga | 87240 |
| taaaataaca agaatttagcc tgaaaatctt aagatatcac caatggcatt gtttagttg | 87300 |
| tgagccgcaa agtatgtgaa ggaagacaac aatggccaaa tcttagcaac ttttgagag | 87360 |
| attaatgtt accttgaaca gattaatgta atgagataga catttaagaa gttggataa | 87420 |
| gtatgtgtgc cccaggggtg cgtgaggttc taaatcgaga tcatttcatc atttttattt | 87480 |
| cattttgtaaa gactgtgatg cttctccggg tcttaaaggt agaatggaaa taaatgctt | 87540 |
| tagaggtgag aggttttagag aaatctatgg cagtgtaaa agagtaattt aagttcatat | 87600 |
| tgaatgcagc aaggccagta ggtaaaatga gccaggggcc ttggtagatt gcagcttga | 87660 |
| ggatagggac agatggaata agtagatgtt ttgtacttaa caaaaggaaa agctatttgc | 87720 |
| agatgtggtg aagtgtatgt ttataatctg tcatggaggg atcagtatac tttcaaaaat | 87780 |
| taaagctaac attttggtaa ggaaatatgt ttggaaaatt gttctttca ttactttcc | 87840 |
| taaggtttat ttgtctagt aactgtactt gctcaggtga cagtaaataa gaatatttt | 87900 |
| tccatgcagg aggaaccttt gtgttccaga ctgcatttat gtgatcttca aagagtagga | 87960 |
| attgtgtttg tcttatgtgt ggtttagtc tgagccctaa cagtgcac cacatgtatc | 88020 |
| agtatataatt tactgagtga ttgaaggctc aataaataaa ttttatttgc agaagtatgc | 88080 |
| ttaagtaatt aggccctgg actgaaagct aaaccaaatt gtagctcaga aaatttggaa | 88140 |
| tctatctgtt tataatgccc tcatctacta tggaaacaggg tctggtagg gcaactagca | 88200 |
| ggctgtaaac aaagaagacc ttttgatgaa gttaaatct ctccctcagt agctttgtt | 88260 |
| actattcccc gcccccctta tttgtcgaa agtatgtggt aagatgcagc atagcagggt | 88320 |
| cctgtggccc ttattgaaat gaaatttctc tttcattctc ctctacattt tataattctc | 88380 |
| ctttcacattt ttcagcctta ttgtttctt acctattttt cattaaatt tctttcttc | 88440 |
| cttttaaga aaacaggat gctgctaaag ctcatattaa atttcacaaa catatattga | 88500 |
| | 88560 |

| | |
|--|-------|
| tcttttgcta tgcgtccaggt attgtatgac attgagctat acctatctat agttttcat | 88620 |
| gtgtcttaaa ctttctcgcc ttgttacag aaaaaacaaa ctcttggta cagaatttt | 88680 |
| cccatataga ggattccttc ctccctactt tcttcattcca tctaaatgcc aacctttcaa | 88740 |
| ggctgtcctc cttectcatt attacttgt gtcaagaata ttgttattt ctcatgtaca | 88800 |
| tcagttacac aaataaaaaat acacccatcc tactccactg cccaacagta aactccttga | 88860 |
| gagacggaa aggccatttt aaaatattt cttctcttt tcataaatgt ttgttagtatt | 88920 |
| gcatctattt gagatggtag gtagaaatag tagagcatgg tgtgagttag gggattacca | 88980 |
| atgccaaaaa gaactatgga cttgtatatt ccaattcggt caatgtcatt ctgttcttt | 89040 |
| aaaattttagt atcttgtatg gttgcttgac tttatagcct tcataaatgt aaacttctag | 89100 |
| gaagatactc tgatggatag tagccccata atttcttggc tgttagggtat aagccacatt | 89160 |
| ttcaaataca attctgtttt tttttttct ttttcacaa ggcttacagc tttgcatact | 89220 |
| agttccaaatc tctaaggcgc attaggtggg gaaagaagtc atcaaacagc catactgaga | 89280 |
| agagtaaagt attttaactg ataactattc cagaaagaat gtggcagttt cacatcttct | 89340 |
| aaaccctatt aaggaggttt tggactaactt agttagatct ggtactgtgt cctaaatttt | 89400 |
| ggggtttttt tggacaaatc cttataacctt catgtccttt tcaacttctt tttctgttga | 89460 |
| gagagagaga gaacgaatgg aattcatatg cctacaactt ttccgggaca aaataattct | 89520 |
| tttaatggga ggaacacttt tccttgatac agtgtttat cttacgttag acatgatttg | 89580 |
| gaaggttaaat ataagtggac cagaaaattt gaaatactgt gctttttat tattcatgg | 89640 |
| ccatctagat atcacatatg tataggtcaa atttatcagg tgtaatatacg tttgtgtct | 89700 |
| aataacaaag aatttatcaa tttaaaggtt aaagtattca tttatagttt ttctggact | 89760 |
| tatTTTgtaa ttgtaaaactt aaaaccctat caactggtaa aaagattata atcaaaggct | 89820 |
| aaaattttat attctttttt gttaatgtca ggacaaagtc cggtttaat ataaatctgc | 89880 |
| tttattttat aggcctatga agaatacacc agcaagctag atgcactcca acaaagagaa | 89940 |
| caacagttat tggatatctt ggggaacgga actgattttt ctgtttctt ctctgcata | 90000 |
| atggataccg ttacatcttc ttccctttt agcctttcag tgctaccttc atctttca | 90060 |
| gtttttcaaa atccccacaga tggcacgg agcaacccca agtcaccaca aaaacctata | 90120 |
| gttagagtct tcctgcccua caaacagagg acagtggta gtcagtttta atatcaccat | 90180 |
| tttgctgttt cttgttattt ttcagacaga tcagttgttggaaaatttata tattattact | 90240 |
| tcataactcag aggtcatgca aatagaggca tccatgtcat acaggaatga aaaatatgt | 90300 |
| attatttggt ggcaaaagtct atattccta actgaaataa atggattgt ctctgtt | 90360 |
| ggatttgaca tttaaacctg tctgccaaac ttgaaccaca gtcatgtcta agcactagtt | 90420 |
| taaaataaat caggattta agacttgagc ttgttcatta tctaatgtgt gtcaggttaag | 90480 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| actcattctt cacccttgag aaatctcctt tctgagttat attatcagat gttgaacgtt | 90540 |
| cagtgtgatt gatatgttcc ccctcatcta cttcattttt gggtgtgaa tattagtatt | 90600 |
| aaccattgga acagcgtacc ctgtaagtaa catttgaagc atttaaagag aaatctgtgg | 90660 |
| aattattgtg ggtggtctat aatccttaag tgcaacgaat attgttagta gacttaataa | 90720 |
| gtaaccatc tgtatacatc actactttt aaatgtctgt ggtaactttt gacaataaaa | 90780 |
| attccaaata caactgaagt caaaattttt cattttttt ctctgacaac agaaatcaa | 90840 |
| agtgcattt gtcattgttt aatgttccaa aaattcctt ctgacttgaa aaaaaaatgt | 90900 |
| tattatagag gcattttact ttcagaagtt aagaattcct gcatatgagt tttagaaaact | 90960 |
| aatggagttt cgagttacca gcctgtaagt tttatctta ggaaatatgg ctttctaaag | 91020 |
| gcatcattha ttgtcaggga ataaaaagta ataaaataaa aagtcatact tttctgccc | 91080 |
| ttttccatg tacagacaaa agttgggtgt aaaaaataga ctctaatttt tcattgtaca | 91140 |
| gaattacaaa tcaatttgta aaacaaatcc agttctaccc tttctctta ttctgttggg | 91200 |
| tagaataaaa ttaaaattat tttccacaca ttaagatggg gaattactaa gcatactttt | 91260 |
| ccagggatgc cccacttaaa agggaaatat caacatatga attatctgta aatagataat | 91320 |
| cttcgaagca gcctaacaaa actggcaaacc atcccatccc cagtagatct taaattaatt | 91380 |
| ctttattgtc tgattcatg agcagaaagt aggaaatgtg ttcttcagtc ccaggcgaaa | 91440 |
| cccttcctt catcacggta ttgttccttc caggttccac tcaacttagt aattttgtga | 91500 |
| gtttctgtat acaaatgtaa aattgggtt gtggagcct ttcaaatttc tcaacctaatt | 91560 |
| gattaagttt aactagcctc cggccgggca cagtggctcg tgccctgtaat cccagcactt | 91620 |
| tggaaggctg aggcgggcag atcacgaggt caggaggtca ggagatcgag acagtcctgg | 91680 |
| ctaacacacg gtgaaacctt ggctctacta aaaataaaaa aagattagcg gggcgtgggt | 91740 |
| gtgggtgcct gtgtcccaag ctaatttgaa ggctgaggca ggatagtgt gtgaacccgg | 91800 |
| gaggcggagc ttgcagttag ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcaacagagc | 91860 |
| gagactccat ctcaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaag gttaacttag cctcctcata tttatgagag | 91920 |
| aggccaagag aaatttacag gtatcactaa agcttataat ttcccttttta aaaagaaata | 91980 |
| aaaacaactg agactcttca aagatgtaaa atgataaatg aataactatt aggcaattga | 92040 |
| ctaggcttac cttaatttac ctggcttaggc ttagattaaa taagtaactt gtcttgccc | 92100 |
| gtcataactcc cagtttaca accgttattc aataactcaga aaaactgtat atcgtgaact | 92160 |
| taaaaggcct tatgaatcat cagtaaatgg gtgggtggta ttaaactctt tcaagaacgt | 92220 |
| tattttgcca ttctctcttt tatctgaatc gttaaccct tttcttaact acctctttc | 92280 |
| ctctcccttt ctctctcaa ttcttattaa cattaacagt tactatttga gcatttgcca | 92340 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| tgctgtgttc caagttctgt gctaaggact ttacatacat cttctcagcc aggataattc | 92400 |
| acattctaag taaaattgtt tgtggtagtg aatgacagtt cctctatcaa aatacatgtt | 92460 |
| tctgtttgtc ctgaacactc aggaacaaag ggcagtagaa cctactagca gcaaatgaaa | 92520 |
| tcaagtacca agaatgagat tatgttttt aaagtggact tagattgtt gtccaagata | 92580 |
| gcacgctaaa cacttgcctt tatatcttg ttccttcca gaaatttcat tgaaatgata | 92640 |
| gtaaagatat gtaaaaagaa taataaaaca ggataggatt ctgtcagaga actagaaaatt | 92700 |
| tttaagaatt cctggaagat ggaaaatata tgaatggta cgtaaataag ccaaaataga | 92760 |
| aaaccaaaca aaatactagg agctagattc ttacatgaag ggagccattc ttagcaaaat | 92820 |
| cctgatgaag cagatagcat agtcagcaga ttacaaagaa gtggatttgc ctcttggta | 92880 |
| gtcgtcagag taattagtcg aaggtcttgc tctggcagga agacaaagtc atgtgtcttc | 92940 |
| ataaatcgag ctggtgatata aatatgaat atttgaagg tgtgtgttag ttgtgagtcc | 93000 |
| tgtggagaac caaaacaaac ctcaactaaa aacattgaaa ttctgaattc aaaaaaaaaatt | 93060 |
| ttttaaaggt catggcctga tattttaga catctgataa tgggttgctg agtcctgagt | 93120 |
| ccccagtata gccttacatt gcacatgtcc atagagatgt gaatgttgcc tcctggagtt | 93180 |
| gtacaacaag gggatcctgt tagttcctct tctgtatata tggacaat aattttagc | 93240 |
| atttattcca tggaaaagct ctAAAAGTCG ttttctaaac aaaatttctg cctggagagt | 93300 |
| tctatgtgac tgctgtgtgt gtttaaatgg tggaaactgaa catcagatgt ccctgaacct | 93360 |
| cagagaaatc cagtgggtt aaaaagtaaac gttaatctac cgaggagtaa aataatactc | 93420 |
| tgcttccatc tggaaatatac cagacttctt ctcacgtctg tacccattag taatctgttt | 93480 |
| ggaaaacaaa ctgtttccc ctactatact gtcaacacaa caaatttttgc tgactagatg | 93540 |
| tgtgggggtg ttttccccca ccaagcaatc tccagttctc tgtagataat caactgggtt | 93600 |
| ctccacccaa ttgtctgaa ttgtgtttaa gtgccttca atttaactca attctgacac | 93660 |
| tatctaccca ggtatagcat agacccaca gttaaagagc tcagtccac aagactgtcc | 93720 |
| ccctctttag atgctagtcc caagttccag ttgtgtactt acacttctga ccagctggct | 93780 |
| ataaatcaag gattcccaca tcttctaattc ttgtatcatt tgctagaata gctcacagaa | 93840 |
| cttcaagaaa cacttaacat ttactggttt gctataaagg atgttacaag agttaaaaaga | 93900 |
| cgaacagcca gatggaaagaa atgcataggg aaaggtatgt gggagggat gcagagcttc | 93960 |
| tgtgctctct ttaggagcat caccttccac tacctccaa tggtcagcac cctggaaagct | 94020 |
| ctaggaacat tgcatttcag tgatTTTGT ggaagcttca tcatataagg gtgatattta | 94080 |
| ctaggtaat ctccacgacc tccccacttc tcagagggtt gtggatgggg ctgaaatgttc | 94140 |
| acattatggc ttggtcttcc ttttggaccac ctccattca ggaacccacc aaaactcacc | 94200 |
| ttgttggaaac aaaagatgct cctaccaccc agggaaattcc aaggaaatca gagctctgtt | 94260 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| tcaggaacca aggtcaaaga caaatatgag aacaaaagat gcacctggca ccctgatcac | 94320 |
| tcagggaaatt acaagagttt taggagctct gtgcctagaa ctggggttgg aggccaaagg | 94380 |
| gttgaagacc aaaatatata ttattataaa ccacaatatc agagttgtc aacataataa | 94440 |
| accacttgcc atttgttggc cctatacaac tgtacaggag taagtccaca ccaaataaac | 94500 |
| ctaattttta tttataaata tgactagaac accaacagca acagagaaaa ctcagaaaa | 94560 |
| gaaagcaact agaagatgt aaaaattttt agctcaggat gtacttcatt cttgaagcca | 94620 |
| aatcagtttgc atataaaaat tgagtcatc agaggaccac agagttgtg caaattgaaa | 94680 |
| gtatgattgt tgactttgt taaacagaaa gcccacat taggatagct agagttataa | 94740 |
| agtattttgg aaagtaaagc taaagacata ccttttaaga tatgagataa agtggcAAA | 94800 |
| tatgagaaaa aagataagag acatggagag agcaaaagtt ccaacttctg ttaataaaag | 94860 |
| aagcaaacaa aaatagaggg aagatgtt cacagacata atacaggaaa atttcctgt | 94920 |
| gttaaacaAA aaccagcctt cagatagata gggcaactg actgtcaaca ggaaaacaaa | 94980 |
| aacagagatt gacctggata cttgctgtat aattcgaaag ttgaaagaga acctttcag | 95040 |
| aaagataaac tggtaatctg cgggagaatg aaaactggat cgtttctca ttggcaaact | 95100 |
| gagggctaga aggcagtggc tcagggccat taaagatctg atgaaagtta atagccaagc | 95160 |
| taatattaaa agtaagacac tttgggtatc tagggactga aaattatttc agtggaaat | 95220 |
| aataggtagc tagaaataga tcccagaatt tcagaaaatg taatatgaaa aaaatggttc | 95280 |
| aatcagtaag aagaaggtga attatttaat tttggtgct ggcataatgt aagaaaaata | 95340 |
| aaattgggcc cacatcttac actgcttaca aaagtaaattt ctatcagaat caagagatta | 95400 |
| aataccaaaa aaaaaaaaaa atgtaaatct ttcaagaaaa atctagtagg ctgcataatgt | 95460 |
| aatctaggag ttgaggtcac tatcttaatc aaaacttaat tagctaaaa gctgttaggag | 95520 |
| acagatggat taaatacaat tttgaaatata ttatgtcccc cccccacaaa aaaaaacct | 95580 |
| taacagagtc aatagtctgt ataaatttgg aaacagcatt ggtgccaga taccaagaag | 95640 |
| taaatagtct tctgaatata caaagaacac ttcaaaattt gcaagaaaa gacaaaaccc | 95700 |
| agcagaaaaa tagggaaaag atataaatag gcagttcgta taagatgaaa tccaaatgaa | 95760 |
| cagtaaagca tgtgaacact gttcagatgc agtcagtcag ttgtgagtgt acaaattaaa | 95820 |
| actatgagat catttcattt gtctggcaaa atataaatta ttattggcag gggtagtg | 95880 |
| agaaaaactgc tcccttagtt aaggatagaa atgtgaagta tcacagctt ttggaaagca | 95940 |
| ctttgataat atctgtcaaa atttacaaga actgttatctt ccaagccagt actccatcta | 96000 |
| ttggaaattt agcacataaa agcaccaata ttatatacaag gatattgtt aaatcatcgt | 96060 |
| aataagaaaa aatatacgaa tgtcatcagt agagaaatgg ttgtataaat catggtagac | 96120 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|-------|
| ccacaccatg tagtacaatg cagcctgtga aaagacttgt acttgaaggt ttttctgaga | 96180 |
| ggtattataa ttgagaaaaag gaaagctgtt ggaaactctg atattactta ctatttcttt | 96240 |
| atgtatatca cattgcaata ttcttagtagg tctagaaata tctctctcaa ctagaaatgc | 96300 |
| tgaataaaaat atgtttattt aaatgtatag ctgagctcaa tagaaaaacc tatagagggt | 96360 |
| gaaaacaaaag acggagttga aaaaaccaga aaagcatagg agctgatatg ttaaggtatc | 96420 |
| gctgaactat aaccctcaac aaatctaacc caccatctat tttgtatgg cctgcgaact | 96480 |
| aagaatggat ttacatTTT taaatgcttg aaaaaagtta aaggaataat agtatttcat | 96540 |
| aatctatgaa aatcacacga aatacaaatt ttggccaggt acggtagctc atgcctgtaa | 96600 |
| tctcagcatg ggaggctgag gggagtgat cacctgaggt caggagttct agaccagcct | 96660 |
| ggccaacatg gtgaaacccca catctctact ataaatacaa aattggccgg gtgtggtgcc | 96720 |
| gcatgcctgt aacccagcta tttgggaggc tgaggcagga gaatcgctt aacctgggag | 96780 |
| gtggaggttg cggtgagccg agattgcgcc gttgcactcc agccggggca acaagagcaa | 96840 |
| aactccatct caaaaaaaaaa taaataaata aaatttcagt gtccatcagt aaaatgttat | 96900 |
| tggaacacaa caatgctaattt ctgttatTTT gtgtctgtg gctggttca tgctttagca | 96960 |
| gtgggtttga gcagttgtac atcacagtgt aatctacaga acctctggtt ctttatggaa | 97020 |
| gaagtttgct gacctctgctg gtcgtggcct caggtggcc agtttgcac tctggaacaa | 97080 |
| aggatgtgaa tatcaatgtg tggaaataca acactggcc ttcagcctgt gtacacaaagg | 97140 |
| tagttggAAC ccagattctc acataaagct gacccttga aggacattac cttagtga | 97200 |
| aggctgaaat ctattaccag aatacataaa gataacaata aacttgactg tctttgacag | 97260 |
| tactctaaat aaagttccc ctgtgatTTT ttaactatgg acctattctc atcattgtgt | 97320 |
| gggattcaaa ttataactgc ctgcattgtc caggaaccct caagccatga agtggacata | 97380 |
| acgactggtc ttggagtggt aatagcaactc aggcactgca cagaagcaat ggaaaccctc | 97440 |
| cctcagccccg tctaggtctc atagaattca cagaaataat gctttactga ctatctcaag | 97500 |
| atctcaagtt gtaagacatg caagggaaaca gtctacaatc agtgagttag cagacttaaa | 97560 |
| acagcagggtagactccta agaaagaacc aagtagaaact tttaggttagt cttgatttaa | 97620 |
| acctcatcat ctatgaagta ttcttgctt gattgggacc ttctatTTT taagaaacac | 97680 |
| aggggataga ggaaaaaggta aagcaccatg aggaaacaat tagacaattc agaatgttga | 97740 |
| cttcctgtaa gacaatagcc cttagactcct tgataagtta atgtcttgaa caataaaaag | 97800 |
| gttggggatt attccacact gtacaagacc aagtgcacat aacaaccaaa tgcaagtgtgt | 97860 |
| aatcctgagg ggggaagaat cattctggg acttggaaa ttttaacat tgattgaata | 97920 |
| ctacatattt gtagtggatt aacgttcttta aatgtgagga tggtaacgta attatataagg | 97980 |
| agaatgtcct tggctttagg aattacatgt ataagtattt aggagtaaag tggtaggtg | 98040 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|-------|
| actgcaacctt ccccccgc当地 cccacgc当地 tttgagatgg aacttataca cagtagaggg | 98100 |
| tacaaaatctg aagtatatcg ctcagagttt ttacatgtgt aactaccatg tagattaaga | 98160 |
| tgttaggacat ttccctgatgc tttagagggt ttcctgtgc ccctcccaat tcactaaaaa | 98220 |
| taaccactat ttcatatc当地 tctctgtc当地 ttacttgaa acttaacttc aaatggtgtg | 98280 |
| atggaaatca acatgcagag aaagagaaaa gcaaatacga aaagataatc ttagaatcta | 98340 |
| agaaaaatttc gatgttaatt gtaccatttgc tttagattt ctgtctgaaa tttttgtaa | 98400 |
| tagagttgaa aaaattgaaa acatagaaaa aaagaaatgt agaaagttca aaagaaacag | 98460 |
| ttatctctag gaaaaaagag tgaacatact gatactcatt tgaggatgta gcaagataac | 98520 |
| actttaagta aaatttc当地 atgtcaagtt agttacagca aattacatag gaaatgttta | 98580 |
| aatgtcacat agaaattcaa atatttat当地 aaaaaactca gtgaataagg taaagctaga | 98640 |
| ttaaaccagg ccaaagaatg aattagtgaa ctctggaaag tgaagaaaga gagttataga | 98700 |
| aaatataaaa gagaggttaa gcagtatgaa aaatggatg agcattatat gcctcaaaga | 98760 |
| gttccaaaag gtaagaatag aaataaatga gttagaaaa attcaaataa attagggcta | 98820 |
| acatttacaa atgacataaa tctaacgatt tggaaagcac aatctctgag ttggacaaac | 98880 |
| aatttgaatc caggatagac ataataaaac caaagaatat tgaaaaaaa gcactcaggg | 98940 |
| aaaaaattat atagaaaata attaaaatta gacttagaaa atttggatg gcagttgttag | 99000 |
| aaatcagaaaa acaatagaat aatatactca gagtactgag aggtacctgt aaatctctca | 99060 |
| gctaagttaa gctataaatt tgatttagtt gacttggca aatgcaccat aaagtccttt | 99120 |
| ccagagaagg agttcacttt tcatagggatc tacttgaagg aattgtccaa gaaggtttac | 99180 |
| tgtataaagg aaattgaaca cagaaggaat gaaaagtaaa aattaaacctt aaaaatttgc当地 | 99240 |
| gaagaaaaaca ctacagaaaaa tttttgtgac ctggggtttgc gcaaagattt cttaaatatg | 99300 |
| acaccagaag cacagtctat aatgaacgta ttatgttattt gggtaatca aaatgtaaaa | 99360 |
| tttctgtct tc当地agaca gtatagag aataaaaaga gaaaccacag attgataatc | 99420 |
| tttgttaagcc atgtatctga tcaaggacat gttagatata taaagaactc tggaaagctca | 99480 |
| atagtaagaa aacaaatggc tgggtgc当地 ggctcatgcc tgtaatccccca gcactttggg | 99540 |
| aggctgaggc aggtggatca tgaggtc当地 agttcaagac cagcctggcc aagatggtga | 99600 |
| aaccccatct ttactaaaaa tgcaaaaaattt agctgggc当地 ggtggcaggc gcctgttaacc | 99660 |
| ccagctgctc gggaggctga ggc当地aaaaat tgcttgc当地 cgggaggcaggc aggttgc当地 | 99720 |
| gagccgagat tggccactg cactccagcc tggcaacag agttagactc catctaaaaa | 99780 |
| aaaaaaaaaaa agaaaaaaca acccaattaa aaacggacaa aggatttgaa cagtttcatc | 99840 |
| aaagatataat ggttgc当地 aaacgc当地 gaagacgctc aacattagtc attaggaaaaa | 99900 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tgcaaattaa ataggcacgc gataccctta catgcctcct agaatggctg aaatttaggt | 99960 |
| gaccatacca agtatttagtg gggatgtgaa agaactagaa tttccgtaca ctgctgata | 100020 |
| gagtgtttaa ttggtacaac cactttggaa taaaatttg cagtttattt aatgaaacct | 100080 |
| tttcaaaatc ccaacgggct tttttttt ttcctcagaa atagaaagtc cgctctaaaa | 100140 |
| ttcataccgt atctcaagga atcccgtata gccaaagcag tcaaaaaaaaag tacagagtt | 100200 |
| ggggcatcat gcttcctgat ctcaaaactt actacaaagt tagagtaatc aaaactaagt | 100260 |
| ggtactggca tgcagacaga tgagagtcct gaactaaatc ttcacattt tggtcaaatg | 100320 |
| atctttgaca agggtaccag gaccactcca tgaagtaaag agaatctgtt cagcaaatga | 100380 |
| tgctggcaac tgaatatcca catgcaaaag aatgaagtgg tacccttccc ttataccatg | 100440 |
| tacaaaagaat aacccaaaat gnatcaaaga ctgaaacata acagttaaag ccataaaaact | 100500 |
| tttactacaa gaaaacatag gagaaaagca tcataacttt ggatttgtca atgatttctt | 100560 |
| ggccgtgatg cccaaagccc agggAACACA agaaaaaaatg gaaaaattgt actattatca | 100620 |
| gaatttaaaa cttctgatca tcaaaggata taatcaacag agtggaaagc caacctggaa | 100680 |
| tggaaaaat atttgcaaat cttgtatctg ataaggggtt aatatccaga atataaagaa | 100740 |
| ctcctgtaat agcatacaac cttgttaaaa aatgggcaga ggacttgaac agacattct | 100800 |
| ttaatgaaga tatccagatg gccacgagca tatgaaaaga tgcccaacat tgctaattat | 100860 |
| taggaacatg caaatcaaaa ccacaaggag ataccaccc acacccatta ggatgtcgcc | 100920 |
| tatcagacaa aaaagaagat aacaagagtt ggcaagggtg tggagaaatt ggacccctgt | 100980 |
| tgcactgttg gtggaaatgt aaaatggagc aactgctatg gaaaacagta tagaggttcc | 101040 |
| tcaaaaaact aaaaatagaa ttaccatata atccatcaat tctccttctg tgtatatacc | 101100 |
| caaaataatt gaaagcagga tctcaaagag atatttgatc actcatgttc atagcagcat | 101160 |
| tattcactat agtagccaaa ggcagaagca acccagattt ctgtttagatg aggagtggat | 101220 |
| gaacaaaata tggtatgtat atacattgga atattttca gccttaggac attctaacac | 101280 |
| atactacaac atgagtaaat ctcaaggaca ttatgttaag tgaaatgagc cagtcataaa | 101340 |
| acgacaaaata ctgtatgatt ccacttattt aagtacctag agtgttcaga ctcacagaga | 101400 |
| cacagagtag aatggtgctt gccaggggct gggggaaagggtt gttgtttat | 101460 |
| gtttatagag ttttagttt gcaggatgaa aagagttcag gagattgggtt gcacaacatt | 101520 |
| gtgaatgtac ttaacactac tgaattgtac actaaaaat gttgaaatg ttaagcttta | 101580 |
| tgttagatat attttaccat aattttgtga aataatagta tggtagttat gtaaaacgtt | 101640 |
| aggctggaca cggtggctca cacctgtaat ctcagtgcctt tggaaagtca aggcgagaga | 101700 |
| atcacttgag accaggagtt ccataccagc cagggcaaca tagtgagacc ccatgtctac | 101760 |
| aaaaaaaaatt ttaatttagc caggagtggt ggtgtacatc tttttttttt gctacctgag | 101820 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| aggctgaagc aggaggatca cttgtcccc ggagttaaaa gctacattgt gctatgtgca | 101880 |
| ccattgcact ccagcctggg tgaaagagca agaccctgtc caccccccaca aaaagtcaaga | 101940 |
| tgtacactta gcatacaca cagcccttct actcctcggt atttacccaa gagaaaaggg | 102000 |
| agcatatgtt cgtagaaaga tttgtatacg aatgttctta gttgctttgt catagccccca | 102060 |
| aactggaaat aacccaaatg tccataaaca ggtgaatggt tggattgtgg tgtatctata | 102120 |
| aaagggaaata ctactcagta gaaaggaatg aactgcta at gcacacaaca tagatgaatc | 102180 |
| tcaaagtaat tatgctgagt gaaagaagtc agacaaaaaa tgattacacg tttaaaatt | 102240 |
| cagtttacat aaaattctag aaaatgcaaa ctcttctata gtgacaacag atttgttattt | 102300 |
| gcctggcac aggactatgg caggatggaa gattacata ggagcacaag gaaccttca | 102360 |
| gaaagtgatg ggtatgttca ttatcttcaa tgtgatgatg gttgcatggg tatatacgt | 102420 |
| atctcaaaat gtatcaaatt gtgtactcta aatcattgca gtttattgtt tgcagttgt | 102480 |
| accttagataa atctgtttgt ttgttttta atagccttta agaaagctga tagtactgtg | 102540 |
| gaaatattat atgaaataga ctttggaga aagaattatt attaaaattt tttttcaac | 102600 |
| ttttatttta gattcaggag gtacatgcac agcttgtta tctgggtata ttgcatgatg | 102660 |
| ctgagggttg atgtacaaat gatccatca tccaagtact gagcatagta gccaatagtt | 102720 |
| tttcaacctt tgccctcccc gctctagtag cctccggttt ctgttattgc tgtctttatg | 102780 |
| tccatgagta cccaaagttt agctcctact tagaaatgag aacatttgat atttggtttt | 102840 |
| ctcttcctgt gttaatttgc ttaggataat ggcttccagc tgcattccagg ttgctgcaaa | 102900 |
| ggacatgatt tcattcattt ttgtggctgc atagtattcc atgggcata tgccttgct | 102960 |
| attgtgaata gtgctgtgtt aaatatgtgg tttttcgta gaatgattca ttttctttt | 103020 |
| gatgtatata taccgagcaa tgagactgat gggcgaatg gtagttctat tttaagttct | 103080 |
| ttgagaaatt tccaaactgc tttccacagt gcctaaccaa tttacattcc caccaacagt | 103140 |
| gtacaaggct tccctttct ctgcagctt gccagcatct gttgttttt gccagcactt | 103200 |
| tgggagggttg aggccggagg atcacttgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca | 103260 |
| tggtgaaacc tcattctac taaaaataca aaaaaaaaaa tttagccagcc atgggtgtgc | 103320 |
| acacctgtaa tcccagttac ttggagctga ggcaggagaa ttgcttgacc ctgggaggca | 103380 |
| caggttgcaa tgagctgaga tcccaccact gcactccagc ctgggtgaca gagcgagact | 103440 |
| ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa tgtaattcag acgctgggtg tagtggcttg | 103500 |
| cgcctgtaat cccaaacactt tgggaggcca agcagaagg attgcttgag cccaggagtt | 103560 |
| caagaccagc ctggcaatg taaccagacc ctgtctctac aaaaaattag ccaggtgtgc | 103620 |
| tagcatgagt ttgtagcccc agctacttgg gagactgagg cgggataatc caggatttt | 103680 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| aggcttcagt aaggtatgat tggctgctg cactccagcc tgagcaactg agtgagtccc | 103740 |
| tgtctaaaaa aaagactttc tagatcctgg agtatgtgca ataactaaaa agaataagca | 103800 |
| tatatgttcc ttgagatTTT tatttttaat tttttttt gagagtgagt ctggcccaga | 103860 |
| atggagtgca gtggtataat cacagctaac tgccgcctt acttctcagg ctcaggtgat | 103920 |
| cctcccatct caccctccaa gtagctgaga ccacaggcgt gtgccatgcc taattttaa | 103980 |
| atTTTTTGT agaggttaggg cttgtatg ttgcccaggc tggctcaaa ctcttggcgt | 104040 |
| caagcaatcc tccctctgtg gcctccata gtgctggat tataggcatg aaccactgca | 104100 |
| cctggccctg agatataATT gaataattgt aaaaatctgt taattgggt tattggaggg | 104160 |
| atggggatAT tccctggac aagaaaaagg gactgacctt ttactttat acttgatacc | 104220 |
| cttatttcac ataatgcca ggtgtctgtt tttatgatt gttcagggtg attataatt | 104280 |
| tattcatgta ttgttagag tagttgtatc tcatttagct atttcttct ttagggataa | 104340 |
| ttaggtaatg ttgcagtata tatttaagta catatatcct gaaacactgt gggaaacttt | 104400 |
| ttattgggga agataaatac cttgaaataa ttattggtc atagaatata cacactgaaa | 104460 |
| actttgcgt aacttaatat cagaaaagat ttgttctc aacaagtgt aaaaacttcc | 104520 |
| ttttcccaca agatcctggc caacatggaa tggtaacaga tttttaaaag tattaccaat | 104580 |
| ctaataaaat ttaaagtata ttgtactga atcctgtgt tattgtttgt ctgtatgaca | 104640 |
| gttgtttgtt ttatgtaca aaaaattaac caaaaaatat tagactcacc tgattacccc | 104700 |
| aaaagatggc ttgtttctt agcctgttta ggcttataag tcaaaagaaa atttctttaa | 104760 |
| aaaaattttt tttgtatgggtt tattgagata taattcaaaa gccatacaat ttacccattt | 104820 |
| aaagtataaa atgattttt tatattcaca aagttctgtg gccgtgataa ttcatTTTaaa | 104880 |
| aatattttt catccccaaa ataaacactg taccgttag cagtcacttc ccattcctcc | 104940 |
| catccctatg taaccaccca ttgtccct atctctatacg atttgcctat tctctggcat | 105000 |
| ttcatataaa tgaaatcata caatatgtgt ttgtgactga cttctttac ttagcataat | 105060 |
| gttttcaaag tccatccaca ttgtaccctg tgcgttct tcattgccttc ttatggctca | 105120 |
| gtaatattcc attggctgttata accacat tttgtttaca catttatcg ctgtatggaca | 105180 |
| tctgtgttgtt tttactttt tagctttat gagcaatgct gctgtgaaca ttctgtattca | 105240 |
| aggTTTTGAG tggacatatg atttcatttgc tgcctctagt aacctttaa gagactggca | 105300 |
| gaatgtttt caaaatggct acaccattt actttccattt gagcatgagg gttctgtttt | 105360 |
| ttcacatca ctgccaaact tggcttattat ttgtttttt tattatagcc atcctaattgg | 105420 |
| gtatgaaatg gtatctcatt ttgggtttta ttgcatttc cttatgact agtaatgtga | 105480 |
| agcatctttt tggctgttgc ttggctttta tttatcttttggagaaagg atttgctttt | 105540 |
| atatacatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgatgat | 105600 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| tacaaagggtt tttgaacaat gctctaataa tagaaatcg | 105660 |
| acagaaaaga gaaagttagcc aagattattt cctctagaga tggaaaaatg tacaagttct ccaaggatct atgacacaac | 105720 |
| aagagaaaaga agtggagata acaagaataa aactgaatgc tctagagaca caaaaggaa atactgaaga tagtaagct ctcttcagta tcttctttgt ttttaagttt attccttaggt | 105780 |
| aagctatctt cagtgttaagg tagactacgt aagataggt aagctgtctc agtataaggt | 105840 |
| agactagata agctatctc aaaataaggt agactaagtc aaaggattgt aatatcaaga | 105900 |
| aatgtgatag accctggatg tggtcttta catcactaaa tgaaaaccat acttaataag | 106020 |
| ttgtatata tagttaaaatg ataattgcct gtttaggtt tttcaaaatt ggtgacttg | 106080 |
| gttttagcatt tagaaaatat tgttcataag gtttttaac tttttattha gaaaatttaa | 106140 |
| aacacttggc cggtgctggc gtgttgctc atgcctgtaa tcctagcact ttgggaggcc | 106200 |
| aaggcgggcg gatcacctga ggtcaggagt tcgagaccag cctggccaac atgatgaaat | 106260 |
| cctgtttcta ttaaaagtat aaaaattagc caggcattgt ggcgcacacc tgtaatccc | 106320 |
| gctactcggg aggctgaggc gggagaattg ctgaacctg ggaggcagag gttgcagtga | 106380 |
| gccaatatcg tgccactgca ctccaggctg ggcaacagag caagactcca tctcaaaaaa | 106440 |
| aaaaaaaaaa ttaaaatact tgtatgaaa aatataaagg acaatataatt aaacagctgt | 106500 |
| ttagtcacct acaatgaaca aatactaatt tttgttata tttgcttcattt attatacata | 106560 |
| gaagtacaaa tttaggttcc actaccagtc ccattcctct gctggacacc catcgcccc | 106620 |
| tcttgtcccc aaaaagacag tcactatgat aaatgtgagg taccttaat cataaaaaat | 106680 |
| tatTTTatta tatatatgtg tagccataag ccaatgtttt tgTTTTTTt ttaatttgt | 106740 |
| aggtgatacg atactatatg tatgtatgg tcagcatctt gtcctttta ttcaaaaattt | 106800 |
| tgatttcaag gtgtatgtat ttatatgtt acacatacag atctatttca ttcaatgcta | 106860 |
| ttatcaagta ttctagcttc ttaatataacc acagtttattc ttttctcca ttgatgagca | 106920 |
| tttaggttat atttggattt tttgttatg acaaacagtg ctgtaataag aacattcttg | 106980 |
| tgcttgtctc cttgtacaca tataacaagg tgtcacaaac ctgaaagtgg aattcctggg | 107040 |
| acagggagta tcatttgaag agactgtcct ttccccagtg tatgttcttg gcacctttgt | 107100 |
| caaaaatgag ttcaactgttag atgtatggaa ttatTCattt gttctctatt ctgttccatt | 107160 |
| ggtctatatg tctgtttta tgccagtacc atgctgtttt ggttactata gctttgttagt | 107220 |
| ataatttggaa gtgaggtaat gtgattcttc cagtttgtt ctTTTgctt tggctattct | 107280 |
| gggccttgg tagttccata taaatttttag gattattttt ctatttctgt gaagaatgtc | 107340 |
| tttgggtttt tcataaggat tacattgaat ctgttagatta ctTGGGTTAG tatggacact | 107400 |
| ttagcaatat tgattttcc agtccatgaa catggccggg ctTCCATTt tttcatgtgt | 107460 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tctctccagt ttcttcatc agtgtttat agtttcatt gtagaaatct ttcacttctt | 107520 |
| tgttttaag ttatccata ggtatttat ttgtagctat tgtaatggaa gttactttct | 107580 |
| tgatTTTGT ttccgattgt ttgcgttgg catgtagaaa tgctgctgac tttgtatgt | 107640 |
| taatTTGta tcctgcaact ttactgaatt tgtcagttat aattgtttt ttggggagt | 107700 |
| cTTtaggtt ttccaaatat aagatcatat tatccacaaa caaggataat ttgacttatt | 107760 |
| cTTccaatt tgataccct tttttttc tcttatccaa ttgctctagc taggacttcc | 107820 |
| aatagtgtgt cgaataacag tggtaaaagt gggcatcctt gtcttggcc aggtcttga | 107880 |
| agaatacttt caggTTTT tcattaatta tgattctagc tgtgggtctg ttgtctgatg | 107940 |
| aaaagtctga aacggtacct aaaactacta aattaatttt aacatcttg agttgtttt | 108000 |
| agttctgtga gaagagcata tctatTTGG ttactcagt gagtagagta gtgtctaata | 108060 |
| ctgagtaat gtactgtaag tattttgaa agaatgagtc tttgggtta cataccctgg | 108120 |
| ggTTTgaaa caaatatctg ttgattggca ttaatcctga tggtatccaa ggtacaggaa | 108180 |
| tggcaaaggg aaaagatagg gcaatactga ctgatgcttc aaaatcatgc cctagttatg | 108240 |
| ctataatcaa gcaggaaatg tttatggaat ggaaagatta aggaaaaggt atgttcttat | 108300 |
| tttagcaata aaacgaatac cagaagctt aacattcacc agtacaata aatagttca | 108360 |
| atgaaatagg tcgaaagtaa agggacatca cttagtaaa tgctagac tccctctct | 108420 |
| tttattttta gcaacagcaa agcagaaact aagatctaca agtcatcaaa gagggtgatc | 108480 |
| cattcagttt ctgtgttagac aggaataata ataatacctt ttacatattt gtacagttt | 108540 |
| taaaaaacact ttcaacttact catttaatct tcatacaac ttgatgaggt agaatactat | 108600 |
| aggaagcagt attagctcag gttggtaacgt aaattactgt gttaaattt caataaaaca | 108660 |
| gctatggaat ccaagacatt cttggcgccct aataaaactgt attcttgcc aacagtgaaa | 108720 |
| gtgcttctct gttgcttgggt aagTTTTTC cccttagaat actaataaag taattgatta | 108780 |
| actttcattt ttatTTGat ttgattggaa cagcaattta gcagtaaaaa atgtcacctt | 108840 |
| tataaatcct gtggTTCTG gttcttggcc agttaaattt aacctgacca ggaggcacgc | 108900 |
| ttaattctaa aattgctttt accttctgaa gttttgtgg tataagacatc ctccttttc | 108960 |
| tactttaatg aaagcatgtt ataagcagat cataacaatt ttttttctt taaaacaata | 109020 |
| ttgtaattag gccagttgca gtggctcaca cctgtaatcc cagcacttgc ggaggctgag | 109080 |
| gcaggcgggt cacttgaggt aaggagttcg agaccagcct gaggaacata ctaaaacccc | 109140 |
| gtctttacta acaatacaaa aaaattagcc gggcttgctg gcacatgcct gtaatcccag | 109200 |
| ctgctctgga agctgaggca tgagaatccc ttgaacctgt gaagtggagt ttgcagtat | 109260 |
| tcttaggtcgc accattgcac aagcctgggt ggcagagcaa gaccctgtct caaaaaaaaaa | 109320 |
| aaaaaaaaaaa aatggctcac acctgtatc ctgcacttt gggaggctga ggcggggcga | 109380 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tcatgaggc aggagatcg aaccatctt gctaacaagg agaaaccccg tctctactaa | 109440 |
| aaataaaaaa aaaaacaaaa tttagccaggc gtgggtggcag acacacctgt tagtccagctac | 109500 |
| tcaggaggct gaggcaggag aatggcgtga gcccccggagg tggagcttgc agtgagctga | 109560 |
| gatcacgcca ctgcactgca gcctggcga cagagcgaga ctctgtctca aaaaaaaaaa | 109620 |
| aaaaatgtaa ttgatgtaat agtccaaaaa aagaacttgg cattaagtta aattataaaa | 109680 |
| tcagaaagct atgtatattt aatttttattt caaaatctgt atttggcat gtatattctg | 109740 |
| tgccagtttta tttaagatgt tactgtatca tgaagcttac ttaaggcata taatcgctg | 109800 |
| cactgtaaaa caaactacca aattaatgtt ctatctaaa gaattaaaca tataacaatt | 109860 |
| ttgatgacca cctaaattttt agaacaactg tttttttaaa aaactttta ctatggaaac | 109920 |
| ttttatatat ataatatata taaatttat atgttatata taatatatat atgttatata | 109980 |
| taatatatat gtttatata atatatatgt tatatattgt atataaatta ttttatataat | 110040 |
| aaatttatata cattatataat aaagtataaa ttatatgaat ttttatata tatattttt | 110100 |
| gagatggagt ctcactctgt cacccaggct ggagtgcagt ggcacagtct tggctacta | 110160 |
| caaccccccgc ctccctaagtt caagtgattc tcctgcctca gcctccctag tagccaggat | 110220 |
| gacaggagcc tgccaccatg cctggctaat ttttgtttt ttaatagaga tggggtttca | 110280 |
| ccatgttggc caggctggc ttgaactcca gacctcaggt gatctgcctg ccttggcctc | 110340 |
| ccaaaatgct gggattacag gcatgagccca ccatgtctgg ccaactatgg aaaattttaa | 110400 |
| acatacataa aagtagagta gtatatgaat cattgtgagc tcattaacaa aagataattt | 110460 |
| cagttcactt taaaaattga cgtgtgaaag ttggactca tacattttgt ttttgtctaa | 110520 |
| agtttccttgc gcaaataattt acatggttcc attgactctg gctcctttt aagataggat | 110580 |
| gttttttat ttttttaaga gaaaaattat tgctctgaca agctaataa agatatttaa | 110640 |
| ttttggaatt tggagggaaag gcataaacct agtttattac aaaaataacct ctttttagtt | 110700 |
| ttccttagcct taaagtagga gacaacctcc ctcccttac acaggtataa ctttcatatg | 110760 |
| gtatattgcattt aaagaaatct tgtttcacc ctggcctaaa tatacatcca attttctctg | 110820 |
| caccttttag gtaactcttt tttaaggagg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtatgt | 110880 |
| atgcgtccgc atgcattgtgc atgtgtgtac acgcatgtat ggattttcat ggtttttaaa | 110940 |
| atataagacat aagtacaaat acatttattt ccccaactt catacataaag atacataata | 111000 |
| ctgtatataat cattctgtat tttgtttta acgtttatgt aggccattct ggaaattttt | 111060 |
| tttcatacat aatttttat atatatacaa ctacagttcc attgtataga tgtactata | 111120 |
| tgtatttaac cagtgtatgtg tgtatggtca tttaggttct ttctagactt ttgatataca | 111180 |
| gtcagtactg tagtgaataa ttttgacat acattattct tatgtattgc aggcatatct | 111240 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| gtgagataga ttcccagaag tatgcttgac taggtcaaag agaaatttgc atttgtact | 111300 |
| ttgatagata caaatttcgc ttcattggatc ttgcttaatt atgagatgtc tgtttatagc | 111360 |
| ttcataccag tagaatatgt tatcaatttt ttttggatt tttgccaatc tgataaatga | 111420 |
| aaaataactt cactagttt ggtttgcctt cctctgagt agactgaaca tgtttcata | 111480 |
| tgtgtgaagg ccatttctac ttctgtttct gggacctgtc tctcatatat tttcccttt | 111540 |
| ttctctggg ttattggtct tcattctaat ttttcaggag ctctttgtgt atcaggaagc | 111600 |
| taacacatct gctaaatgag ttgcaaataat attttcacc atttgtactg tcttttact | 111660 |
| tcactttaa tgggttggtt ttgccatcca aaagttttt ttagctta tgggtgaa | 111720 |
| tataatattt tttccctta tgactttagt atttgcattc agagttataa aagcctttt | 111780 |
| catttgaaga ttgaagggtg ccatgcttc ttctagttct tttatggttt gttcactct | 111840 |
| ccttcccttt ctcccttcca gcatttaat atttgatcca tttgtagttt attctggtat | 111900 |
| acaatatgaa gtatggatga acctttttt cttagattgt tccagttgtc ccagcatcag | 111960 |
| ttataaaaa gttcatctt accccatttc agatgtgcc tttatcttac tcgcactttc | 112020 |
| tttatgtgtt agggcttatt ttggctttc tgggttgcattt cattgatttc ttcatctgtt | 112080 |
| gtacaggtac tatcatgaaa gaacaaatag tataaaaatt cagcctacaa aagtggaaatt | 112140 |
| aagaaggact gatacatggc ttgcctggt aatagagcag aaaaccaaatt tttgcctgt | 112200 |
| tgtatgaaata tatatgcaac ttaggatcag catatgtaga gaagcatgag ggagcatagc | 112260 |
| catatttgaa gtgcattact ggagtgccta agggaaatta ccaaagaggc tgaaggatag | 112320 |
| atagctccaa gtcattggtg gcctttatg acacattatg gaattggaaat tttatcttac | 112380 |
| aaataatggg aaaattttaa gcaaactagt gaaatttaag attatataatt agaatgggtt | 112440 |
| aaatgctgag ttcaatgttac tcagcgtggg cttagattc cacaaaccct atgaaatttt | 112500 |
| gtttcagaga gcacatttga ggcttcatt agattctcag aagtcttct ctctctcccc | 112560 |
| ctccccccct cacacacaca cacacacaca cacaggtgtg catgcacatg | 112620 |
| catgccaaa agttttagat acctttaa aagtaaaaaa ttaaaaaacaa agataaaaaaa | 112680 |
| gaaaaaaaaa atgccttctt tagaaagatt tctatggtaa cataggatag gatacattgg | 112740 |
| atgtggttt aaactaaaga tcggtcacca gtcaggaaat tttggcatta gtataggcgg | 112800 |
| aagacgaatg gcacaggaa aagttagctt tcacttaagt ttatttttc tggaaaggta | 112860 |
| caaccagttc tcattgttcg tagtagttat ggtctataaa ttcaactacaa acaatttagt | 112920 |
| aacactgaac ctgcctccta gggaaagtac aaggattatt attatttaaa tgagccaaaa | 112980 |
| aacccctctg tatattggcc tctaggttgc ttcttcatt acaacagggtt gagacctatt | 113040 |
| ggcttaaaag tggcttgca ccaaactaaa tttttgtac atctaattgt tttaaatata | 113100 |
| atcctgataa gcagattttt agccactgag agcctgccta ctggcagtc cccacaaaaac | 113160 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| tgctttgtac tcaacatcta tttaggtataa ataagatcaa atcccaaggc tataaaagatt | 113220 |
| ccaagctgct gttgccctt ggagctctt gatacataga ctcccgtcg ggttgtctaa | 113280 |
| cattgtcagc tagacatata agctccctct cctactcccc tctccctga gagtccccta | 113340 |
| gccctccctct tctgggtgat agccactcca cctcagcttc tggccagtcc tgtttggta | 113400 |
| gtggccactc tgcccttagcc tctggacagt atgcttaag gacatccctct gcctgcagat | 113460 |
| ctgtcaatgt caccaataa agctatgcat gctactgcca cctcgtggc atatctttt | 113520 |
| ccttgatcag accccagatc cttcacattt aaaatacagt tagttccta ccagcctcta | 113580 |
| gtcacattt catcagtcag tcgatacgt aacctgtttt gtgtgtgtt ctgtttaaag | 113640 |
| acatattgtt gattcattaa cattgaactc acggctgaca ttactataac tcatgcctga | 113700 |
| aggaagctgg cctaacacat gtacttactc tgccaggac attatagcct tcttatgctt | 113760 |
| accagcccta aacagcacgt gagcactatg cttaggatt attttaaaca gaagaatcat | 113820 |
| caacaagaag cacaaaagtg agaaaaaaagt ggcaccaaatt aggctctgcc caggatactt | 113880 |
| gtttatagta tgaaaattga aacaagaagg caagagaaag cttcaactgtt caacctcagt | 113940 |
| tggagaggtg catgcattag gcgactcaaa tatctcattt ctctgcgcatt gtctatgaaa | 114000 |
| gcactaagag tattgacttt agagttacaa ataaattttt gcaagtagag agatttcaag | 114060 |
| tatggactcc acaagtaatg aggtcaact gtaccatcca gtctctttaa tacttccagt | 114120 |
| gatgagccca gtctctcatg acaaactttt accttgctgg gtaggtaaaa gttcagggtt | 114180 |
| tttcttgtt tgtttgtac agtatctgc tctgtcaccc aggctggaat gcagtggtag | 114240 |
| gattttggct tgccgcaacc tctgcctct gggttcaagt gattatcgat cctcagccac | 114300 |
| ctgagtagct gggattatacg ggcggcccg ctctgcccgg ctacttttg tgtttttag | 114360 |
| tagagatggg gtttcaccat gttggctaag ctggtctcgat actcctgacc tcaaattgatc | 114420 |
| cacccacccctt ggccctccaa agtgtggta ttacaggtgt tagccactgc acccaacctg | 114480 |
| gatagttttta atggttatat tgcactaccc tctgcgtcct gttattctg gtcataagatc | 114540 |
| ctaatttaggc tttctggact ctttccccct tcaatatattt atttgaattt cagttgtctt | 114600 |
| tatttacccctt tttcccttc tagcataaat attcccaattt tctttggaaa | 114660 |
| cttttggttt gctaaagcacc tcaattttaa tgaatggAAC ttattgttac aaactaacat | 114720 |
| ttccccctct tcttacacccctt cccaaataaaa actgtgtcctt ctgtattcac actgcctcac | 114780 |
| tgttagtctac accttcagttt ccaagtaactt cagatttgcc tggggggat gaggcaaggg | 114840 |
| aaaggctaaa gatagataac tttaaatata cagagagattt actttttttt tccctttccc | 114900 |
| tttccctccct tctctgtctc tctctttccaa tgcatactttt gctgcttcgtt atgttagctt | 114960 |
| cattctataa cagattttctt cagttgtggg gagaatatgg ccattgaggg ctccagattt | 115020 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| gtatcttctg caaatctaca gaactacagt agaaacaagg actttctct gtcagtgtcc | 115080 |
| atgtgtcaat ttagggaaga actcaggtac tggttgggtc atatatata tagtgcacca | 115140 |
| gttgctcttg ccgggggtat gggaaactga tttagccagct tctgtcatct gtatgtacat | 115200 |
| aaaagttagtg acccttgata gctttctag taccatgtgg atttctagag aagggaatat | 115260 |
| tcccagagga aacaggggca ccaaacaaca aatatacgat atacatgtta agacaggttt | 115320 |
| ttttcttccc gctatgttta gggccagtaa gaggtctctt aaggacagtc agtgtgattt | 115380 |
| aagggttata cagtttcag ctgttgaacag tattggatca aaattgattt tgcttttaat | 115440 |
| attgacatct attattgctc agtgtatggat atactgcgtt ggtgggtata ttgttagcaga | 115500 |
| tactgttact tcttctttt atatgtttaa agtatttcat aattttataa aaatagaaaa | 115560 |
| ttaactttgc ttgtttaa gttggtaat aataacaaat atttgggtta taatttccct | 115620 |
| tttagtattaa gttagctgta gaaatgggtg tgtatctgac ctgttacccc atttgacttt | 115680 |
| ttaaagatga attactaaat ttttttaatg atatgaaaaa atgtatattt cttcccttac | 115740 |
| ctcttatcaa tatattttagt ataccatagg tacctgcaag gtgtggagtt acagtccgag | 115800 |
| acagtctaaa gaaagcactg atgtatggag gtctaatccc agagtgtgt gctgtttaca | 115860 |
| gaattcagga tgggtatggt ttgtatgtga cgtgaaattt tgttaaaaaa gaaaatcaca | 115920 |
| cattaaacctt tgaagttttc ttaggatctt tacccaaacc tagggattt aaagtgtact | 115980 |
| tttaggaaaaa gtattaaaat aatactaagt tagcctgaaag aaatactgta gcccataatg | 116040 |
| ggagttaaat aattgtatata gactgttaggg ttgttactt tgatcaaattt attttattt | 116100 |
| gaatttgaga ttcttacaat tttgaacca ttcaaggtgt gatttattt gataatagac | 116160 |
| tcttaccccc ctccccattt taatacaaacc tcatagtttc acaaaaggta tatcaaattt | 116220 |
| aacattttat attgacctac tttctttca gaaagtgtct aacattgttc caagaccctc | 116280 |
| acattttgaa tccttttaa aaaaaaaaaa attattttgg gggcatgttg tccctgtccc | 116340 |
| ttgagttactc ttttccttg aatggataga taagtccgta cctgtgattt tttttttttt | 116400 |
| ttttttttt ttggacccc aggaacaatc cattttctgc tggttaggt ctttctgg | 116460 |
| gctgacttga agaaaagagt acatctttt accctgtgt ttgtccaaga gtgatacatt | 116520 |
| tatttgggtt aaactaaaaa ttaatttattt gccatttaaa tttctaacga tggaaatatta | 116580 |
| gggagccaaa cctccctcac tgttacttagc ccctcgataa ccaattttca tatcttcagc | 116640 |
| atgaggtata tgaatatttt taggtgtat aaccaagaaa ggcttgcgtc tacattttc | 116700 |
| agagagaaga aaccaattgg ttgggacact gatatttcct ggcttactgg agaagaattt | 116760 |
| catgtgaaag tggggagaa tggtccactt acaacacaca actttgtatg tatctttaca | 116820 |
| ttttttttt aaatgtcaaa aatgtttaga tttaatgaa tgaattttta tttagggat | 116880 |
| gtgaaatatg gatgagtaat ttggaaactg acattttacc tgagttgaaa tcagttgttt | 116940 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| tctttaaaaa cttgtattta aacaagagtt taattttaat ct当地tactt tcttttaat | 117000 |
| ttaaaaagt aaaatgtatg cattgtaaa agataattt gaatagtgcga gaagtatgtc | 117060 |
| aagtaaaaaa agtggaaata cc当地ctaga gccaacatt tgtagatt aacagattat | 117120 |
| tgttctgtct tccaaacttt tttctgtgtc cacaaacgtg tgcttgacc tgtagccta | 117180 |
| aagtttttc cttctttt ttctctttt cttcattac tttctttct tttcccttc | 117240 |
| ttaaatcaaa gtagagccat gctatgtat attcttgcc ttatttttt ttaattcaac | 117300 |
| aggatgtcac ggacatctt tcatgtcagt atacctggct ttattttagt atgactatgt | 117360 |
| aataattcgta aagaatagga attcattata tt当地accatt tctctattga tagacattta | 117420 |
| agttttgtta ttataaaaaa tctgttacat acaggctaa acaaggctt tctgcataata | 117480 |
| tcttgacaca cttgtacaca cc当地tgtgtt tctgaaggat aggtaatgg aaatagaatg | 117540 |
| gctggatatt aaactctcca tgaggcttt ttcttgc当地 ggttttgc当地 tttgctagaa | 117600 |
| cctagcataa gc当地agggt caccagcata aggccc当地 tggaccc ttccacctt | 117660 |
| gagatgagga tctacataga acttgagaac tt当地ccctta aatggcagg cagaagccaa | 117720 |
| aagttgtctc tgaatcagga atacatttct tactttctc tatgtatgga attttggcca | 117780 |
| gagtttttc taggtggata attactgcta cc当地taggc gtcaagtgtt ttccatgtg | 117840 |
| tcttggtgat taatccagct gggctcttaa agcagatgtat tgattagatt atttctttt | 117900 |
| gggttatgc tt当地aggct ccattagtag tgaataatga aatcatgtt gtgttctgt | 117960 |
| aaggcattt tt当地gagaag tgtaagatac acctaatgtc aatcaaattt tactgtgcag | 118020 |
| caaataattt tt当地acatgt tgaattttaa gtggataaat ct当地acattt tt当地taagt | 118080 |
| tcttaagaat acaaatacag tt当地gatac atttcatgt gattactact ct当地tctta | 118140 |
| ataattctc tt当地tagaa attgaatatg aggagataaa agaaagacct aagttgctaa | 118200 |
| gtgtgagaaa atagtattaa aatgtgcct caggaaggc当地 ct当地ccacag aaggattgt | 118260 |
| aaagcaaact gc当地attgtat tccagagtat gggaaattgtc accactcagt tggatacctg | 118320 |
| ccagtaaatt tt当地ttaga actttccatt tgccataacc atatctacc tagggatatg | 118380 |
| acaaatgaat aagacagtgt cactgccata gagtagagag aagatttaat aaatttcat | 118440 |
| aaacattcat aattactata tatgtataaa gttctataga tgc当地agaga tt当地taacct | 118500 |
| ggctttttaga gagtttagaa ggtttctcag agacagaaat atctaaagctt aggccctgatg | 118560 |
| gatgaggaag taagtatcaa gt当地agatc当地 cc当地aaacag agggaaagagc aagaaagcat | 118620 |
| gttaccttc aaagtttga aagaaggta gaatggatga tacaaggatg aagagtaggt | 118680 |
| tgttaacagt attgtggta gaataagagt tgtaggtata ataagcagag tccagctcat | 118740 |
| gaaaatcctt gt当地gccata tt当地agattt ggatttct gt当地ataat tagaaatgt | 118800 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| atagttgtaa gcttggggag aaatgtgatt agatttgtt gttagaatga ttgctctgag | 118860 |
| tgccatatag aggcaagatc aaaaacctat gttctgctta gaaaggaaaa gtgttcttgg | 118920 |
| ctgtcttggg ttttgcctgg ctattcaagg agggctgctt atgcctcatg gtttcattt | 118980 |
| ataaaagcaa tcccttcagt atttctctat atccccaaagag tccttggaa ctgggaagtg | 119040 |
| ggaaaacaag atttgcactt ttttatccaa acacccctcc ttttctgca gacactcagt | 119100 |
| gtcttccttc acacagcccc acacccctaca aattaatgca tgcaaattac cttgactgt | 119160 |
| cctctcacta atttgcata catatttatg tatactcaga tactagatta agtgcataact | 119220 |
| gtgaccaaaa agaaagatat atcttcctgt gctcatctt attgacaaag gtatacttac | 119280 |
| agatacaggc atatattgct taaaatttat gatcaaatgc atatccacat gtttcttc | 119340 |
| cttcagctgt tttggcacc tacctacttg gtttggtaa taatggccac ataaaaaatt | 119400 |
| ttaaagattt taaaatttct tgcataatccaa gagacaaatg gaaaaagaac acaattagaa | 119460 |
| atagacattt acctgtttta tatcccttag aaaaatgtac ataggaaaaa aggtgaagaa | 119520 |
| aataagagtc acttttaaaa ctaaatgtcc taaaaaagcc agaatgtatt atatatcagg | 119580 |
| atgtatattt cttgaaatat tttcaataac tttctattct taatggaca gaatgtgtaa | 119640 |
| ataaatgtgt attgaaaaatg gactttggc tggcacagt ggctcatgcc tctaattccct | 119700 |
| tgagaggccg aggcaggcag atcaacttgc cccaagagtt caagaccgc ctggtaaca | 119760 |
| tgacaaaacc tcatactctcc aaaaaaatac aaaaatgttggc tggcatggt ggtgtgcacc | 119820 |
| aatagccttg gctattcagc ctgaggtggg aggataactt gaggcctggg ggcagacttt | 119880 |
| gcagtgagtc atgattgtgc caccataactc cagcctggc aacagagcaa gaccctatca | 119940 |
| aaaaaaaaaaag aaaagaaaaa gaaaatgttggc tttttgtatgt tgaaatctat ttaatgttac | 120000 |
| ataaaaaaaat ttacatgttag cagaatagat taggaagttc taattcatgt tgtatatagt | 120060 |
| cagggtaagt agtgcgttat gaatacagtt atatatggag tcataatgtaa aatatcatt | 120120 |
| atttgcgtt aaaaactctga aaaaactggc acagtggctc acgcctgtaa tcccagcact | 120180 |
| ttgggaggct aaggtggcga gctcacgagg tcaggagttc aagaccagcc tggccagcct | 120240 |
| ggtaaaaatcc tgtctcattt gaaaatcttgc tgagttgtaa ctggttttat acaaaaatatt | 120300 |
| gaagagtgga aattgtataa ttacaatcat gtaattaaaa gtattaacca ccccccccaa | 120360 |
| aaaaaaaaacc tgtctctact aaaaatacaa aaattagccaa ggtgtgtatgg tgtgcgccta | 120420 |
| tagtccttagc tgctcgaggag gctgaggcag gaaaatcgct tgaatccagg aggtggaggt | 120480 |
| tgttagtgagc cgagatcggt ccactgcact ccggcctggg tgacagtgcgactctc | 120540 |
| aaaaaaaaaaa tctctgaaaaa actgaaatga attaagaata tagaggccga gtgtgggtggc | 120600 |
| tcatgtctgt aacactctgg gaagacgagg caggcggatc acttgaggcgc aggagttga | 120660 |
| gaccagcctg gccaacatgg tgaaactccaa tctccaccaa aaaatacaaa cgtagctag | 120720 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| gcatgggt gcatgcctgt agtccccagc tacttggag gctgaggcag gagaatcact | 120780 |
| tgaaaccagg aggcaagaggt tgcaagtggc cgagatcctg ccactgtact ccaacctgg | 120840 |
| cgacagagcg agactccatc tcaagaatac agagcaaaga acaaataatg aaatagaagt | 120900 |
| cacccatgct ctgccactc tgaagtagcc actcacattt tgatatttat tcttatattt | 120960 |
| tcttattatt atatacacta aataaatata tttaagcaa tttctggctt tagtggata | 121020 |
| gattcttcct agtgcagttc tgttacgtga ctcatgttct acatcatgg cctttgacat | 121080 |
| ggaattctta acatgttgcc ttctaagttt cacctagaga agtgttcaca aataagttt | 121140 |
| tgtggccaa acattctaatt ctctaaagaa attgatcatt tgtagaaaa aatagatctt | 121200 |
| attgtctttt aggtgatttt tctgtttctt atttttttta gtaagattag gaagagctgt | 121260 |
| ttcaattttc atatgattac ttactagttt tataaataat tgtttttaca tttttatcca | 121320 |
| aagttaacca ttatgtttt ggaccataga tcaggggttc tgattctgtc agctatttt | 121380 |
| ttttgtttt tgtttttagct attatgtaga ttgtatttat agtctcttc cctcccaccc | 121440 |
| ccaattccac tctggaggaa ttcaactgtta attttaatg gtttctgttt taagctctt | 121500 |
| tggtgattat tttcatctta ctaaatacag ttacacattt cctgatgact gggatatgtt | 121560 |
| ctgagaaatg catcaatggt gattttgtta tggcttaca caagcctaca tggatatagcc | 121620 |
| taactataca actaggctat atggtagagc ctattgttc taagctaata acctgcacgg | 121680 |
| aatgttactg aactgaatgc tggtaggttac cttAACACAG tggcaagttt gtgtatctaa | 121740 |
| acgtagaaaa ggtacagtaa aaatacagta taaaagatca aaaatggtct acctgtgtag | 121800 |
| gatacctaattt atgaacagag cttttaggac tgaaattgc tctggtgagt gagtggtgag | 121860 |
| tgaatgtgaa ggctgttggac attactattt gtactgttag acttttatga taaacattgt | 121920 |
| acacttaggc tacagtacag ttttaaaatt tttttttta aaaagtttat aaagtaaaaa | 121980 |
| atttacatta aactaagggtt taatttttt taactttttt actcttggaa taacagttt | 122040 |
| aaaagtttaa aaacattata tagctataca aaaatatttt atgtgcttat tctataaact | 122100 |
| tctatTTAA aaatTTAA ttttctttt ttactttta aactttctg taaaaatga | 122160 |
| agacacaagc tgcacacggg ggctcatgtt tggatccc gcacttgagg aggcttaggc | 122220 |
| agacgcacca cctgggggtca ggagttcaag accagcctgg tcaacatggt gaaacccttc | 122280 |
| ctctaataaa aaataggaaa attagccagg ccttagtggca tggccctgtg gtcccgctg | 122340 |
| ctcgggaggc tgaagcagga gaatcacttg aaccaggagg tggagggtgc agtgagccga | 122400 |
| gatcgtgccca cagcactcca gcctggcga cagagccaga ctctgtctca aaaaaaaaaaa | 122460 |
| aaaaaaaaaa aagacacaaa catacacatt agccttaggt tacacaaggt caggatctt | 122520 |
| aaggatcac taggcaatag gaattattca actcctttat aatcttatgg gaccactgtg | 122580 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| gtatgaagtc catgattaac tgaagtgtca ttatgtgaca catgactgca attatcttt | 122640 |
| agccacaatt tcctgcttta ttaactttag atatcatata ctgattactg attgtataag | 122700 |
| gaatttagctc atttatagtt cttcctctcc ctcctctccc ccaatatttt tattagtagt | 122760 |
| ttttgggttc ttctattggg tgcccttgta actttaatat atgcctttct tttccgtca | 122820 |
| acaccaggctg gcatttctta acctcccttc tttgtatgt aattaaagta taggcttctt | 122880 |
| ccttcacccct ctgtttcctc ctcctttca tgtctacttt tactttatg ttgtcaagct | 122940 |
| tgaaatcagt tgccagcatt ttactcattt ctcattttt aacttctggg ttttaagtt | 123000 |
| agatagtggg gtgggaaata aatatgtgt atcctat tatcttgaac ccccggtttt | 123060 |
| cattttataa tagtacttta gtatgtgagt ttcatgat aatataatca caactttgtt | 123120 |
| attttaaaca agagagtaga tacgtcagtt tctagaaagt tttcttgta gttttgaaa | 123180 |
| tctctgtat ttttacttt gcaggtacga aaaacgtttt tcaccttagc atttgtgac | 123240 |
| ttttgtcgaa agctgctttt ccagggtttc cgctgtcaaa catgtggta taaatttcac | 123300 |
| cagcgttgta gtacagaagt tccactgatg tgtgttaatt atgaccaact ttagtaagta | 123360 |
| atccaaaaat atctctttt tacctaccat ttacactta aattttctta atgtgaagct | 123420 |
| acgatgtcta aaagtctgtg agggttttc ttccatacga ttgttataga gaattttttt | 123480 |
| taagtgttagt tagagaataa tatgtggaa ggacagtatt tctctccaa attgtaatgc | 123540 |
| tggttcagct atacagttaa tttatatttt atattatcg ttaattaatc aagaccctta | 123600 |
| accatagaa accattttt gatagttct aggaggagag ggagagttgt ttcaattaaa | 123660 |
| ttaaggcatta tgattttgt a ccacagatca ggtagtcga ttctgttagc tattttgtaa | 123720 |
| attacgttta tattcttcct ctctctcattt catccccatt cagctccctt cccccaattt | 123780 |
| atttgagtaa gatgtaaaat tttgtatcc agtatataatc tctttctaaa atttctttt | 123840 |
| gctgtatgcc agttttctta atagattaga ctgagtcattat tattttttt tttgtcattt | 123900 |
| gtgctgctgc tgtaaagtc ttactttct tgatcacctg agcaaataaa acttaactct | 123960 |
| gtacttttaag taaattataa tgcacactaa ttacagtagt atactttta ttctcattct | 124020 |
| ttaaccataa agcatgattt tcacacttgc gtatgtgaa atttgctgaa ctgaatgatt | 124080 |
| agtttaagt tataagcatg ccttggaaag tgcaatacaa tttttttaa aataagcatt | 124140 |
| tagacaaaaa tacaactaat tgaattttaa cagttggttc tgagaatgga atttgatctc | 124200 |
| agttttttt gtaactatg tattttggta tatgaagctt ctgggtttt cacaagtttag | 124260 |
| gtttgtttt tttgcctca cagttgctg ttgtctcca agttcttgc acaccaccca | 124320 |
| ataccacagg aagaggcgtc cttagcagag actgcccata catctggatc atccccttcc | 124380 |
| gcaccacgctt cggactctat tgggtatggt ttgacttgc ctcttggcg acatgctact | 124440 |
| tgaaccogtt tctttggat ctccctggta attagaaacc tttccaatgt ttaaattgtt | 124500 |

| | |
|---|--------|
| aaattaagga cttttcccc aaataactta tcataccact cagatattta catgcatttg | 124560 |
| atacaaataa atgggattaa agctgacata gactattca gaatcagtcc tgaaaaaatac | 124620 |
| aatattgggt atgatttgc ttctgctctt cagtgacatg cttcttgaac tgcttcctt | 124680 |
| tggatctcct ggttaattag aaacattcc aacattaaa tgcttaaatt aaggatctt | 124740 |
| tccccaaata acttatttta tcacaccagt cagatattta cttgcatttg gtacaaataa | 124800 |
| gtgggattaa agctgacata gactattca gaaccagtcc tgaaaaaatac atgcaacaga | 124860 |
| tcattttgag tctacacccctt gagttcatct tttatttagt atagaagtat atgacttcca | 124920 |
| cttatgaaga agcattgata tgtgagacaa tggcaaacaa tgtaaaaata gtatataatt | 124980 |
| ataatctaca atttatgtatg gagtatattg aagtatgtga tgaggacata aatgtattca | 125040 |
| tgtttacaga aggaagaata gtgagaaaaa agagagtgc cagaaaaact taatgaagaa | 125100 |
| ggtgttattt gaactagact ttaaagaatt actacaatct gaacgggcct agggataga | 125160 |
| agcatggtga aaggggaaatg gagaaacaac agatataaag ggaataaaca gatataaagg | 125220 |
| gaatgaagat gttaggttta gaagcttagt aagaaaggtt tatctaactt aagaactacc | 125280 |
| atgtgtaaaa ccagattatg gagagtcttgc gaattgaggc cagaatttag acttaaagg | 125340 |
| ctttaagcag attactaact tgatgaaaat ggctttaaag aaaaatcaa ttagcagtga | 125400 |
| aatacagatg gattgacaga aaatttaggg tgaagaaggc caacctagga tttgttggt | 125460 |
| agtaaaaact gagagaggca gtgaagacaa gttcaagtgc tagaagtatg gaaaaggat | 125520 |
| agatattcat aaagcgtaaa agaaaaaaat gaacagtatt attaatcagt tgaggataaa | 125580 |
| gctgagaagt gactttaaaa ataatgcaaa ggcagccggg tgcggtggtt cacgcatgta | 125640 |
| atcccagcac tttgggaggc tgaggcgggc agatcacgag gtcaggagtt cgagaccagc | 125700 |
| ctggccaaca tggtaaaacc ctgtctctac taaagataca aaaaaaaaaa aattagctgg | 125760 |
| gcatgatggc acacacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaattcactt | 125820 |
| gaacctggga ggtggagggt gcagttagt gagatgcac cattgcactc cagcctgggt | 125880 |
| gacaggtgag attctgtctc aaaaaataa aaataatgca aaggcgtcat ttaagcttca | 125940 |
| tagtagaaaa taaaaaggaa gacacaataa agatgagttt agtgggtatc agtttacttt | 126000 |
| ggaacatttc tcgaactcctt ggcctcaggt gatcttcctt cctcagcctc ccaaactgct | 126060 |
| agaattacag gcgtgagaca ctgcaccaa ttagcttgg aacatttctg acacaggtct | 126120 |
| gtgtactctt tcacattgaa tttggggcag cgttatttag gctgcgtctg gaagcacatg | 126180 |
| ctttaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaggccg ggcgcggtgg ctcactcctg taatcccagc | 126240 |
| actttgggag gccgaggcag gcggatcagc aggtcgggag atcatgacca tccctggctaa | 126300 |
| cacagtaaaa ccccgctctt actaaaaata caaaaacaaa attagccggg cgtggtgccg | 126360 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------|--------|
| gggcctgta | gtcccagcta | ctcaggagtc | aggaggatgg | cgtgaaccca | ggaggtggag | 126420 |
| ctttagcgg | gccgagatca | cgtcaactgca | tccagcctg | ggtgacagag | caagactccg | 126480 |
| tctaaaaaa | aagaaaaaaaaa | aagtccccat | acagcattct | gtcctagaat | attcctgaga | 126540 |
| tgttaagatt | agaaaatattt | attgtcagtt | ttaaccctac | ttcctccac | tctcacagt | 126600 |
| gtaatgccat | ttcttcagat | ttctacctag | agaaatcttt | tcaaaatcag | ttgacatttt | 126660 |
| cagtacaact | ttgttaatttt | tacaaagcca | acctttctgg | tgatctcatg | ggttagaaaa | 126720 |
| ttttgcaaaa | gaattttgtc | ttaagcagtg | agtatactta | cctatttgg | acactggaaa | 126780 |
| atgcagccgt | tgtgttctct | tgtcaggttg | tagcagttat | ctcttctagt | ggagtcattt | 126840 |
| tattcccggt | ggctctatca | ctacttgtgt | gcagctgtgt | tttttttaga | tggtcaaatc | 126900 |
| aaaatgttat | tatttggttg | gttttaatt | aatctttgg | ttataatatt | ttctcctgac | 126960 |
| agattctgta | gaccatgatg | catttcta | ggcaggtccc | agttctgtga | gcagttataa | 127020 |
| aacaccctaa | tgaaatttagc | ttggcctctc | tgaaggttt | taatggtaat | gatccaggac | 127080 |
| atttgccttc | cagtgaagga | atgctatctt | aaaattaaga | aaccattgc | ctgtgccatg | 127140 |
| aatattttat | tggtaactga | actgaaatat | attctgatct | tgagcaaatg | ataagatgtt | 127200 |
| caaacttgc | tgttaagtcat | tttcctgatg | tttttatgac | ataactccat | atgggtgtct | 127260 |
| ctgtaaagat | agaagccaat | cttggtcagt | atcaaaactc | tttgcagtt | tgttactagt | 127320 |
| cctgataaca | ataataatgg | tcatgaaaca | agtgtataa | tggatgtat | caagaaatat | 127380 |
| tggagaagca | atacattgcc | cagtttgaa | tacaaagtga | gagataccctc | ctttctact | 127440 |
| ttttaaaaat | gctgtagaat | gtataaattt | gtgagaggc | aacatttaaa | atgtacgtat | 127500 |
| caccagacca | aagtttcaa | aactttaaa | tattctagat | taagaatgag | atctaaacta | 127560 |
| actggtaatt | tgctgaaggg | tattataatt | aaaattcctt | ttgtctttaa | tttggtactg | 127620 |
| ctttaaagag | gttactgca | agataggtac | agttatcatt | gggagaaagc | cagtttgcgc | 127680 |
| actgccaaga | tacttcatalog | ggtataagtt | accttggta | gtggaaaaat | ttcccagtat | 127740 |
| ggtaatgtaa | ttttatcgat | tcccagaaat | gatgagattg | ggagttatac | tggtttgtat | 127800 |
| taactgaaat | cagaaaaaaaaa | attgaatcag | gataccaggt | aatattttc | agtgaaaaat | 127860 |
| atacctgtta | tgtaaattag | acttctgtg | ttgtgtgcgc | caccactcac | tcttcttttg | 127920 |
| taagagattt | atggaaatc | aaattataat | cagaagactg | tttcgttaa | gcatagaatt | 127980 |
| aggacatggc | tgagatattc | aatgacatca | gattatgatc | acttcaagtg | ttcccttgta | 128040 |
| cttgcctga | aagctagaga | agttgacttg | gtggaccaag | acacaactat | tagataccaa | 128100 |
| ctaccaaatt | gagttctct | gattttgtat | aatacgcaga | tatcatcatt | ttctaatata | 128160 |
| tacattctt | agatatgata | gtgaagtgtc | ttagattaaa | tctggtttt | gttttcttc | 128220 |
| tggaccaatg | tctttgcat | acttaactct | gatttggat | ctactacatg | tttctgtcat | 128280 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| atccctaact tggtaggtt cagaagtgc ttactgccat ctctgcctat cccagatcaa | 128340 |
| ttattacagt agactatctt atgcaattct agttattcat acttttcca attttaagcc | 128400 |
| ttttttttt tttttaaga tggagtcata cttgtcacc caggcgagtg cagagacgtg | 128460 |
| atcttgctc actgcagtct ctgcctccct gttcaagtg attctcctgc ctcagcccc | 128520 |
| ttagtagctg ggattacagg cccttaaacac cacacccagc taattttgt atttttagta | 128580 |
| gagacagggt tttactatgt tggccaggct ggtcttgaac tcctgacctc aggtgatcca | 128640 |
| cctgcttgg cctccaaaag tgctggatt acaggcatga gccactgcac ctggcctgcc | 128700 |
| ttgagacttt aaatcagcct gtaaatggtt gtcaagtca cagtgcctt tctaaaactt | 128760 |
| tattgactaa tgtcattttt gcattcttt tcctgctctt aaaatttct agctataagac | 128820 |
| atatatttgg ctacctaaag caaaaataaa gacagctctg tcagaaacca aaagttctc | 128880 |
| aataatcaga caaaaataaaa aggacctaga tggAACATGC taattttcct aaaggcttgt | 128940 |
| ttcttaccta taattctcat tgagccgata ccaattttt ttttagtacat aatattttat | 129000 |
| tatttgata tcaattctaa gtggattcat ttcattaata taaacacatg aagtcaaaac | 129060 |
| ttcttcctt atcttaata atatgcttca aagaagtaaa attgtgaact ggtgtggttc | 129120 |
| agattctgac atgttttatt cagagactga ctttcactgt taggcttcct tggctcttca | 129180 |
| aacctttatt catccctttc ctactatatt ttttccat tcctcacgtc tcacaaaagt | 129240 |
| gtcttttat tccctcaaca ttgtcttct agctgtgtct tagtaaccac taataattag | 129300 |
| tttgcataaa atagggtgga atgataacca atatgtgaag agagcttatt ggcacttagc | 129360 |
| cattcatgg tcctgatgga gttaagttag acagcttacc tcatttatca agtgacactc | 129420 |
| atttccccac tccttaggata ccatttctga ggggctacat cttccaagt gtttacaatc | 129480 |
| tagtctaaa acttttagtgt tctctgtgag tgccaggttc attttagggt gagatatcat | 129540 |
| agactatgtt attagctac cataccaaa taggtatgtt acatattttg gtgattttcc | 129600 |
| aaatagcata caaatgtaac attttgtgg tttccaaat agcagtttc caaaaatattt | 129660 |
| gttttagtgg ttaatatatg attctttgtt gtctctgtt tcaataatgg gcatgataaa | 129720 |
| aaatccagaa tatgagagat attggcactc tgaggatcat cttctgaatt tgaaaaggat | 129780 |
| ttttcaatat tgttctggat tttcattcaa ctccgtaaa ggaacaagta catcattcag | 129840 |
| gtcctgaaat atgcatttgc attctcaaaa tatttataat ttcttaatatt gtaaaaatttt | 129900 |
| catttttagta aattcagatg tcaagacaat gttaaaaaa aatggcaaat tatattcagt | 129960 |
| cattctcaga gcattttat ataactcaa aggttgaact tcttcagttg atggccacag | 130020 |
| gtaatttcta gccataagta aatttcccta gtgtttcca ggttggaaatc agtggcttta | 130080 |
| tcattgatag ttctggagg gcctacttga gcaaaaggcagc tttggcagta ttggattttt | 130140 |

ES 2 905 208 T3

aaattaatac ttttaaaaagt cattactgct aggttttaa tgctttaatg attttgagaa 130200
tataaaaaca agaaaatcct tttatcttcc tttttaaata ttattacacctt tatatcgta 130260
ctctgaatct tatcttccaa tgacttcatt ttccaggcc ccaaattctc accagtccgt 130320
ctccttcaaa atccattcca attccacagc cttccgacc agcagatgaa gatcatcgaa 130380
atcaatttgg gcaacgagac cgatcctcat cagctccaa tgtgcata aacacaatag 130440
aacctgtcaa tattgatgta agtatccagc attgctagaa ctaaaaaaaaa accaagtatg 130500
tatctttatt ttctcgctat aattataact tagatcagaa ataagtgcc a ttttcattt 130560
atcacagtta ttttaagtga taagcttctt gtgaatcaca aatcaaaaaa gcttctggtt 130620
tctctctgat gacattaaat atttcactga ctccaggta tacagtcact ctgatTTTT 130680
tcccttatga taccatctct ataaaagtca tcttcaa atgaaaatggtt aaatatcaaa 130740
ggactgatag aagcccttga cagaattaag ttctttaaaa cttttataaa aatgattatg 130800
attgtgctat aagagggtgga tatgaatatta agaatttcag gccaggcata gtggctcatg 130860
cctgtaatcc caacactttg ggaggccaag atgggtggaa cgcttgaccc agaagttaga 130920
gaccagccta ggcaacatag tgagacccca tctctaccaa aagtaaaaca aattagccat 130980
gcatggtgag gcatgcctgt agtcccagct actctggagg gtgaggtggg aggattgctt 131040
gagccagga ggtcaaggct gcagttagct atgttgcac cactgcactc cagcctgagc 131100
aacagagtga gaccctgtct caaaagaaaa gaatttcaat ttgtgctatc ataagcttgg 131160
cattatgacc aacaaaaact tgatttttc ttttttttatt ttaaaatttag catataattg 131220
aaactataaa ttttattaaa tattaatata aaagaaaaac ttataaaattt taattttgtt 131280
attttaggtt aatttgcaaa tcagactttc ttccacttt ttactaagaa atttctcta 131340
tttttattgg gttcatttttta agtgactttt ttcttagtact agttttcctt aactagcaag 131400
gttcacctct atctagcaag acctaaaaac aaaggaagaa agggaaaaag gagaatgtga 131460
tataagaaat caaaccatat gtccaggta ggggtgttct cagtctgtcc aaaattgcaa 131520
ccttcatttt tactttgaaa actatcatcc ttttagacta ttccctttt ctctgattgt 131580
taccactgtt ccctggatgt ttgggcttca ttttagatgtt catcttgcata tcttgcctt 131640
tcatcctctc tcgtaccagg tcacagggtt tcacacccctt atgtgcattt cttttttttt 131700
tttacttatt accgctgcca tttggggccca ttttttttca cttgaattat atactacatt 131760
aatctcctaa atagattttc tgccattgtat ttctctctat ctattccat tccttctgca 131820
actgtcagaa tttttttaca cttcttagcat catctgttct cttgttccaa aacttttagt 131880
gacttactgt tgattacaag gttaaagtgc aactcttttag ctttttttatt catgttcaag 131940
cactttagat tccatttttttca agatttacta ataactgtgg gctatgcatt gtgttaggca 132000
attggaaatt atttatgaat tagcacatgg cttttggccct caaggaagtc acagtctaat 132060

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| aggtaaatca aacatttaaa tagataatta caaaatataat aatggtagtt tagagaaggg | 132120 |
| ggtataaac tccatctggt tggatctagg aacattgagc agagaagggc caacctttaa | 132180 |
| gccagattat ggtgaataag taggagtaca ctacataagg gggtaggaa agtcatttg | 132240 |
| taaggaaatg aaaggcatag aagtgcctt acatggatg taattaatag ttgatattga | 132300 |
| agtttagggt ccaggagaag gcttgggaa tggtggagg tgaaactagg caggtataat | 132360 |
| ctacagtcaa aggcttctg tattactctg aaatctaaag cagtgcctt gaaatctgaag | 132420 |
| aattttgatt gggagaggaa gtcatcagct ctatattta gaaaaatctt tgatggtaga | 132480 |
| gtggaggata gatgaaatgg gaaacacata gaggcaggac tgtcaataat gtggtttt | 132540 |
| cagtatttca gacaagaaat gatatttaaa ctcaagtaat agcattggtg ctgagaaaga | 132600 |
| gtgtgttttgggagggaga ctatgaatta gtgaatttagt ggtaagagtc ttaggaatca | 132660 |
| tgttgaaaat gactactatt tatgaatact tattacatac aggtactatg ctaagtgcct | 132720 |
| tacgttagact ttcttatttc atcctcataa aaactcatag gttatgtact atgattatct | 132780 |
| ttatTTTact gttaagaaaa tttagattac agaggtaag aaacataccc agattacact | 132840 |
| gctgataaat tactgaagtg ggttcaaacc tggcTTCT ctcttacact taaccactat | 132900 |
| actgtttgt agtagaggag aggagtggaa aatatgagaa gttagggata atgcccagg | 132960 |
| tctggcttat agatacttag cttatagacc gagttctgg taaatagcac agtttgtt | 133020 |
| ataccaaagg aaaacaaggt ttgcagaagc agcaatttta gcttttggg ggcataatatt | 133080 |
| gactttaaga tgcctgtggg actttcaggt tttagaaatcc agtagcagtt ggatataagg | 133140 |
| accttgagta gagatacaga tttaggagta attagcatat ttatgtcagt taaagccatg | 133200 |
| gatgtaaatt gctcaaagag catatgtaaa ttgaaaagg gaaaaatgt aaccctgata | 133260 |
| aacattaaca ttggaggtgc aggcagagac tctctgtctc ctttatggc tggctttcc | 133320 |
| taagtcttagc cccagataac taagaacaag tttgcagaa gccaaaggaa gaaaagggt | 133380 |
| ttcaagaata ccaaagtagt tgggtcagt tgccattacg attcaaatga gataaagact | 133440 |
| gaaaggacta tcaattttgg caattgaaat gtcattttta cttcattgag agctgtttt | 133500 |
| gaggggccagt aagaggagaa ggcagcaggt gaggaagtagt gattaagtgt taattttgag | 133560 |
| aagcttggct gtgaaggaat gacaaaagag gatagcttga ttcagggtt agggacaatt | 133620 |
| ttttttggtt ttccgggttt tgttttgtt ttgtttgtt tttttagatg gagtcttgc | 133680 |
| ctgtcaccca ggctggagtg cagtgggtg atcgctgctc actgcagcct ccacccccc | 133740 |
| ggttcaagca attctcctgc ctcagcctct cgagtagctg cgattacagg ctccccccat | 133800 |
| catgcccagc taatTTTGT atTTTtagta gggtttgcc atgtggcca agctggcct | 133860 |
| gaactcctga cctcaagtga tccgcccacc tccgcctccc agagtgttgg gattacaggc | 133920 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| gtgagccact gcacccagcc aagggacaat tggggataat gtaagagaca ttatgtatatt | 133980 |
| tgttaactgga gaggaagaag gcagtgaaga gaaattgaag ataacaagag agaaaatgtat | 134040 |
| tgtatgtatgt aaattccttg agcttggaaa ttatgtctct cagagactgt gaagaattaa | 134100 |
| agatggacat agccagctct gtaactcttt acagactgtg tgatgttggg caaatttattt | 134160 |
| aatcctgggg ctatgtgtgt ttgccttcca tagtggttt aattgcttat tatgcctgg | 134220 |
| acataataag aattcagaaa ttatagctaa tattaatatg caaatagttt tagatatttt | 134280 |
| agcagaaaaag ttgtttgtatg gctttgttt tctctattat gatgaaggaa agggatgtaa | 134340 |
| gtaagagaag gaactacaaa agagtggaa aaaagttgaa atatccagtt ttcaaatgtct | 134400 |
| agaagaacct ttgtaaccta gaatgagtag aaaagattgt caaggagctt taagaacaca | 134460 |
| ttcggaaattt aaaaatctaa gtttatgtt gttactagcag taacttgtaa gagtggagaa | 134520 |
| agcaaaaattt ggttaatcca tagttgtt gatgttcaga gctgtatgca cagaaaagaa | 134580 |
| agggatatgg cccttgcctt gtatccctt ccacctgaaa gactcttgc ttttctacat | 134640 |
| gcctatctct gaaaccccaa ctcagagtaa ttccctgact gctttatcag tgaccaagtc | 134700 |
| ctatagttat catacacacgc actaaaaatc ttatcggtcg ggtgcagtgg ctcacacctg | 134760 |
| taatcccagc actttggag gccaggcag gcggatcgcc tgaggtcagg agttcaagac | 134820 |
| cagcctggcc aacatgtga aacccatct ctacaaaaaa taaaaaatta gccgggcatg | 134880 |
| gtggcaggcg cctgtaatcc tagctactcg ggaggccgag gcaggagaat cgctggacc | 134940 |
| caggaggcga agttgcagt gagctaagat cgtgccattg cactccagcc tgggtgacaa | 135000 |
| gagcaagact tcatctcaa atcttatcac ctgtatcact tagttggcaa tcaattgagc | 135060 |
| agcaaactt ggcattcttt ttattatatt ctatgcaat tattctaaa ttatgttatt | 135120 |
| ttcacttact tccatgtgt gcatcttact tccatgaga ttgtaaagtc tcaagaatgg | 135180 |
| aaagttaatg acatcaactg gattttata ttgttagta gccatataac tcctgtcacc | 135240 |
| ttcttttcag gtacgtatgtt gattttctg tagaaaatgt tgaagacttt atatgataca | 135300 |
| ttaaacatga tagaaataca tctttaaga atttactttt ttttagcctg taaacaaaaa | 135360 |
| gttgcattttt tgcagagact attcagagat attggggcc attcaatccc tcataattaa | 135420 |
| gttaaactaa ataaacagac taatgcaagt tctacccatc aaggccaaa ttgcattacc | 135480 |
| agtagcgcact gtccccacta ccatcggtgt tataaagagc taaatatata tatagttttt | 135540 |
| ttttttttt ttttctgtga tggagtcata ctgttcacc caggctggag tgcagtgg | 135600 |
| caatctcagc tcactgcaac ctccgcctca caggtcaag caattctct gcctcagcct | 135660 |
| cctgagtatc taggattaca gtcgcgtgcc accatgcctg tctaattttt gtattttag | 135720 |
| tagagatggt gttcaccat gttgaccagg ctggtctcaa actcctaacc tcgtgatcca | 135780 |
| ccagcctcag cctcccaaag tgctggattt acaggcttga gccaccgcac cggcgcata | 135840 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| aagagctata ttttaataat aaagacaaat tttagtggcc gggtgcggcg gcttatgcat | 135900 |
| gtaatcccag cacttggga ggctgaggtg gacggatcac ctgaggtcag gagttcaaga | 135960 |
| ccagcctggc caacatggtg aaacccgtc tctactaaaa atacaaaaat tagccaggca | 136020 |
| tggtggcg tgctttagt cccaggtatt caggaggctg aggcaaggagg atcacttcaa | 136080 |
| cccaagaggc agaggttgca ataagccaag atcacgccac tgcactccag cctggcgac | 136140 |
| agagcaactg agtctcaaaa aaaaggacaa attttaacaa aaccttcta tgagccactt | 136200 |
| tgtttcttc ctcttctagt gtgccttat ccatccatat ttttatgatt gtaaccagt | 136260 |
| tactttaat ttatatttt taaattatac tataaacatg ttcatgatt caagcttcat | 136320 |
| aattattttg gtagctgcat aatacttcat taaattgata caccataatt ttcttaacca | 136380 |
| aaatatgtca aaatgcctat aatagagaaa taattatttta taactttta gtatgatgga | 136440 |
| taatgtgca ctaaacatct ttgtgcatac cacttttct tctgaattat ttcttaaga | 136500 |
| aaagttCCA gaagtagaat tacagaatca aaggatatga acatTTTAT ctctcttaat | 136560 |
| gtgcaccagt ataattttt ttaaggattt atgaagccat ttttaaaaaa ttatTTTT | 136620 |
| tccaaagttc aggggtacat gtgcaggatg tgcaGGGTTt acgttagt caacatgtgc | 136680 |
| cacagcggtt tgccacacag attatccat tacctcggtt tgaagcacag catccattag | 136740 |
| ttattcttc tgggtgtttt ccctttta ccatccaccc tccaacaggc cccagtatgt | 136800 |
| gttggTTCCC ccatgtgtcc acttgttctt atcattcagc tcccacttat aagtgagaaa | 136860 |
| acacagtatt tggTTTCTG ctccctgcatt agattgttga ggataatgga agccattgg | 136920 |
| tttgaatggc ctgaaatgga catcaacatt tgattaggac taataattgt ttcattata | 136980 |
| gtttacattt gcaagtgcTT caaaattttt attgtattat gttcaactaga taattccaa | 137040 |
| ttgtttgtg taatagttt aagatgtatt gtttaatta ataaaataat tcttttaacg | 137100 |
| tttagtgaaa attcagtgtt atcgctactc tctgattata tgcttgcttga aataaaat | 137160 |
| acattactat ttatTTGTAG gacttgatta gagaccaagg atttcgttgtt gatggaggta | 137220 |
| agtagtgatt tcaggTTTT ttaaaaactc aaggAAactg caattgcTT gctgcTTatt | 137280 |
| tccttatac ttgcctttt caagtaacag acacagagaa aaatgtgttag agaaacccaa | 137340 |
| aatttttttgg ttttctgtt gttttgtca ttacactcta ataaaatgtt aactagtttta | 137400 |
| taacatgagt agaaaagatg actggacata aaaggaagtc tttttttttt tttttttttt | 137460 |
| ttttgagacg gagtctcgct ctgtcgCCCA gttggagtg cagtggcgCG atctcggtc | 137520 |
| actgcaagct ccgcctccccg gttcacGCC attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg | 137580 |
| ggactacagg cgcctgctac cacGCCGGC taatTTTTG tatttttagt agagacgggg | 137640 |
| tttcacccgtt ttagccagga tggtctcgat ctccctgacct cgtgatccgc ccgcctcgGC | 137700 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccaccgcgcc cgccaaaag gaagtctaa | 137760 |
| aatgtattat ctacagttt aaaattctt ccaggatcg acaagatcg acacgttcag | 137820 |
| gatggtatgg ccgttagacta cagtttaaa atatcttacc aaggaaagat ccttaatttt | 137880 |
| tataccgct ttattaattt ctaaccatct taaaagctat tggtgataaa tttccttgc | 137940 |
| ggggctccac tgatacttaa agattgacct tagaatcaga taaaacttaa ctttgctaaa | 138000 |
| tcattctgaa gagggggttt gtcagacatt atcaaccact tccttcaact ttctggaaat | 138060 |
| gttttaatg tacattttat agaacagacc cataatggca aagcccattt gtcctcttct | 138120 |
| taggtcagta aatacacaaa tgagaaactg aattgagatt tccaactgaa ttttcatctt | 138180 |
| gtattcactc tagcacataa gacaacattt cttttttttt aactttttttt aagcattacc | 138240 |
| ctatataatg ttttataaga ggtgatattt gagactgtct tgaaatgttc ttccaggagg | 138300 |
| tccttacac ttacccccc tggtgtttc tgccctgatggaa ggaagacctg taataactgc | 138360 |
| ttatcatgct tagagttgac ctcttcaactg tgaccttctt tatcttcaaa atatctaagc | 138420 |
| ccagactcaa caatattttt cattgagtaa acattttttaa aaccccttctt ttgttatgtt | 138480 |
| tctgtataacc catgaagcaa cccaaataat aataaggctg cattctatac tctggacttg | 138540 |
| gtattgtgt tagcacatag ttacacaagc tttttttttc ctgtttgtta tttcatgaac | 138600 |
| ctgccaatta atgttgcgc cagtttgcact ttctgtatgtc ttaatagctg tggctttga | 138660 |
| taattttgcc taatacatcc agcatttaaa tggtgccatc atgttagcat cacaaaatta | 138720 |
| acttagtcat aaacacagcc tgcttagtac cttttttttt cttttttttt ttgtcctttt | 138780 |
| catgagtcac tttttaaaaa atcattggtaa tttttatggaa ataaggcagat tttttggcca | 138840 |
| gaattttttt atgaaacagg cttcaattca tttttttttt tccccatgac ttcttttattt | 138900 |
| tcttctgtgt gtctgttttc ctgtgtttgc ctgtttttttt ctgtttttttt taacagcccc | 138960 |
| tttgaaccag ctgatgcgt gtcttcggaa ataccaatcc cggactccca gtcccttctt | 139020 |
| acattctgtc cccagtggaa tagtgtttga ttttggcctt ggcccaatgtt tcagaggtag | 139080 |
| ttgggcctttt ctttcttgc ttccacccaaa gcaaaactaaa tataaaacta cagatgtgt | 139140 |
| tttgtgcctca ccctcacagc gtgtgtttgt aagtgtggaa gttttcagta cttttttttt | 139200 |
| gtttggcctg gctggaatgc tttgaatgtc cgtctcacac gtactcaactg ccacaagctt | 139260 |
| tctgtatgtc gtctgtcata aatttttaaa agcaagaaaa tcctgacccat agattttccat | 139320 |
| cttgggtttt cgttatttttta ttacttcttgc gtcttgataa tttttttttt ttagtgggttgc | 139380 |
| ggaataaata aggtgggtgg ggaagagctt actggattcc tttgatttttta atgcattttaa | 139440 |
| gtgatttttc ttgtatgtactt aatattttttt aattttgtgg tttttttttt aattttttttt | 139500 |
| tcaatggaaa cttcttattt gagattttat taggcttttgc gccttttttcc agattctgtt | 139560 |
| atacttagcag ttttttttttgc gtttttttttcc ccccaatata gggatgtgttgc ttttttttttgc | 139620 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| aaaggtaggg agctgttaaa aaagacaaaa aaaagattt taacatattt tagatattc | 139680 |
| agtgtacttc agaaatttga gaatttatcc tttaattat gtcctaata gaaaagttt | 139740 |
| acagtataat ttcattctcc cattcatct tgccatgtt tathtagtag taaaactgat | 139800 |
| ttgtaaaaac ttaagtcccc ccaggcgccc tggctcacgc ctgtaatccc agcaacttgg | 139860 |
| gaggccgagg tggatggatc acctgaggc aggagttga gaccagcctg gtcaatgtgg | 139920 |
| tgaaaccggc tctctacaaa aataaaaaa aaattagcta ggcatgatgg cgatgcctg | 139980 |
| taatcccagc tacttggag gctgaggctg gagaatcgct tgaaccagg aggccggaggt | 140040 |
| tgcagtgagc cgagatcaca ccattgtact ccagcctggg tgacagagca agactccatc | 140100 |
| tcaaaaaaaaaa aaaagtaaaa attggacag atgtcttct ctaaatattt taaagattt | 140160 |
| atatttactg actcttgcta gttagtatct gttatattt ctgaatgttag taatgggtct | 140220 |
| ttagattttt gctctctcag ccctgctgtt ttcagaaaa tccatagaat gggatgaaag | 140280 |
| tcatacagta gtgagtaata caactaaatt aagtgataca ataaaactac ttagtagatc | 140340 |
| ataaccgtga agcctggtca agcagtcgag gcttataat gttgaaaatt atcaatggaa | 140400 |
| ggtagaaaat ggattgtgct ctacttaata gacattgtgg ataccatttt attttagaaa | 140460 |
| attgcatatg agataatgaa aattctacat ggtgatataa tatgatgtaa taatggtaaa | 140520 |
| cattttctac agattaaaca tttaatgtg gttattggta tcctgttat ctgaaagata | 140580 |
| gtggctcttt tttccttaa gagtagcagt catttttaa aaagaatcta tttcttgag | 140640 |
| gtcattttgt tgctgtat atagaactat tgccctggaca tctgagttct actcagctgt | 140700 |
| attcaggccc cagtaagatt cactgccctg aactcttctg aaccaggtgc tactgtacct | 140760 |
| taactcagga tgttgccat gagaaaggta tgcaaccctg ccaacagaga tcacttccaa | 140820 |
| agagtataact cctcaggctc acttgaccta tagaatattt gtatttata tagtggct | 140880 |
| gagaggccat agcgcttact taacaaagct ctcacttaca aaggcagaga ttttcagaa | 140940 |
| agtcttgaga aatatgccc gctttattta cattaacttt gttttgtagg taacaaataa | 141000 |
| tctttgtta ataatgtaa cctccaggaa ccaatgatac tgaccaatat ctcttaataa | 141060 |
| gtagagcatg tagtttagga ttatattga gtttagttagt taatatgaat aagtcagata | 141120 |
| ttttcaacat tatggccatt attagaaaat gttccatct ggggatttcc ttttttttaa | 141180 |
| tattgattgg ctgttgaggt aatattaaat aattaattaa aatgtattt gttatataagg | 141240 |
| cttttacatt tattttgtt tttgattttt ttcatcaaag aaacagaaac ttgggagtt | 141300 |
| tttttagtatt tctgtcttgtt ttttagagaga ttgttttct cctagattt gcaccagtaa | 141360 |
| ataaaagtatg tgtctatgtc tatcatcaga tatctaaag gtcattaaat tggccagaaa | 141420 |
| actaaaagaa attatagttg taatcaccaa atgaggcccc tttttggccc atcctttcca | 141480 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| aaaggcttat atttaaacat gcactacatt taaaattaa gtctaaatat cccccaacct | 141540 |
| tctaccctg ataaattaac atacttgctc ctccctaatg tatacatttt tcttttcaact | 141600 |
| aatttaggat caaccacagg tttgtctgct accccccctg cctcattacc tggctcacta | 141660 |
| actaacgtga aagccttaca gaaatctcca ggacctcagc gagaaaggaa gtcatcttca | 141720 |
| tcctcagaag acaggaatcg aatggtaaga gtatatgata tcttttttc tctgaattct | 141780 |
| ttcttcttag aagtcacagc caaatgtaat attatccttt agatatatta tgtccatatg | 141840 |
| tgacacagaa ttcccataat taaataaatt taagaactga tagtttttg cttaaagcat | 141900 |
| atttctacgg cactgcttt tgctgtcatc tataatataa tttagtaaaa ggcagtttg | 141960 |
| gaagagtaac agtattctgt tctaaagtaa ggaaaaagag agaaagctaa tattagaagg | 142020 |
| cacgaaaagg ctggtccaga attcagatat ttcagatato tactgaagga cattttccc | 142080 |
| tatTTaaaaa atcaactttc ttctgcaaaa tgaatccacc atggcacatg tatacgatg | 142140 |
| taacaaacct gcacattctg cacatgtatc ccagaactta aagtaaaatt taaaaataaa | 142200 |
| aaacgaatac tggtagccg tagtattgct actaattgtt gaataagagg atctttacc | 142260 |
| ctaccaaagt aattttatat gttgattttt ttttttttt tggaaagacc gaattagata | 142320 |
| agatacatga agaaatttag cactgattga aaaagactac ctagatgaat tgtcagtagt | 142380 |
| taccacaggt taacttaaaa tttttgtga tttagagcca aaactattca caaatatagc | 142440 |
| agcacttac ttgctcctta aagtctcca gatgataaaa acattttact tatttcagta | 142500 |
| atatacattc ctgctcatac cccataaata atttatattt ttaataaat tggccatc | 142560 |
| ctaaccatcc ttctgagcaa agtaccaaa ggacagaaaa ccaaacacca catgttctca | 142620 |
| ctcataggtg ggaattgaac agtgagaaca ctggacaca gggcaggaa catcacacac | 142680 |
| tgggacctgt catgggttag ggggagggaa gagggacagc attaagagaa atacctaattg | 142740 |
| taaatgacaa gtaatgggt gcagcacacc aacatggcac atgtatacat aagtaacaaa | 142800 |
| cctgcaagtt gtgcacatgt accctagaac ttaaagtata ataaaataaa aaataaaaat | 142860 |
| aaatttttc catcctaata ttgacttcag tcttaaattt aagtttgta tttaagagt | 142920 |
| catactttta actactattc ttccagagaa ttttcttaa gggatctct tcctgtatcc | 142980 |
| ctctcaggca taaggtaatg tacttaggt gaaacataag gtttcttt tctgtttggc | 143040 |
| ttgacttgac tttttactg ttttatcaa gaaaacactt ggtagacggg actcgagtga | 143100 |
| tgattggag attcctgatg ggcagattac agtggaccaa agaattggat ctggatcatt | 143160 |
| tggAACAGTC tacaaggaa agtggcatgg taagtatgta atgtggtgac attgtacaa | 143220 |
| gtcataatacg gatatgtta acaacttttta tttgtaaaa aatatcatca aaggaaatat | 143280 |
| tcactgttcg catcaataaa ctatTTGAT tagttcagg actcctccaa aagtttctaa | 143340 |
| caaaaattat gggaaataaa aactgttcac agcagtcggg actcctacca ttttattaca | 143400 |

| | |
|---|--------|
| gtaataattt ttaaaggggaa attcctccag gttaactagt cctcaaaagg attttatttt | 143460 |
| cttttagagt ct当地 cttcagctg ataattttat ttgtattata agtcacaagt aaacatatta | 143520 |
| aaaatgtact taatggctgg ggcgcaggc ttatgcctgt aatcccagca ctttggaaag | 143580 |
| ctgaggctgg ctgatcacga ggtcaggaga tcaagaccat actggccaac atggtaaac | 143640 |
| cccatctcta ctaaaaatac aaaaattagc tgggtgtgga agcacgtgcc tgtagtc | 143700 |
| gctacttggg aggctgaggc aggagaatca ctggaaccca ggaggcggag gttgcagtga | 143760 |
| gctgagatta cgccactgca ctccaccctg gtgacagtga gactccgtct caaaaaaaaaa | 143820 |
| aaattaacaa agaaatataa gtggccagta aacatataca aaatgttcag cttactagt | 143880 |
| tatcaaagaa ttgcaaattc aaaaaataga catcattatt tgcctcttag ttggacaaaa | 143940 |
| tcttttaaa ttggattata ttaagagtag tggatgtatt ttcatcaaag gttaatatc | 144000 |
| aatgaaaagt gaaagtgaac atgtatccaa ctaatagaga attggataaa tttataccat | 144060 |
| catatgtat tatataggag ttaaaatggc atggtagagg tacattatt gatgtagaaa | 144120 |
| ggtgtcttg gtatatgaaa ttttcaaag cagttgtgt aagataccat attatggagc | 144180 |
| tcatagaaaat atataacata atttttata tgacagtatt ttaggcagg cacagtggct | 144240 |
| cacgcctgta atcccagcac tttggaggc cgaggcaggt ggatcaccca aggtcaggag | 144300 |
| ttcgagacca gcttggccaa catagtgaaa cctcatctct actaaaaata caaaaaatta | 144360 |
| gccaggcttg gtggggcgc cctgtaatct cagttactca ggaggctgag gcaggagaat | 144420 |
| tgcttgaacc taggaggtgg aggttgcagt gagccgagat cccgcattt cactccaacc | 144480 |
| tggataacag cgagactgtc ttaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gactgtttt tagttttat | 144540 |
| ctccttaatc tatctttca caggtttca taaatattca cactaaattc atgtaaaagc | 144600 |
| ctaataacat ataatgtcac ttttgagtga cataattaag ggaattttt tataccttca | 144660 |
| aaatgtctt aaactttct taagtgtgt acagtatttt atgataaaaa cagtagaata | 144720 |
| agcactgtat tacttgata attgaggaaa atcaatgttg atttaactta ttaaaaatata | 144780 |
| catacaggtt gagttttt atttatttt tttgtttgt tttgtttgt tttgagacaa | 144840 |
| ggtctcgctc tgctggccag gctggagtgc agtggcacaa tctcaactca ctacaacctc | 144900 |
| tgcctccag attcaagcag ttctcctacc tcagcctct gagtagctag gattataggc | 144960 |
| gcgtaccacc acccctggct aattttgtt ttttgagttag agacgagttt tgccatgtt | 145020 |
| gccaggctgt tctcaaaactc ctgacccatc gtgagccacc caccttggcc ttccaaagt | 145080 |
| ctgggattac aggtgtgagg cagcacaccc gcccagggtt ggtatctta atccaaaatc | 145140 |
| ccaaacccga aatgctccaa aatccaaaac ttctgagtgt ctgacatgtat gctcaaagga | 145200 |
| aatgcttattt ggaggatttc atatgtttgg attagggatgt taaaactgtt aagtataatc | 145260 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| aaaatattcc | aaaatcagaa | aaaattgaa | attttagaca | cttctggtcc | caggcatttt | 145320 |
| ggataaggga | tactcagcct | gtgtataaaa | gtgcacataa | attagccagg | catggtggca | 145380 |
| tgtgcctgta | ctcccagcta | ttgaggaggc | tgaggtggga | aatggctt | agcccaggag | 145440 |
| ttcaaggctg | cagtgagcca | tgatcacacc | actgcactcc | atccagccta | ggtgacagag | 145500 |
| caagactctg | tctctaaaaa | aattaaataa | acagaacatt | actagcactc | tagaaacacc | 145560 |
| ctcccatgtc | ctcttctagc | caatcacctc | tctcccaagg | gtaaccacca | ctgtgattac | 145620 |
| aacaggaagt | gcatacgatgt | tactctttt | tgtcgccct | tttcactcaa | cattgtttat | 145680 |
| aagattcattc | tatattgtt | tgtgaagtt | gaggtcattc | attctctta | cagtatttca | 145740 |
| ttgtgtgact | ataacatgt | ttcttcttc | atctgttgca | attggatcgt | ttccagttt | 145800 |
| gggctttgat | tgatgctgg | gctgtaaaca | tttttagtgt | atgtctttt | gtgaacatgt | 145860 |
| aaccattgat | gggtatata | acctaggaca | gaattgtgag | accacagggt | atgcataatgt | 145920 |
| ccagtttag | taatgctgcc | aacaatgtt | caaagtagtt | gtaccaattt | aaacacctac | 145980 |
| tggcagtgtt | gacgttacag | ctgtttcaca | taaagttttt | ttttttgat | gatttaata | 146040 |
| aaatatcatt | ttctttttt | attattatta | tacttttaag | ttttaggta | catgtcaaa | 146100 |
| gtgtcaggt | tagttacata | tatatacatg | tgccatgctg | gtgtgctgca | cccatthaact | 146160 |
| cacatgaagt | ttttttaaa | tttttagtgc | agttttagtc | atttctaa | ttgaaagtat | 146220 |
| cataagtaat | ccataaattt | gaaaaaaaaat | ttaactactc | tgataaaaaa | gttttatagt | 146280 |
| ttcoctacttt | taagcaaaat | tccatagggc | ctggtaattt | tagttcaac | attacttgca | 146340 |
| gtttcagtt | gtaaataaaat | attaagccta | gtaaagtataa | tttaatattt | tcaaataatt | 146400 |
| tggaaaatac | catgggtact | taattgattt | taccaaattt | ccatggaaaca | aacaaggtt | 146460 |
| gctattttt | ggattgat | tttgaatac | tagtacagga | atatcattgt | tagttgaatt | 146520 |
| tttagcctt | gaaaacaaat | ggagttaga | tagctaaagt | ataatttatt | tgtgatttt | 146580 |
| taatggtatg | gagtttagggc | tatgataatt | agtgaaaaca | cccaagaatg | ttttatactt | 146640 |
| ttaaatttta | aaaattgaaa | tgacaatttgg | agtaacaatt | gccttttagg | tgtgtggca | 146700 |
| gtgaaaatgt | tgaatgtgac | agcacotaca | cctcagcagt | tacaagcctt | caaaaatgaa | 146760 |
| gtaggagtac | tcaggtgagc | ttgtgtgaat | tactctttt | cagagaaaga | agttattttt | 146820 |
| attagctct | ggtccccagt | ggtagcaact | attagcttt | cagatttact | caaaaatgaat | 146880 |
| aaattttag | aaacagagta | tgtctgagta | tattttgc | tttaaccaca | ttcttttaag | 146940 |
| tagtatgca | tgttatatgg | tatggctgat | agaatactta | gtcctagact | gaattaatgg | 147000 |
| aagtatagta | ttctgataat | ataaaagtaat | agttctactt | atgaaaagaa | tactctccag | 147060 |
| tttaagctt | atcagaatac | attagaggt | ggtatttat | cctggctct | ggaattttag | 147120 |
| aaacattgac | aaactaggat | atgcctagtg | aggaccacct | aaataggaa | gattctagag | 147180 |

| | |
|---|--------|
| gtgtaacggg ggaaaataat caacagaact gaggatattt agttcacaga aggctgttat | 147240 |
| gttcaagaga gtgcacagtt attccagagt gcggaaaaaa aagttattcc agagagcaga | 147300 |
| ccagggaaagc aagccagagg tgaaagttgt aagaaaatga tttgtctca acacttgaa | 147360 |
| actttataat accagaacca cttaaataaa gatatgagag tcagctacaa ctgagtgatg | 147420 |
| aacttccccat agttgaaggt atttaagcaa cctctagttg cctgtcagat atatttaaaa | 147480 |
| agatatctct gcataaaagta ggaggttaga ctggcaatt gccagtctct tctaaatgta | 147540 |
| tcctttgtt gccttttta aaaaaaaaaa agcttttct gacaacattt taccgacaga | 147600 |
| ctacttttgt tctctttgt aagaattgct aaagttgtc gacatttaat gtttactgtc | 147660 |
| acatttcttt gtacaggaaa acacgacatg tgaatatcct actcttcatg ggctattcca | 147720 |
| caaagccaca actggctatt gttaccagt ggtgtgaggg ctccagcttg tatcaccatc | 147780 |
| tccatatcat tgagacaaa tttgagatga tcaaacttat agatattgca cgacagactg | 147840 |
| cacagggcat ggagtaagtt ccattcgta aatgtcttgt aaatttttt tgaagaccat | 147900 |
| tgaggatgtt taaaagggtt tggctgctat tctttggat tgcattttaa attactgtcc | 147960 |
| aggaacataa ggatgctaac taatggctgg taaataatat gatactaaaa aataaatgtc | 148020 |
| tctgtctagt gcagccttca gaacatatat caagtattt ataataata catgactgca | 148080 |
| aacttaggct tagcactcag tgattgagct aagcaagaga ggttcagaag atagaaacag | 148140 |
| caaaaacctg ctaaaaagtt gtttagcagtt gtcaagtaa acagaatggt tggtagttac | 148200 |
| tttttcaaatt cagttctct gagtgccgt attttgggtt gcaaaatggt cagttataaa | 148260 |
| agttaaagtg aaaaatctgc attctgaccc ttttgagga tttcagagtg agttcctatc | 148320 |
| tgttgaattt tgctatgcaa tttaaggagt tattttataa agtttaccat aagctaataat | 148380 |
| gggaaactga ctttgaagga taaattttaa atttgcaac tcttaagtgc aaatgaataag | 148440 |
| gtaaattaaa aggtaaaatt aaacaaattt tgaaagcact taggtgaaaa ttataaactc | 148500 |
| agtaaaatat gaatttgaaa gctctgtgag aagttaaaa atagatatga tctgaatttt | 148560 |
| gtttttaca aattgcttcc acttacatag attattatgt catttaatct ttataatgtt | 148620 |
| atgaaggaga tctttttct ttttacagat aaggaaattt aggctttaa gttccttgta | 148680 |
| taagggcaca catttaataa gtggcaccaa aggtgtttaa ctcaggattt ctgactccca | 148740 |
| atccagtatt cttccccat aaccactatg ctactttac attacaaaat tagaataaaaa | 148800 |
| gagtaaaagg gtatatatgt actaacaccc acaactctaa ctgagtattt ctcctagcaa | 148860 |
| gtaagtatag agccaagact ctaaaccaga tctggctttt agatcttcca actataaccac | 148920 |
| cttctctttc tcaaaaacttag gcaatataatc tataatttag attgttaca agcctatatt | 148980 |
| cggccaaaat acttattaca gcaaatttattt accttattca gtaacacccc cacttacccc | 149040 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tagacttcaa acaatctcaa cgtttcagat aagttagaat ctctgaatct gttcgaatct | 149100 |
| aaaggctttt aaagaattaa aatcttgcc aggcacagtg gctcacactt gtaatcccag | 149160 |
| aactatggaa ggccgaggca ggcggatcac ctgaggtcg gagttcaaga ctagcctgac | 149220 |
| caacatggag aaacccgtc tctactaaaa atacaaaatg agccaggcac aagcctgtaa | 149280 |
| tcccagctac ttgggaggct aaggcagaag aatcaactga acccgggagg cagaggttgc | 149340 |
| agtggccaa gatcacacca ttgcactcca gcctggccaa caagagcaaa attccgtctc | 149400 |
| aaaaaaaaaa aaaaagaatt aaaatcttgt gaagagtaaa ccatggcaaa gattgtgaac | 149460 |
| attcagttag aaacaaaggc ttattctt cccacaccac tggtctctt gcaatttctt | 149520 |
| cagcaggcca agcgtgttcc ttcttagga ccttatgtt tgttatattc tcttaggat | 149580 |
| acacatgcca caaatatcct tgtgtctcg ttcatatgtc ccctttaat agaaatcctt | 149640 |
| gctcaccta tataactaac atgtccccac gtcaactctgt cactctctat acccataggc | 149700 |
| ttgattttct ttataacgca tagctccatc tgacttgaaa cttgtctttt atccccacta | 149760 |
| gaatgcaggc tgtatgagag caggggcttt tttcattat tttatgccta atgcctagaa | 149820 |
| tgggacactgg cataactcagt acataactgt taaatgaaaa tgattacaca caactgcata | 149880 |
| ttattgatag atttaccttt cagaagaaag agatgcaaa tccttctcac atcacagctg | 149940 |
| agaaatgtgg ctgggcatgt tggctcacac ctgtaatccc agcaacttgg aaggccaagg | 150000 |
| tgggaggatt gcttgcgcct aagagttcaa gaccagccag gaaacatagg gagaccctcg | 150060 |
| tctctgtaaa aaataaaaaa tttagcaagg tgtggggca cttgcotgta gtcctagcta | 150120 |
| ctcaactaggc ttagttggaa ggatcacttg agcccaggag tgtgaggatg caaggagtcg | 150180 |
| tgatttgcc actgcatcca gcctggtaa cagagcgaga ccctgtccca aaacaaacag | 150240 |
| gctgggtgta gtggctcatg cctgtaaacc caacacttta ggaggccgag gtgggtggat | 150300 |
| taagacaaga agtaacagta aagaagaaca ttatcaaatt ggaatagtgc tgcagtctga | 150360 |
| agaacagtca gtgaagaggt gatataaaaa caaaatatca ctttacagtt tgggatttac | 150420 |
| agtgtaaaact ttagtcatct actctgaaac actttggttg tgttttaaa tagatcttac | 150480 |
| catttaacat gatcaatga gtgtacgata gtatgaacat agatcattcc attcagtttta | 150540 |
| tcctagattt tagtaactga aaaagtatta attccaagtt ttaagccctc cagcagagta | 150600 |
| tacttttag taccagtttta aaattaacca aggaggatat agtttctttt ctcttttgc | 150660 |
| tttgcgttgt aagatcataa catacaactg gttaaatgta ccgacacatc ttcagttct | 150720 |
| gaaggatttg gcaggttgaa actccttta ttaacaggc tatgagttc agattaaggt | 150780 |
| gacagatttt tgccttcc tggactcca ctaaaactgt aataaaggaa ttttttttaa | 150840 |
| agcatggaca cataaggatg gggataacag agaggaatga gacaatatca gcaacatttt | 150900 |
| gaaagctgga gagcaggtgg aaaagtgtac atagacttag accccaaaag gctaaatgtat | 150960 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| cagtcagcag tggggaaatg aaagccaacc tggttatac cgtagaatcc tcaattctca | 151020 |
| ggaattggca atatcagcta tctcagggga taaaagggtt aaaatgaaag gctgtttga | 151080 |
| aaagctgtta tttctctaaa tctgttctct tactcaccag gtaactgctc catccctatc | 151140 |
| ctagcagtag actggaagtt tcttctctag agagggaaa ataaatatct ctggactggg | 151200 |
| agaccctaat ctatgtctag gacatgtata tcttcccaa aacatggga tttgatgact | 151260 |
| gtgtgcttac taaatgatga agggagattt ccccagccct ctcttttat ttgattcctg | 151320 |
| acatgctagc agccaaaccc tactcttccg aaatgcagaa gattcgaaga gtcttgggtg | 151380 |
| aattttacca gctcaagagg aaagacccaa agaaagtgc acaggattt ccacccat | 151440 |
| tactgtatag ttcaaaaata gcaagcccat ctgtatgctt aaagcctcca ggcagcttg | 151500 |
| aagtccctca cttagtctaa gtaagagtat cgctggataa cttagatattt gtggggaaagt | 151560 |
| ctttagcataa taagagagac tgtaaaacac atagagaaaa ataggcattt ggagaaacac | 151620 |
| atacaatgca agattatctc tccccctgcct caccccacct ccaaaaaacc tatcagttt | 151680 |
| ctcagagggaa gaaaagataa cttagtgcctt actaaacagg aacagaggaa ttctaaaggaa | 151740 |
| cattcatgta acagcagcaa caaaatgcta aaatgttgc atttacagta cactggaaat | 151800 |
| tatgtccctt gcaatttattt aaatgttact tttaatgtt aattttaaag gagttacgt | 151860 |
| agtttctcag aattctttta aggggtgttc agaaaaaaaaa gttttaaaac tattatgtta | 151920 |
| aacactatata ggttaatata taaattccta tattatgcaa cataattcg aagggacact | 151980 |
| tagataaatt ttttacaaac caagttacat aaaatgttta taattaattt gaacacataaa | 152040 |
| ccagattgca tcagtggatc ttgaagtggaa tattcctgtt ttcttctcta gtgtcaatga | 152100 |
| ctaaaggaca ctatttcac tactttttt aaattttgag acagagtctc actcctctgt | 152160 |
| cacccaggct ggacaggctg gagcgcagcg acactctctc agctcgctgc aacctctgac | 152220 |
| tcaagtgtatc ctccccaccc agtctcccta gtagctggga ctacaaggc gcaccatcac | 152280 |
| acctggctca tgaaaaatgtt tttttttttt agacagagtt tcgccccatgtc acccaggctg | 152340 |
| gtctcaaact cctgggtca agcgagccac tgccctccgcc tcccacagtg ctggactac | 152400 |
| agatgttaagc caccaggcccc ggcctattttt cagttacattt gattgaactt tttttttttt | 152460 |
| tttgggtttt ttgttgttgt tttttttttt gtagttaaac aatctgtttt aatcaggctg | 152520 |
| acagatgtta gaacaaacag gatggtccta ggggtcatga actgggtctt caaatcctaa | 152580 |
| ctgttgctgc tgatTTTGTAA acagattttt acatatcttt tgacttctgg tcactcattt | 152640 |
| cagcctcatg tttgggtctc tgatTTTGTAA tccccctatc tattcccatg gatcaaatgg | 152700 |
| cacagatggaa attccttaca tacctaattt ttccctcccta tttccaatac tttttttttt | 152760 |
| gaatgccaac catagtttca tcttgaggc tttttttttt aattatctcc agaagctattt | 152820 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| cccaagttaga agcctgctt gataattaat attgcttctt agctccctcc agctctcttt | 152880 |
| ccttctgtcc cctggctcta ccctgagcac aaatgataat tctctgtgac catcacagcc | 152940 |
| accatcttac tgtgcctcct ttcaactctt catgtctata tcctcttccc tgaccagcat | 153000 |
| catctcacaa aggactgacc aagccagata tagtctatag ctagacaata aggctataagg | 153060 |
| gtatttaaat agcctcttaa tatgtacttt tgcaaagcct ttatbtcaga atagcctgcc | 153120 |
| ctatgttcaa agtgatcttt tctgactgct cacccaaatt cattctaaag tctctggata | 153180 |
| taagcagaat aggaacaaac ggattcattt tataaagtgc taagggtgca gttaactcat | 153240 |
| aagataaaaac cttaataat tagaaaagtt agtctggaca cggtggtca cacctgtaat | 153300 |
| cccaagcactt tgtgaggcca aggcaggagt attgcccag ccaaggagtt caagaccagc | 153360 |
| ctgggcaacg gcaaaacccc gtctctacaa aaaataaaaa aattagctgg atgtgatgg | 153420 |
| gtgcacctgt gttctcacct acttgggagg ctgaggtggg aggatcactt gagcccagga | 153480 |
| agtcgaggct gcagtgagcc atgatcggtc cactacactc cgccctggat gacagagcaa | 153540 |
| gaccctgtct caaaaataaa taagaataat tagaaaagtt gaatcattag gactttcaaa | 153600 |
| tgtgtcacct ttattggatt acagaatata agaaaaaat ggataaggtaa cattttcct | 153660 |
| gtgtggttat atcttcatt tgtacctcag tgaaaaacta tttctgattc ctaggtttac | 153720 |
| ttgaaaagga gcagagctgt tctaattgta gataattata aactcactct gaggaatcag | 153780 |
| ggttggtaaa gtatgtttt tcacatctt tttgggttt ttttttttt ttttgagatg | 153840 |
| gaatctcact gtcacccagg ctggagtaca gtggcacgac cttggctcac tggaaacctcc | 153900 |
| gcctctcagg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcctg agtaactggg attacaggca | 153960 |
| cccaccacca cacctggcta atttgtatt ttttagtaaac gggtttcac catgatggcc | 154020 |
| aggctggtct tgaactcctg acctcaagtg atctgcccgc ctggccctcc caaagtgctg | 154080 |
| ggattacagg cgtgagtcac tgcacctggc ctgttttata atctttcac ctgccagtca | 154140 |
| ttgattcattc ccaaggaccc agatatctta agaatactgt tactaaagaa attccaggaa | 154200 |
| tggtcagtagc attgtgcctt ttttttttt tttttttggc aggccattata atttcagtat | 154260 |
| aatatttatg gtatgatttt gaatttaact ttatcaaaaa attaaatcac agaggcacat | 154320 |
| agaaaaagtt acagcctatc gatataattta cagaaggatt atattctcaa aataagatga | 154380 |
| ttaaaaataa tttggagata aatccttaca atttactttt ttttaaaca tgatgagcat | 154440 |
| gcctctttta ctcataagtg aacccagttg aagatagaag gactaattaa agctgaaaaa | 154500 |
| atggtgaaca tgtatttagtg attgataata attctaagtg gccgaagaat attaattat | 154560 |
| agtgaacata attttctggc cggtaaaaat aataataggg tgctgataat aataataatc | 154620 |
| agaaaatgca agttaaaaaca aaaaggtacc actttccacc cactggatt ggcaaaatgc | 154680 |
| ctgagttctg ataagatcaa atgttcatag gattagagga attgcttcct gggtcatttc | 154740 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tgtatgcaacc agccacacctta acagcattct ggaagtagct gttaaaatag gaaaatgctt | 154800 |
| attctaaaccc caagaaaacat tagctttgt tccaagtgcgt gtatacagaa agagatgtat | 154860 |
| tataggaaac aatataatag tgaaaaattg gtctggatgc agtggctcat gcctctaatic | 154920 |
| ccagcactt ggaagactag ggtaatagga tcacttgagg ccgggagttt gagaccagcc | 154980 |
| tggatgacac tgcgcgaccc tgactctatg taaaacttaa aacattaagg acatttttt | 155040 |
| aaaaaaaaaaaaaa aaacttattt gaaaatttggaa aacatgttca tcaggagaag acttgataaa | 155100 |
| taacatatttgc acacttacat acagtagaat cgtatatagt agttaaaaagt ggatttatata | 155160 |
| tgtatcaaca taaaagcttta aaatattaat gtaagttag aaaaagcaagc tgcagcatga | 155220 |
| gaccacttaa aaatttttaa gcagaacattt ttttacattt gggctttaaa aagtgggttg | 155280 |
| tatgtatata tgtaaaaagta ctgaaataag gattagaaag caaagatcaa gtaacatagt | 155340 |
| gattatctcc aggaatcaag tacaaactttt gaaaaaaagac tggaggtggc caagcacgg | 155400 |
| ggctcatgcc tgtaattcca gcaccttggaa aggccaaggc aggtggatca cttgaggaca | 155460 |
| ggagttcgag actagcctgg ccaacatggt gaaacaccat atctactaaa aatacaaaaa | 155520 |
| atcagctggg catggggcggc ggtgcctgta atcccaatta cttgggaggc tgaggcaaca | 155580 |
| gaatcgcttgaacccaggag acggaggttg cagttagccca agatggcacc actgcactcc | 155640 |
| agcctaggtg acagagcgag attctgtctc aaaaaaaaaa aagactggag gtgttttagt | 155700 |
| ccattttctt tactataaca gaataacctga ggctgggtaa tttgttggtt tctgcaaaaa | 155760 |
| gaaacttatt tctcatagtt ctagaggctg ggaagtccaa gggcattggt gctaacatct | 155820 |
| gctgggcttc tggggaggc ttccctactg catggtaaca tggggagaa gcagaagagg | 155880 |
| gagtgggcac acacaaaagg ggcagaacac aagggacagc ctcactctat agcaaccccc | 155940 |
| tttcacagta actgtagaag tcactcctgg ccaggtgtgg tggctcatgc ctgtactact | 156000 |
| agcatattgg caggctgagg agggaggatt gcttgagccc aggagttga gaccagcctg | 156060 |
| gacaacatag taagacctca tctctacaaa aaaatttttt ttaatttagcc aagcatggta | 156120 |
| gcacacactcct gtagccccag atactctggaa ggctgaggca ggaggatcac ttgagcccaag | 156180 |
| aagtttgagg ctacagttag gcatgattga gtccactgca ctccagcctg ggtgacaaag | 156240 |
| tgagaccctg actcaaagaa aaaaagaagt cagtactcc tgctttcatg agggcattcc | 156300 |
| tcatgaccca gacccaaatg cctctaaag gtcccaccaa ctctcaacac cattacactg | 156360 |
| ggccaagcc tccacatgag ttttgggg acaagccata ttcaaactgt agcaggagc | 156420 |
| aaatgtataa aagtttaat gggctgtattt atggtaagaa tatgagtgac attatcctt | 156480 |
| gctactgcag tttttttaaa atttcaaaat catgttacga ggaaatatgt aatcattata | 156540 |
| ggaaattcag aaaatgtaaa cataaataaa aagcaccagt aatccaccat caagagataa | 156600 |

| | |
|---|--------|
| ctgtcattaa tattttgatg tgtattgtgt atccttcag aatgatgtgt tttaataacta | 156660 |
| tacacaatgg tttcttgctg ttgtttaaa tcatactggg tttcccttt tactcttaaa | 156720 |
| tatctctact ggtcaataaa tatctgatac cagctctgct acatactgtt aactcaactgt | 156780 |
| ctcccccttt tctttatgcc aactatgttc tgtggggttt cttaaaatat actgtaatgt | 156840 |
| attagcaat gatatgcact tactatgtgt cagacattct gtgtacttta tatacattac | 156900 |
| ctcatttact cctcaacaac cctgtgaggt tgcatgtttt attatactt tggtttatgg | 156960 |
| atgaagaaac ctggttatgg aaggggcaag taacttgccc caggtacttc agctccaggg | 157020 |
| tgtattcctt taaccattaa agcatgttgc ttccccaaact tattcagtcc ctgcggaaac | 157080 |
| ttcaagtaga cccttaatgt tatagggcag ttacactttc agtttcttag ttcattcact | 157140 |
| gtcctctttt agacactgtc ataccgcctc aaaacctcat atccttaagc ctctaaaacc | 157200 |
| tcttcttcaa gaaatcagcg atgacattgc ttgccatctc tttaagacag ttggaaagtaa | 157260 |
| ccattatgac atctacccac ctgcctgcat tcataccagg ttcttcgtcc ttatcactag | 157320 |
| taaaagccaa tccctccatt tgtacactag attccatccc cttaacccta cccagagaca | 157380 |
| tcttttgagt aaatctccca tcttggttat catcagttt tccttccta ctgaattttc | 157440 |
| tcctatttta aaacatcttt tggctggca cggtggttca tgcctgtaat cccaacactt | 157500 |
| cgggaagctg aggccgggtgg attgcttgag ctcaggagtt caagatcaga ctgagcaaca | 157560 |
| tagtggaaacc catctctacc aaaaaataca aaaattagcc aggctgggtg gtctgtgcct | 157620 |
| gtggtccag ctacttggga agctgagaca agtggatctc taggcctgg gaagatgagg | 157680 |
| ctgcagagag tcaagatcgc gccactgcat tccagcctgg gtgacagagc aagactctgt | 157740 |
| ctcaaaaata agtaaataaa taaaacatct ttcaactgagt gcagtggttc acacctgtaa | 157800 |
| tcccagccct ttgggaagct aacgtggaa gatcaactga gctcaggagtt tggagaccag | 157860 |
| cttggtaac agagtggatc ttgtctcag aaaactaaag taaaatttaa aagtagggca | 157920 |
| ggtgtgggtgg ctcacacttg taatccaagc actttaggag gctgaggctg gtggatcact | 157980 |
| tgagccagg agtttgagac caccctaggc aacatggcaa aaccctgttc tacaaaaaat | 158040 |
| acaaaaatta tccagatgtg gtgggttatg tctgtggtcc cagctactcg ggaggctgag | 158100 |
| gttgcagtga gtggagattg caccactgca ctccagccag ggcgacagag tggatccctg | 158160 |
| tctcaaaaaa aaaattaaga agtaacagta ataatgaaac atctttcttta tgcacatttg | 158220 |
| gcagaatgtt gacatttggta gaatctatgt ggaagggtgtg tgggtattct ttccattttt | 158280 |
| ctgtatgttt attttctttt ttgttgggtt tttgtttttt ttattattat actttcagtt | 158340 |
| ttagggtaca tgtgcacaat gtgcagggtt gtaacatatg tatacatgtg ccatgctgt | 158400 |
| gtgctgcacc cattaactcg tcatttagca ttaggtatat cttctaattgc tatccctccc | 158460 |
| ccctgccccca cccccacaata gtccccagag tggatgttc cccttctgt gtccatgtgt | 158520 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| tctcattgtt caattccat ctatgagtga gaacatgcgg tgtttggtt tttgtccttg | 158580 |
| cgatagtttta ctgagaatga tgatttccaa tttcatccat gtccctacaa aggacatgaa | 158640 |
| ctcatcattt tttatggctg catggtgtat atgtgccaca ttttcttaat ccagtctatc | 158700 |
| attgttggac atttgggttg gttccaagtc tttgctattt gaaatagtgc cgcaataaac | 158760 |
| atacgtgtgc atgtgtctt atagcagcat gatttataat ctttgggtg tataccagg | 158820 |
| aatggatgg ctgggtcaaa tggtatttct agttctagat ccctgaggaa tcgcccacact | 158880 |
| gacttccaca aaggttgaac tagttacag tcccaccaac agtgtaaaag ttttcctatt | 158940 |
| tctccatatac ctctccagca cctgttgtt cctgactttt taatgattgc cattctaatt | 159000 |
| ggtgtgagat ggtatctcat tatggtttg atttgcattt ctctgatggc cagtgtatgt | 159060 |
| gagcattttt tcatgtgtct tttggctgca taaatgtctt ctttgagaa gtgtctgttc | 159120 |
| atgtcctttt cccactttt gatagggttg tttgttttt tcttgtaaat ttgtttgagt | 159180 |
| tctttgtaga ttctggatat tagccctttg tcagatgagt aggttgcgaa aattttctcc | 159240 |
| cattttgttag gttgcctgtt cactctgatg gtatttctt ttgctgtgca gaagctctt | 159300 |
| agtttagtta gatcccattt gtccattttg gctttgttg ccattgcttt tgggtttta | 159360 |
| gacatgaagt ctttgccat gcctatgtcc tgaatggtaa tgcctaggaa ttcttctagg | 159420 |
| gttttatgg ttttaggtct aacgtttaag tcttaatcc atcttgaatt aattttgtaa | 159480 |
| taaggtgtaa ggaagggatc cagtttcagc tttctacata tggctagcca gttttcccag | 159540 |
| caccgttat taagtaggga atccttccc cattgcttgc ttttctcagg tttgtcaaag | 159600 |
| atcagatagt tgttagatatg tggcgattt tctgagggtt ctgttctgtt ccattgatct | 159660 |
| atatctctgt tttggtagcca gtaccatgct gttttggta ctgtgcctt gtatgtatgt | 159720 |
| ttgcagtcag gtatgtgtat gctccagct ttgtctttt ggcttaggat tgcctgggt | 159780 |
| atgcgggctc tttttgggtt ccatatgaac tttaaagtag tttttccag ttctgtgaag | 159840 |
| aaagtcatgg gtatgtatg gggatggca ttgaatctgt aaattacattt gggcaatatg | 159900 |
| gccattttca tgataactga ttcttctacc catgagcatg gaatgttctt ccattgttt | 159960 |
| gtatcctctt ttatccatt gagcagtggt ttgtatgtt ctttgaagag gtccttcaca | 160020 |
| tcccttggtaa gttgggttcc taagtatttt attctctttt aagcaattgt gaatggaagt | 160080 |
| tcactcatga ttggctctc tgttgtctg ttattgggtt ataagaatgc ttgtggtttt | 160140 |
| tgtacattga tttgtatcc caagactttg ctgaagttgc ttatcagttt aaggagattt | 160200 |
| tgggctgaga cagtggtttt ttcttagatatacaatcatgt cgtctgaaaa cagggacaat | 160260 |
| ttgacttcctt ctttcctaa ttgaatacccc ttatccct tctcctgcctt gattgccttg | 160320 |
| gccagaacctt ccaacactat gttgaatagg agtggtgaga gagggcatcc ctgtcttgc | 160380 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| ccagtttca aagggaatgc ttccagttt tgcccattca gtatgatatt ggctgtgggt | 160440 |
| ttgtcataga tagctcttaa tattttgaga tacgtcccat caataacctaa tttattgaga | 160500 |
| gttttagca tgaagggttg ttgaattttg tcaaaggcct tttctgcac tattgagata | 160560 |
| atcatgtggt tttgtcttt ggttctgtt atatgctgga ttacatttat tgatttgcgt | 160620 |
| atgttgaacc agccttgcac cccagggatg aagcccactt gatcatggtg aataagctt | 160680 |
| ttgatgtgct gctggattcg gtttgcagt actttattga ggattttgc atcaatgttc | 160740 |
| atcaaggata tcggtctaaa attctcttt ttgggtgtgt ctctgcctgg ctgggtatc | 160800 |
| aggatgattc tggcctcata aaatgagttt gggaggattc cctcttttc tattgattgg | 160860 |
| aatagttca gaaggaatgg taccagttcc tccttgtatc tctggtagaa ttcaagcttg | 160920 |
| aatccgtctg gtccctggact ctttttgggtt ggtaagctat tgattactgc cacaatttga | 160980 |
| gatcctgtta ttgggtctatt cagagattca acttcttcct ggttagtct tgggagagtg | 161040 |
| tatgtgtcga ggaatttatac cattttttctt agattttcta gtttatttgc atagaggtgt | 161100 |
| ttttagtatt ctctgtatggt agttttgtatt tctgtggat tgggtgtat atccccctta | 161160 |
| tcattttttt attgcatcta tttgattctt ctctcttttcc ttctttattta gtcttgctag | 161220 |
| tggtctatca attttgttga tcctttcaaa aaaccagctc ctggggccagc cgccccgtcc | 161280 |
| gggaaggagg tgggggggtc agccccccgc ccagccagct gcctcgccg ggaggtgagg | 161340 |
| ggcgcctctg cccggcccgcc cctactggga agtgaggagc ccctctgccc agccagctgc | 161400 |
| cccgccggg agggaggtgg gggggtcagc cccctgccc gccagccgcc ctgtccagga | 161460 |
| gggaggtggg gggggtcagc ccccgccccg gccagccacc ccgtccggga gggaggttgg | 161520 |
| ggggtcagcc ccccgccccg ccagccgcct cgtccggag gtgaggggcg cctctccccg | 161580 |
| cccgcccccta ctgggaagtg aggagccctt ctgcccggcc accacccgt ctgggaggtg | 161640 |
| tacccaacag ctcattgaga acgggccatg atgacaatgg cggtttgtg gaatagaagg | 161700 |
| aggggaaaag cggggaaaag attgagaaat cggatggttt ccgtgtctgt gtagaaagag | 161760 |
| gtagacatgg gagacttttc attttgttct gtactaagaa aaattttctt gcctgtgtat | 161820 |
| cctgttgcattc tgtgacctta cccccaaccc tgtgcctct gaaacatgtg ctgtgtccac | 161880 |
| tcagggtaa atggattaag ggcggtgcaa gatgtgtttt gttaaacaga tgcttgaagg | 161940 |
| cagcatgatc cttaagagtc atcaccactc cctaattctca agtacccagg aacacaaaaca | 162000 |
| ctgcggagg ccgcagggtc ctctgcctag gaaaaccaga gaccttggc cacttgttta | 162060 |
| tctgctgacc ttccctccac tattgtccta tgaccctgcc aaataccct ctgcgagaaa | 162120 |
| cacccaagaa tgatcaatta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa acagctcctg gattcattaa | 162180 |
| ttttttgaag ggttttttg tctctatttc cttcagttct gctctgattt cagttattc | 162240 |
| ttgccttctg ctagtttttgc aatgtgttttgc ctcttgcattt tcttagtttctt ttaattgtga | 162300 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| tgttagggtg gcaattttgg atcttcctg ctttctttg tggcattta gtgcataag | 162360 |
| tgtccctcta cacactgctt tgaatgtgtc ccagagattc tggtatgtt gtcctttgtt | 162420 |
| ctcattggtt tcaaagaaca tctttatcc tcgccttcatt tcgttatgtt cccagtagtc | 162480 |
| attcaggagc agcttggtca gtttccatgt agttgagtgg ttttgagtga gtttcttaat | 162540 |
| cctgagttct agttagattt cactgtggtc tgagacacag tttgttataa tttctgttct | 162600 |
| tttacatttgc tgaggagag ctttacttcc aagtatgtgg tcagttttgg aataggtgt | 162660 |
| gtgtggtgct gaaaaaaatg tatattctgt tgatttgggg tggagagttc tgttagatgtc | 162720 |
| tattaggccc cttgggtgca gagctgagtt caattcctgg gtgccttat taacttctg | 162780 |
| tcgcgttgcat ctgtctaattt tgacagtgg gatgttaaag tctccattttt ttattgtgt | 162840 |
| ggagtctaaag tctctttgtt ggtcaactaaag gacttgcttt atgaatctgg gtgcctgt | 162900 |
| attgggtgca tatatatatttta ggatagtttag ctcttcttgc tgaattggtc cctttaccat | 162960 |
| tatgtaatgg ctttttttgtt ctctttgtat ctgtttttgtt taaaagtctg ttttattcaga | 163020 |
| gactaggatt gcaacccttg ctttttttttgg tttccactt gcttggtaga tcttcctcca | 163080 |
| tccttttattt ttgagccat gtgtgtctct gcatgtgaga tgggtttcct gtatgcagca | 163140 |
| cactgatggg tcttgactct ttatccagtt tgccagtctg tgtctttaa ttggagcatt | 163200 |
| cagttccattt acgtttaaag ttaatattgt tatgtgtgaa tttgatcctg tcattatgt | 163260 |
| attagctggc tattttgctc gttagttgtat gcagtttctt cctagtcctg atggcttttta | 163320 |
| cattttggca tgattttgca gtggctggta ccacttggtc ctccatgtt ttagtgcttc | 163380 |
| cttcaggagt tcttttaggg caggcctggg ggtggcaaaa tctctcagca tttgcttgc | 163440 |
| tgtaaagtat tttatctc ctccacttat gaagcttagt ttggctggat atgaaattct | 163500 |
| gggttggaaa ttgtttctt taagaatgtt gaatattggc ccccaactctc ttctggcttc | 163560 |
| tagagttct gctgagagat ccgctgttag tctgtatggc ttccctttgtt gggtaacccg | 163620 |
| acctttctgt ctggctgccc ttaacatttt ttcccttctt caactttggt gaatctgaca | 163680 |
| gttatgtgtc ttggagttgc ttttctcaag gagtatctt gtggcgctct ctgtatttcg | 163740 |
| tgaatctgaa cattggcctg cttgtctaga ttggggaaatg tctcctggat aatatcctgc | 163800 |
| agagtgtttt ccaacttggt tccattctcc ccgtcacttt caggtacact aatcagacgt | 163860 |
| agatttggtc tttcacata gtcccatatt tcttggaggg tttgttcgtt tctttttattt | 163920 |
| ctttttcttc taaacttccc ttctcgcttc atttcattca tttcatcttc catcactgat | 163980 |
| accctttctt ccagttgatc gcatcggttc ctgaggcttc tgcattcttc acatagttct | 164040 |
| cgagccttgg cttdcagcccc catcagctcc tttaagcact tctctacact ggttattctt | 164100 |
| gttatacatt cgctaaatttttattttt ttcattaaaaaaaacttttgg ggtccctcc | 164160 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| cttaatcctg cttctctt cagttattac ctcattcctc ttcttccttc gacagtaaaa | 164220 |
| cttctcaaaa gacttgttgg tattcactgt ccagttgctc tccttccttt ttatcttggaa | 164280 |
| ccccactcaa accaggctt tgccctgct gctccagaaa acatctttt ttttttttt | 164340 |
| tttctctctc tcaaggaaga gtctcactct gtcctcagg ctggagtaca atggcatgat | 164400 |
| ctcagctcac tacaacctct gtctccaggg tcaagtgtat tctcctgcct tagtctccca | 164460 |
| agtagctggg attacaggtg cacaccacca cacccagcta atttttgtat gtttagtaga | 164520 |
| gacagggtt cactatgtt gccaggctgg tctggaactc ctgaccccaa gtggctgc | 164580 |
| catctcgcca tcccaaagtg ctgaaattac aggcatgatc cactgtgcct agccaggaaa | 164640 |
| cagcgtctta atatgatagt tactggtgc ctccatgtt ctagatccag cagtaaaatt | 164700 |
| ctcagtcac agtttattt acctgtcaga aacatctgtat acagttgatc acacacttct | 164760 |
| tcatgaaaca ggttcttaat cccttggta attgtgttct tagttcttg ctgctcagaa | 164820 |
| tgtggctgta gtagcatctg taccacctgg gagccttta gaaatgctaa gtttagata | 164880 |
| ccaccccaaga cctgaatcaa agactgcatt ttaacaagat ccccaaatga ttcgtgtcca | 164940 |
| tattaaagtg tgagaaaacac tgcttcagg catattctcc tgattaccct tctactcact | 165000 |
| gtctactcct cagctggttc ctccctcct tcttggtgt ttcgtgggtt gacaagtcata | 165060 |
| ttaaaatacc tgtaatcagg gccgggtgtg gtggctcacy cctctaattcc cagcagtttgg | 165120 |
| ggaggccaag gcagatggat cacttgaggt cggagttca agaccagctt gaccaaaatg | 165180 |
| gtgaaacccc atctctacta aaaataaaaa attagctgga cgtggggta cttgcctgta | 165240 |
| atcccagcta cttgggaggc tgaggcggga gaatcacttg aacccgggag gcagaggttgc | 165300 |
| cagtgagcca aaatcgtgcc attgcactcc agcctgggtg acaagggcaa aactccatct | 165360 |
| taaataaata aataacctat aatcagaacc agcaatacaa agtattatca aggataaaga | 165420 |
| acaactggaa ctctcataca ttgctgtaa agatttaaa tgatacagcc attttaggga | 165480 |
| tcaggttggc agtttctttt aaagttaaat ttaccatttg tgcaattcta atcctaccta | 165540 |
| attacccaaa ataaatgaaa ccatcagtca acaacaaaga cttgtatatg aatacagcat | 165600 |
| cttcttcata tttgccacaa actaggaaca acacagtgtc caataagtaa atagataagt | 165660 |
| tgtgatatac ccatacccg taacactgca tgcagccagt gcgtgaatct cacaattgtt | 165720 |
| ttgctgcgca aaagaagcca ggtgattctg tttatatgaa atttgagaaa aggcaaaatt | 165780 |
| aatctgttagt gacagaagtc attatcaatg gttcccaag cctaaagggg gtgttactaa | 165840 |
| tcgcaaaaat gtatgaagaa actttctggg gtgacggata ttctttatat tgattgtgac | 165900 |
| tggtcattac acaagtgtat gtgtgttgg aaactttaa aactgtccat gtaaaatggg | 165960 |
| tgcatttcgt gtgtaaactg tacctcagta aatttcagtt ttaaaatgtg aaaaatacct | 166020 |
| gatggcttac acctataatt ctagcacttc gggaggccga ggtgggagga tggcttgagc | 166080 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| ccaggagttc aagaccagcc tgggcaacat agtgagaccc atctatacaa agcagtttt | 166140 |
| taattatcca ggcattgtgg cgccccactg tagtcccagc tacacaagat gctgagttgg | 166200 |
| gtggatctct tgagcccagg aggttgaggc tgcagtgagc tgtgatcatg ccactgtact | 166260 |
| ccagcctggg caagagagca acaccctgtc tccaaaaaaaaaa aaagtgaagg aaactaaaaa | 166320 |
| atcaaggcaa aaatagaatt taggccacta tggagcataa cttaaaaata tgtgaacttt | 166380 |
| acctattcga tatttaatt attttaaag tgataaatga ttactgacta cagagaagta | 166440 |
| acagaatgcc attctcgta atcttacttt ccagggttgt aataagggag cagagggcat | 166500 |
| caaagtataa ggaaggctgt aatttggcac tgcaccact atcataccta ccagtccagg | 166560 |
| tggtcaccca aggagagact catcttgctg cctaaagtct gatgaacctt tgtaaaattg | 166620 |
| tgcagtatta ggtgaaagag ggctgacatg caaatgtcta agtaggtcag ttctgtgttt | 166680 |
| taccaagagt taaaataact tgaaaatggc agcagactta agtgagagat gctagtggct | 166740 |
| tttacaataa agctaagttg ataaattagc caaatggcat agcaatatta tcaataggca | 166800 |
| tttaatgat aatctctcat tgtttctta aggataagat caagtgtatgt aacatgaatg | 166860 |
| acaggattta actgggttca tactggatga atgatcatac ctgaagacag caaactataa | 166920 |
| tgagattcct atcctcagtc ctctctgaa tataattacg tattttagaag taacttatgt | 166980 |
| gaggaattat tagcatgccg atctttaaaa atctcctttt ttcagctctc acgtaagact | 167040 |
| cttggaaacaa gaaaataaaaa ataacctatg ttttattaaa gaaaaatgaa gcaggcaaga | 167100 |
| aaaaaccgac ttttttagtg aaagctaaag ttttattctg aaattataga ccatgtctac | 167160 |
| aaaatttaaa atcctaaggc tggcgctggt ggctcacgccc tgtaatccca gcactttgg | 167220 |
| aggctgagggc aggcatatca cgaggtcaag agactgagcc catcctagcc aacatggtga | 167280 |
| aaccccatct ctactaaaaa cacaaaaatt agctggcat ggtggcgcc gcctgtatgc | 167340 |
| ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tcacttgaac ctaggaggtg gaggttgcag | 167400 |
| tgagccgata tcgcaccacc gcactccagg ctggtgacag agtgagactc tgtctaaaa | 167460 |
| aaaaaaatcct agtcaagtcc aaaaaaagag aaatatacaa gtataagatg gggaaaatgt | 167520 |
| tttataaggag caattcaaga ataattattc taggattgta attgaatata atccttttg | 167580 |
| tgccctttt taaaaattct atttattgtc ataaattttt acccagcagc aggaagcatg | 167640 |
| taattaaata taatttaat tggactcagt agcatgactt tggctgccat aacaatcaca | 167700 |
| ataatgtctg attaatgtt gtatgccac catgtggag atgaagatga ggatctcacc | 167760 |
| atagtttgtt ttggtagat ccgatctgaa gtattgctt 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 tcctttgggtt | 168000 |
| gatacgatat ttgttctttc ctagtacttc tgtaaaactg taatgccttc cttAACATCT | 168060 |
| taccaaggaa agagggaggt ccaatctaattatcccttaatt aatggattga cttctgtgtc | 168120 |
| atatatggca aagtAAAGTT gatataATTCT tttcccttc cctactccc AACAGTTATG | 168180 |
| tgagttatTT gtttctgtt attttgttt gggtttttt tttggcattt tccattgtaa | 168240 |
| ctgggtggtg cttAGGAAT tacgtttAGT tgccccCTA tatAGAATTa ttTAGGGTAG | 168300 |
| tgattactgt gaaACATTAT cttatgtAGG gattcggttG tgtctcatCC catttctcta | 168360 |
| gctggggat tagACCCCCt tttccttcca gccttcatt ctacAGACCT ggacttctac | 168420 |
| tctttgctgc tttgttaca gaaggattac agaaAGAGAA ttattcaatg agataAAAAT | 168480 |
| taacaAGCA gtttGTAAGT aataaAGGT tacacAGGTaaAGTgttG tttcAGGTTG | 168540 |
| tatTTTATG caactcggcc tataACAAT ttatGCTATA taacttctat gctgggtata | 168600 |
| tcactggttc cccaattaca tttatATCtt gtaattATC tagtGCTTC ctggTCAGAA | 168660 |
| aatttcttc cccACTCTCC ccAGTTACAT ttctgtctac tctattttG ctatattcct | 168720 |
| ctgcatcaaa ttGTTGAAA ggattaACAC catCCATGG agAACACCTT tatTTCCCC | 168780 |
| tcttttatct tcAGCATGCC tctgtatTT gatATGGTTG aAGCCATTt gttttgttt | 168840 |
| ttaAGTCTG cagaaaaAG aACCTCCTT caaAGACCAA cacCTGGCT gtataCTAGA | 168900 |
| tcccAGGTCT ctctgagtgc aggACCTAGC tccACCAACC AACACCATCA tcatttATCC | 168960 |
| ccctttCTTT ctaatggaga caAGATCTCA ccATCTAAA gctttGATTG gggcccATT | 169020 |
| atTCACCA GTTTTAACT ttGTATGTCA ctgcAGAACT ttGTAAGCAG tgAGACCTAT | 169080 |
| aaccGAAATA acatTTCTT tcAGTGAAG AGTACAATA tgATGTAGAA cactgAGCCT | 169140 |
| aaAGTCATGA caAGATAATT ttCAATTGTA gtaAAATGCTA tGAAGAACAT AAACtGTGAT | 169200 |
| atGAATAGTA atGGAGAAG ggattACTT AGATAAATAG taATTTGAAA tgAAAATTT | 169260 |
| atCTAGAAAA tactTTAAAA ttTTGATAT tgGGAAGAAT gaggACGTT AAATGAAGAT | 169320 |
| gagACAGCAT gaATAATCTT ggttatttgc aaATCTTCCA ctTTAACAG tgTTTATTGC | 169380 |
| atGATTTGA ttATACCATT tggATTTAA attCTCATTt taAGGTAAAA ctGTCTAATG | 169440 |
| atCATTGTCa gattcAGAA gtGTcatATA gCTATTCTCT ccGGTATTCA attAAGAAAA | 169500 |
| ataACCTTGA ctAGCACATT atATGCTATC tattGTagTT gattcAGTAG ACATGTATTG | 169560 |
| aataCTTACc acACATACCA AGCACTGTTc tcGGCACTGG gtATACAAAG AAATAAACAA | 169620 |
| gacACAGCCC ttTGAGAGAcA ggAGGATCTC ttGAGCCCAG gagGTGGAGG ttGAGTgAG | 169680 |
| ccaAGGTCGT gCcActACAC tCCAGCCTGG gtGATAGAGt AAGACTTTGT ctccccAA | 169740 |
| acaACAAACAA caATGCTGCC ttTACTTCA atGAATGTag ctAAAGCAGt ttTAGGGGT | 169800 |
| aACATAGATG atTTAAAGT tATCGTTGAC ttAAAGATAG ACCTACTATG gCcATTtTAG | 169860 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| agaaaagttt ctcctcacta gtttaagaa aatatttaa gaatatatga caactaccc | 169920 |
| taaaaatagt tttaattacc aaactgcatg ttctagtagt ttacattcca aatagaagtg | 169980 |
| aacataggca cgttgaaaaa acacatgaat caagccatta ttatgataat tactacataa | 170040 |
| gtttagcagt gaaagagcac tttcagttcg gtttagtcatg ggaaagcttc actcaggagt | 170100 |
| tagaatttgt attcagttt aaaggatgga tatgaatagg tggaaaatag aacgaaagct | 170160 |
| aacctggagg gttgggtgta ggaggggagc attgaacaca gtgggtggat taaatatcaa | 170220 |
| ggtatattta aggcacatgg ataaataggc ttgactggag tgaaaggttt gtattggtaa | 170280 |
| ctagaaaaag ataaagcaaa gtctttaat agaaaacaag attttgcactg taccattata | 170340 |
| gtgatatgtt cctataatct taaattcatt tacagtctat tttaatattc tgtgaagggt | 170400 |
| ttattacaat gtactatttt cagttgtatc atgattctaa ataagtctt acacccccaa | 170460 |
| gtatgttctg tagatttcga ggccagagtc cttagccct actcaggta aatgatgtt | 170520 |
| ttgttttca gttacttaca cgccaagtca atcatccaca gagacctcaa gagtaatagt | 170580 |
| atccttcctg aaatttgcgt gcgaagtttgc aaaaacatcct gacttttct tctgcatttt | 170640 |
| gtcttcacat tatgaaaaaa cagtttcat gctaagttcg atatactgta aagagaatta | 170700 |
| ataaaggatt gtgcacatgcat gtataggaga gcaggatacc acagcctgct tttggttct | 170760 |
| cgacaactga acattacaag aaaatctatc agaagtctt acaatagtag gagttttga | 170820 |
| ttgcttgctt acattttatc agcactataa aactgatagt tttgtagcta tctattagtc | 170880 |
| cctttcagac ctctgacctt gctcagtggt agttgagata taactgaaga ctctaaatta | 170940 |
| tataacaatg aggtgagaaa aacataatat ttctcttccc taagtgcaga ctaagataact | 171000 |
| atctgcagca tcatttcattcc aatgaagagc cttaactgct cgcccaggag tgccaagaga | 171060 |
| atatctggc ctacattgtt aaaaatcta gggaaagttt tagttctcc tataaactta | 171120 |
| ggaaagcatc tcacccatc ctaacacatt tcaagccccaa aaaaatctaa aagcaggta | 171180 |
| tataggctaa atagaactaa tcattttttt agacatactt attgactcta agaggaaaga | 171240 |
| tgaagtacta tgtttaaag aatattatat tacagaatta tagaaattag atctcttacc | 171300 |
| taaactcttc ataatgcttg ctctgatagg aaaaatgagat ctactgttt cctttactta | 171360 |
| ctacacccatca gatatatttc ttcatgaaga cctcacagta aaaaataggta attttggct | 171420 |
| agctacagtg aatctcgat ggagtgggtc ccatcagttt gaacagttgt ctggatccat | 171480 |
| tttggatg gtaagaattt aggctatttt tccactgatt aaattttgg ccctgagatg | 171540 |
| ctgctgagtt actagaaagt cattgaaggt ctcaactata gtatTTTcat agttcccagt | 171600 |
| attcacaaaa atcagtgttc ttatTTTta tgaaataga ttttttaact tttttctta | 171660 |
| cccttaaaac gaatattttg aaaccagttt cagtgtattt caaacaaaaa tatatgtctt | 171720 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| ataaacagtg ttcatattt tattctaaa taaatatgaa ccctaaaac gaatatttg | 171780 |
| aaaccagttt cagtgtattt caaacaaaaa tatatgtctt ataaacagtg ttcatattt | 171840 |
| tattctaaat tgtttaaagt attttgtgtt caaatgttc tgtgtaccct gttaaaaaaa | 171900 |
| aaaacaggta tgcaatttaa ggcaggtgtg atccacagcc attattatgg tttgctaag | 171960 |
| agaactactc cttaaacag agaagctgtt tcgcaatctt attaagcct aaattggaaa | 172020 |
| gttacttcct ttagactaga aagtatctca taattatggg gcagctggaa gagggaaagac | 172080 |
| aaaaaaaaat gagaggtaga ttaacagcct tgtgctgtct tgcatagctc tttcttcctt | 172140 |
| cttgggggg gctttgtgga aaagaagaaa gagaagttct aaaagaaggg aacaaaaact | 172200 |
| tgtgtgcatt gcagcaagct gtggaaagct cagtcatacg aatcattccc taaaacagca | 172260 |
| ttcttaaaag ggtccctcac accgttttag agggtccaca agatctccc tttgtgagac | 172320 |
| aagattttct ttatatcctt caacaaaaac aacacattgc aacagactga gtcaaaagc | 172380 |
| aaatatgaga atccagctgg ctgctttaa gccagacatt gaggagaatc acaggccact | 172440 |
| catggggct ggagtccata gttccagcta cctgggaggc tagggcagga ggatcacttg | 172500 |
| atcccaggag ttgactggcc tgctcaacat agtgagaccc catctctaaa ccataaaaagg | 172560 |
| aggataattt tagtactatt cttcttacta aactttttt tgataatagt tattttcat | 172620 |
| taaaaatgaa tgatctgtgt taacatctac ttgttattat tttagtagtt aaatgaatta | 172680 |
| ctagtttaat ttctccatta aattttatg gtaaacatcc acagatataa tctacctaaa | 172740 |
| caaaagttct ttatcatcct caataatttt taagagtcaa aaagagtctt gagacaaaaa | 172800 |
| agtttggaaa acacagctct aagctgaata cagccttcc aaaagtctta gtcaattct | 172860 |
| aagctttaaa taacttaatc tgcaactaaga cttcggca ccctgctgga aacagaaaaag | 172920 |
| ttgttaagggc tttcaaagcc acaaacttta ttagcagtc tccagaaagg gaagtccaag | 172980 |
| ataggactcc caagtttgc aaaataaacc tagagttaa ttgagctgtg atttcttatg | 173040 |
| acagtaagtg gaatttagggc aggtggcaag gtggaaagg ggacattgga cttagaagat | 173100 |
| ctgtattctg gtaccctatt tggccattaa cctgcaagtt tcttaacctc cttaagtct | 173160 |
| acatctgaaa tggtagttt gacttagata tttccatgc cccttttc taagattcgg | 173220 |
| tgactggagt tagctagatt tttccatca tttaacatat gttaacttt taattaataa | 173280 |
| ttataagtga tagaaaaatt aataactata atctgatgtc aggacccctt attaaggcat | 173340 |
| acacaccttgc tgaaaaagat ggcaggttat cctaaaaaga tgagggaaaa cagattttaa | 173400 |
| gtgctgaaat tgcaaaacctt aaaattataa acaattgtca cgtgctttta aagtatgtta | 173460 |
| atttttgact atgtggaga gttaggctca atcaagtctc cagtttgc ctacttttt | 173520 |
| caaaaacctt agtttataca gttttagat tattatacat aaagttttat atttcttac | 173580 |
| aattaatttt ttgttatac ctgtgtaat gggttctcc tttattctt catgctgagt | 173640 |

| | |
|--|--------|
| ttaaagacga gagaataata gccaacagta cccttattt taaaaccaat cctgggttga | 173700 |
| tactgccctc agaaacaaat atggaacatc cgtatcatag gagagaagag tttggtcata | 173760 |
| actaaggctg tgtggcctt tgaattatat acaatgttct tctcaacttt gttttatttg | 173820 |
| tatcttagga gagaagaaaa cctttgtgag agttttaca aattaaatca ctaaattgaa | 173880 |
| gattcgcat gcatttctta aaataggta catgcaactt ttcatcaaac tgtctaccaa | 173940 |
| caacagtgtg agataaaact aaattaaaaa aaaaaagttc atctgattt tactccatct | 174000 |
| ctcacaaaaa ttggtcaggc tttgaacatt ataccttgc cataccagcc tctcagtatt | 174060 |
| ctggcttgc tattacatca cagttatag tggttattt tgtactgtat tactaaaagc | 174120 |
| aactatgaac aaaatgtatg acaaagcgaa gtagatacaa ctttctcctt cactccatc | 174180 |
| ctctcacgct cttaggaca tcccacagat cttccatcag tggttctcaa ctttgggttgg | 174240 |
| acactagaat catctgtgga gctttaaaga ctaattaatg tttgggtccc acccccagac | 174300 |
| tctgttacgt tgtgtgattt gactggagtg tagtctggac gttgagggtt ttaaggctcc | 174360 |
| gcgggtcatt ctcatttaca gctgttgctc agtgcattt ttgcctctcc ttgtgagatg | 174420 |
| cctgccttac ccagagcaat aaccaggaat cttgtcccag gtcttcagt cattttgca | 174480 |
| gagtttagtac cactttgct gtcaaattga cattgtcaca aactttcat taatatactg | 174540 |
| ccatttcgat tccttccaaa tgaaacaata cagaagacgc aaggtgaaag aataactctt | 174600 |
| ttaagctaattt aattaaccaat ctgtttattt tatttcatgt aaataagaaa cctaatttgt | 174660 |
| caatacaatg actgaaatgt gtaaaaatgt agcaaataatg attgttcat tgcccaagaa | 174720 |
| gcagcagcca gaagattctt tataccatct ttactaaat ctacctgctg tcttgcttt | 174780 |
| gttaataaaag catccatggc atgttatac catatgctt ttccatagtt tgaaagggtt | 174840 |
| tttgagttt tcaagtctga aattctacca ttatattctt aggtgtcctc agatgagaaa | 174900 |
| agttgttgc accaatggga aaacttaaat tgtaagacag ttactacagt agttgtgctg | 174960 |
| ctcctaagca tcttataacc acaagtcttag tatttcttgc ctgaatcagg aatgggaagt | 175020 |
| gggaactgat tctaataaggg taagtcatgg gaagaattca tctggcaatg atggtatttt | 175080 |
| ctgcagaaag attgcctaaa taattactaa attataaaat cttagtaata caatacaaaaa | 175140 |
| tctctgctaa tactgtctt ttctgagttt gtagaggttt ttttcttcag cttaatcagt | 175200 |
| tttatttctt tgactattaa gagaattgt tacatattag acagggtttt taatggtaaa | 175260 |
| agcattgctc taggaattat agtaggtgt ttttcagtct ttattcaatt gaagtgaaga | 175320 |
| atattttctt ttgttatgttc taacaggcac cagaagtcat cagaatgcaa gataaaaaatc | 175380 |
| catacagctt tcagtcagat gtatatgcat ttgaaattgt tctgtatgaa ttgatgactg | 175440 |
| gacagttacc ttattcaaac atcaacaaca gggaccaggt aaatatttac cacgtttgg | 175500 |

| | |
|--|--------|
| tgtttatTTT accgtctata tacaaggctc cagttgtaga aaataagtgt taactcctgg | 175560 |
| gtaaGCGtga aggatAGATT tcTTGATTT ttGTTACCAg tttAGAAAT CGTTGTATA | 175620 |
| ctttGGCAG taATAGCAAC acGTtaAGTC ctTCCCTCAG aATATCAGTC atGAATGTta | 175680 |
| caatGGAATA aaATTCCtGA tttCTGACT agAAACTACA gTTACAAGAA tGGATAATTc | 175740 |
| ttGACCAtCG cacaATTAGA agAAATGAGCT ctGCTACTAT AGCATCTGGG cATTATACTT | 175800 |
| ttCACTGTAT cacAGATTGT GCTGTcAGAA cAGGTACTCA GCTATGAGAT CTtTATATTa | 175860 |
| aattCTTTA aaATTACTAA ggTTTCTtGA aATCTTAAt tttAAAAct aggtAAATGG | 175920 |
| aAGAAATCAT GCTTGTATT TTCTATAATG agAAATGCTAG TAGGAGGGTA ATTTTTACT | 175980 |
| tctttccTT cctaAGCAAC tattCCCTGT ccCTTACCTT cAAAAGGTA ctaACATAGC | 176040 |
| ctcatGGAGC tCTTAGCCTT ttCTATCTCT GcCTCAGTAG GCTCGCTTAG ACTTTAAAAA | 176100 |
| ttGGCCAAGA aaAGTGAATT ATCTTACTA AAATTACCTT GGATAACTAC ATTTAAAAG | 176160 |
| atTTGTGATT GTGTGTGTAg AGAGATTACA ACAGTTACAC TGTAAATAA TTAGAAAACA | 176220 |
| ctAGTTGACC acATAAAACTC TGATTAAGA ATATTCGAC tttATGCTGT GATTGcCTC | 176280 |
| agaATCACCT ggAAATTTG CTTAAAATG gAGAAACTGG AGCAGATTGT aATTAATGG | 176340 |
| ggAGGGTCCA atCACCTGCA tttttCTG tttcccAGGT gattCTAATA cAGACCAAAG | 176400 |
| ttGAGAATCA ccaATCTAAA gATTTTTT AAAAACAGTG cAGGTTTTT AGTATTtCA | 176460 |
| taACTTCCCA acCTAATGAA ATGGTAGTT TTGTATATAA ATGTTACTGC ttcATTtAAG | 176520 |
| tgATTTGTCT GTTTGTCAA GAGCTCAGCT CTATTTTT GGTGCTAGCT CTGAGTAGCT | 176580 |
| ttCTCACTTC acCTATTGTG ATATCGGAGA AATAATCTCT TAAGTTACCA TGTACTTTGT | 176640 |
| gtGTGTACTT ACTGAATCAC CATATGCCCTT ACACACAACA GTGGTCTTGA CTGTGTTGA | 176700 |
| tggTTTTAA AAATGGCTAC ATTCTACCC AGTTcATTAT AAAACTAAAT TTAGTTGGT | 176760 |
| gttGGCCTT CTAACTACTT CATAGCTTA GAATGTTGAG TCTTAGCTT GAGTGTGTA | 176820 |
| caACATGACT ttGGATCTGA tGTTTAAGC CTGAGGAAA CTTAGATTCA GGATGGACTG | 176880 |
| aaATTCAGC TAAAGAACAT AATTGAAACA TTGTACTTAC TGTACTGTG ATAGATCTAG | 176940 |
| ATCACTGAAA TGATTGATT GACAATGGCA GTGGGGTAG CAAAATGGTC TCTAATTAC | 177000 |
| aAGCTTCATG TCCTCTGTCT TTTACAGTCT TATTTATTCA ATCATAcAGC ATAACAGCCT | 177060 |
| gtACCATGTT CACTTTCTCT GTATATAATA TTTTCTGGA GGAATTATGG ATTTTTAGTT | 177120 |
| TAGTTCAgT TGATTATCA TATAGACTAC AAATTAATAA AAATTATGA ACCTAAGATC | 177180 |
| TGGATGAAAT TCATTTGTCA GTGAATACGT TtATCTTAGT ACAATAATAA AATTATAATA | 177240 |
| TAGAAACAAG TATTATCTCC AAAATACAGA TAAAAGCATC CCAGAGTTCT TCTCTCATCC | 177300 |
| ACTTCTTGGC ATTTAGGTG CTTGTCCTC CATGGGAGTA TAATAATGA TGTGGCAAGG | 177360 |
| GCTTACTCTC CATGAGAGGA ATGTGTGACC AACAGAAGGG TAAGGCCTT ACTAGTTAAT | 177420 |

ES 2 905 208 T3

| | | | | | | |
|---|-------------|----------------------|-------------|-------------|------------|--------|
| tctttctaatagtatagttaaacacctcgaaattgcta | gtctgaaacc | aagttaagta | 177480 | | | |
| ttaatggagaagaaggaggtaaaaagaatgatgcctt | acaactaccc | ccattctgt | 177540 | | | |
| tcattaccccttagtctacttacgtcaaatagtacttct | atgaaactcc | acatttgaa | 177600 | | | |
| gggttaactctggccatcctcagtgaagct | gcccccaggta | ttgctccatt | catccttga | 177660 | | |
| tttttcttttgcatactataatacttgat | ctccatagct | ctcagattag | acttctgttt | 177720 | | |
| aaaaatccagaatattctttaactatgcaatgtgaatacc | attcccctag | actctcatac | 177780 | | | |
| ccatagtcgagggtggcaga | ttttgcctgt | aaattcagag | cacagctggt | aaagcagtgt | 177840 | |
| gatgtaatggcaggcattggactcaggtaggttagactagg | tctacccatt | tctctggta | 177900 | | | |
| tcttttttttttcttttttttttccaagacggagtcttgc | tgtgtcgccc | 177960 | | | | |
| aggctggaaatgcagtgccctgatctcagct | caactgcaacc | tctgcctccc | atgttagcga | 178020 | | |
| ttcttctgccatcagcctccc | gagtagctgg | gattacaggg | acgcagcact | acacccagct | 178080 | |
| aattttttgtattttttgt | agagacaggg | gtttcaccat | gttggtcagg | ctgggctcaa | 178140 | |
| actcctaaccatgtatctgc | ccccctcag | cctgccaaag | tgctgggatt | acaggcgtga | 178200 | |
| accactgcac | ctggcctttt | ttcttttttcaattacctgc | aaaataaggg | aattcggcta | 178260 | |
| agaatttcttccagcttcaa | aaatcagatt | ctttctaaa | atagttctct | tagcttttg | 178320 | |
| caaagtagtg | tgcctttta | ccttattca | ccctagcact | aaagtctgg | aaatcacttt | 178380 |
| gtcatcccccaactctctt | atcattctaa | cattttctc | tctaattcacc | ctgttcttcc | 178440 | |
| ctccttca | gttgcattttc | ttgtaaatttg | ggattaataa | tgtgctcact | taagtatatt | 178500 |
| gactataccttatggcatttt | cgttcattgg | agtagaagtgc | ccgtgtcttc | tttgaagaat | 178560 | |
| agatagcata | tatctgttat | ttcaagtgtat | ttattccagt | tataattgct | gcataacaaa | 178620 |
| ccacccagaa | tgttagtagct | taaaatatga | atctgttaggt | tgggcttttca | tctgtgagga | 178680 |
| agattcttac | ctgtttcaca | ccgtattgac | tagtagat | ttacggggtg | ttaaaaggat | 178740 |
| ctactcagaa | gtggctcatt | catgtacctg | gcaagttgg | gctagctaga | agctagaagc | 178800 |
| tcagttattc | tccacatgag | cttttcatttgc | tgacactt | cgccaggctt | caaggacctc | 178860 |
| ttcattggtc | tttctcacag | cgtggttgct | aggttctaag | cacaagatct | gaagaaacag | 178920 |
| gaagtaagta | ctagtcctt | atcagtaggc | aaatttttt | aatagaaaat | gtttcaata | 178980 |
| ccaaactat | gcaaagcact | atgaaatata | gaaggattca | aatgaataa | aacaaaaccc | 179040 |
| aggctctgct | ctcaatggca | tgtgcagttc | tgttggggcc | gtgctgggg | tgatactgaa | 179100 |
| aatgagcaga | catgagctcc | agtaatacca | tggagtgaat | tgacagggtc | gagacaccag | 179160 |
| gagtaactgag | tgtgtattga | aagtatgaaa | aatcagtccc | agaatttga | gctgggtat | 179220 |
| tggtttcgtt | gtgtatgtgc | cacatgaatc | ttctgtccat | gaataaacatc | caggaaaaac | 179280 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| ttccctttt tcttcttct gtttcttcat cagtcagcct ctgcacccca ccccagcaga | 179340 |
| tactgaaaagt ttccctgcttt ctgctctgca ctaactaaat tctgtggat gtataaaaac | 179400 |
| atgagagttg tcttgattt ttttctcac attcctcctg aaagactctt gaaaaactat | 179460 |
| gtatctcctt gtatattttt taagttggca tctaaaagtt tttatcttaa gtttaaataa | 179520 |
| ttgcaaagaa tgtaatttcc agtatattctt attaacattt taaaataaga ctactatatt | 179580 |
| agatacatat atatccctct ttttgaataa tatacatcaa aatctaaaaa ccataccgat | 179640 |
| tttatgccta ttaaaaaata ctgaagctct tcattaattt ctggaagttt tacatggtc | 179700 |
| ctttttctc ttcaaaactat ttgtattgtt tctgtcacag aacttcatcc taatgtaca | 179760 |
| tatTTgtatg tttaaagcc ttttattgtat tacctaagtt acatctctgc aataaaagta | 179820 |
| tgtatataaa tttaattta gaattttaca aaattgtgac ttcaagctct gattattaat | 179880 |
| tttttaattc tgaattatgt ttgttgca agtaatatat aactgatgaa agtagcatat | 179940 |
| aagtttgat atatggaaac atagaatgta aaatttatatt ggaaatatgt atcttaatga | 180000 |
| atgacatggg gctttcttt tcccttcaat taatgtatgt atctgtggat aaatacaact | 180060 |
| ttttttag gacactagat actaagactt agtattgatt ctccatata ttcattttta | 180120 |
| aagaggtaaa tactgagaaa tttatctaa attataagaa gatgacaaag gcaggagttt | 180180 |
| tgttataatc acatgcagag tttagtagtc cccaagacca gcttcagggt tggtaaaagg | 180240 |
| acttgctgaa aactcactga aagctgctca agactcactg acaactgtta cattcacagt | 180300 |
| tacagttat tacaatgaaa gaatacagat caaaattaac aaggaaagag actcatagga | 180360 |
| cagaattcag aagcgttctt gttggagctt cctgtcaccc tctcccaatg gagttgtgga | 180420 |
| cagagcttcc agtagcaatg tgtgacaaca cacatggatt attgccaacc aggaaagctc | 180480 |
| acctgaggct tggagtctag agttttattt ggggttcagt catatgatta accacctgctg | 180540 |
| gggctgacct tagttccag ctctgcaga ggtcaagctg atgccacatg acccagagcc | 180600 |
| ctctataaat cacattgtta gcacagtctg tctggcatgg cccatggccc ccagataaac | 180660 |
| agacactctg atcaggcagg acatttcaag gacttagtga ttaccccca ggagccaaga | 180720 |
| gcaaaggcta gctctctttt tggcaaggt taattctta ccacatacta tatatcactc | 180780 |
| aatcatctga gctcattcct ataatgtacc aaaatttaca tagtaacttg tcattaaaaa | 180840 |
| tgtttaaaaa gctcagctga cattcaattt aatatttttgg aaagtaaaga attggaaacc | 180900 |
| aacagactcg ttacccattc gttggagccc agttgacac cagtatttag aatgtctct | 180960 |
| ttgttgcucc agaggttttt acaccctggg acaatgtata ctatagttt gttacatatg | 181020 |
| ggtaaaaggt gtgcctttt ttttaattt aaagttttag ggtacatgtta cacaatgtgc | 181080 |
| aggtagtta catatgtata catgtgccat gctggtgtgc tgcaccatt aactcatcat | 181140 |
| ttagcattag gtatatctcc taatgtatctc cctccccact ccaccaccc cacaacagtc | 181200 |

| | |
|---|--------|
| cccaagagtgt gatgttcccc ttccctgtgtc cacgtgttct cattgttcaa ttcccaccta | 181260 |
| ttagtgagaa tatgcgggtgt ttggttttt gttcttgaga tagtttacca agaatgatga | 181320 |
| tttccagttt catccatgtc cctacaaaagg acatgaactc atcattttt atggctgcat | 181380 |
| agtattccat ggtgttatatg tgccacatTT tcttaatcca gtctatcatt gatggacatt | 181440 |
| tgggttggtt ccaagtcttt gctattgtga atagtgccgc tataaacata cgtgtgcatt | 181500 |
| tgtctttata gcagcatgtat ttatagtctt ttgggtatAT acccagtaat gggatggctg | 181560 |
| ggtcaaatgg tatttctagt tctagatccc tgaggaatcg ccacactgac ttccacaaag | 181620 |
| gttgaactag tttacagtcc caccaacagt gtaaaagtgt tcctatttct ccacatcctc | 181680 |
| tccagcacct gttgtttcct gacttttaa tgattgtat tctaactgggt gtgagatgat | 181740 |
| atgtcgTTat ggTTTgatt tgcatttctc tgatggccag tgatggtag catttttca | 181800 |
| tgtgtttttt ggctgcataa atgtcttctt ttgagaagtg tctgttcatt tccttgcCcC | 181860 |
| acttttgat ggggttgtt gttttttct tgaaatttg tttgagttca ttgttagattc | 181920 |
| tggatattag cccttgcata gatgagtagg ttgaaaaat tttctcccat tttgttaggtt | 181980 |
| gcctgttcac tctgatggta gtttctttt ctatgcagaa gctcttagt ttagttagat | 182040 |
| cccatttgc aattttggct tttgttgcca ttgctttgg tgTTTtagac atgaagtcct | 182100 |
| aaaggtgtgc ctTTTgtaaa gtggtagaag ggcagttata acaggaaaaa tggaaagca | 182160 |
| agataagtgt tacacttcca cttgagtggt tctctggcaa atcagtttt tcaaagggga | 182220 |
| taccagtaag ttgatagttg tagaaattaa ttcccttaaa accaccatgt tggctggcgt | 182280 |
| tggTggttca cacctgtAAC cccagcacTT tgggaggctg aggccgggtgg atcacttgag | 182340 |
| gtctggagtt cgagaccAGC ctggccAAca tggtaaaacc ccatctctac taaaaaaatg | 182400 |
| gaaacattag ccaggcatgg tggTgtgcAC ctgtAAccc agctacttgg gaggctgagg | 182460 |
| cagtagaaatc tcttgaacCC aggaagggga gttgcagtG agccgagatC acaccactac | 182520 |
| actctagcCT gggcaacaga gcaagactgt ctAAattaa AAAACAAAAA caaaaaaaAC | 182580 |
| cccaccatgt ctatacacct ctggccAAgt ctccctgtAA ccccaaggat acttgactct | 182640 |
| aatttaaaga ctatagacct atgacatggc tggtaacta gcaAAAGTT atcactcacc | 182700 |
| ttaatgaaca gttaacttaa acattgaaaa CCTCTTGTGT ccacaaggTT atgttaaata | 182760 |
| ctggaggtAG tggTgttata gatattttt aagaattttt tttttttGA gacagtctcg | 182820 |
| ctctgttggc cagtctggag tatagtgtgg catgatcttG gctcaCTgca acctctgcct | 182880 |
| cctgggttca atcaattcct tgcctcagcc tcccacgtAG ctgggactac aggcacatac | 182940 |
| cGCCACACCC agctaatttt tatatttttA gtagagacgg ggttcatca tcttggccag | 183000 |
| gctggTtTG aactcctaga cctcatgatC caccctcctc agcctccaa agtgctgggA | 183060 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| ttacaggcgt gagtcaccac gcctggcttc ttaagaatt ttttaaaat atgtatgtat | 183120 |
| gagtcacaat ctctctgcct gagcacccat agtctcattg gagaacttag ataagataca | 183180 |
| tatcacaaaa agattaataa ccatacaagg cagtaaatga tcacacagc tagtggtggg | 183240 |
| aagaaggacc attattactt ctaggtgtgt aaagaaaggt atgataagca tggttacctt | 183300 |
| tcagttaggc ctgatcatct gggttcagg tagctagaga agggtgaggg agggcattat | 183360 |
| aagcagagta ggagcagcgg caataaaaaa gttaaaagta gctttgtatt gggatagtct | 183420 |
| tctctacaaa tcctgttact tacttaactg tattatctcg ggcaagttac ttaatttatt | 183480 |
| tgagcattgg attccttatac tgtaaaacag agtcaacacc aacctttag aattctttt | 183540 |
| tgagtattag atgatatcta gaatccaagt gtcccaacgt ttttggcct ttcaaggccca | 183600 |
| cctttccac tgatagccaa gtaagaatac ctgaattgct gtccataata tatgactata | 183660 |
| ggaactccag atcctttctc tcaactttga agaccctgt ttgaagtgct ttacattctc | 183720 |
| ctggctgttg ctgtcaactt gttgctccaa catattattc caggttgctc ccaaaattct | 183780 |
| aagactgctg tcttccatta aaatgatgat gttatgatgg ttagcttca gtagggggca | 183840 |
| ttgtgaaaga aaactgtaat cccctcaatt cagtaactct ttccaagggtt catcctttaa | 183900 |
| cctctactac atagaggcca cattgcaatc aaagctttac taatgcctgg cagttaaaca | 183960 |
| agggtcatta cagcaccaaa cagaaataa cacaatgtat caagcttggc gtttctaaa | 184020 |
| attcatcagc tctgccctgt agcaggatc tttatggc tttctccact ttacattctc | 184080 |
| ctctccccct gtgcaccta ttccctctaa gacaaaagc cttctctca ggctgtcctc | 184140 |
| cctgagtcgg aagactccta acatctatcc ctgcctgccc tcaaaagagg caaaatatta | 184200 |
| ggaaattaag aaattagaaa aaattataaa tctctgaatc cagggaaagac aagcctttt | 184260 |
| atttcgttaa acagattta gtcctaattt gttccctt ctctcctctg gcccggcgtc | 184320 |
| tggtttgtat aaccaagtgg cccattagcg ttccacaat aaaaggcctt aagatgcaga | 184380 |
| tgccaaaacg actgctaaaa tgttaacctt ttgggtttc cttacacata tatagaggac | 184440 |
| ttaacacaac gtccaacaac aagaagtgtc gaataaattt tttttttt taaagtaaag | 184500 |
| aagaggcact gtcagatctg ttttagatgg ttaccctgtg agtggaaaaa tggactggat | 184560 |
| aaagagagac caaaagcagg ggagcaatta gagaacctt gccacagtcc aaggatcatg | 184620 |
| aagatttgag ctgcactcc tttgtgggt ttccaccat ctatgtgtc gcattggttt | 184680 |
| tttaaaaactt ttatttgagg tgaataacat acatgtaaag ctgtaaatgt acagttatt | 184740 |
| gtgtttcaa tgagtgtgaa gtatatttt caacttatct acaagggtga attatttccc | 184800 |
| tttttttct ctctccagat aattttatg gtgggacgag gatacctgtc tccagatctc | 184860 |
| agtaaggtac ggagtaactg tccaaaagcc atgaagagat taatggcaga gtgcctcaaa | 184920 |
| aagaaaagag atgagagagacc actcttcccc caagtaagta aaagcttcat gctatccaaa | 184980 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| agaacagact aacattcata gacagatttc tgagcacttt tttgggcaca cagtgttat | 185040 |
| ttcatgagtt tggattctat gtgcagactc cagacaagaa aacacattaa gatggcttca | 185100 |
| tgagggttga gcagtggcac acctagaaat tttgggtcct aataaaaaat attcagaaag | 185160 |
| actttgcatt tgtccatcag ttctcagact totcagtctt tgaactctt tacacattta | 185220 |
| aaaattatcg aagacccccc cccccacaaa gagctttgt ttatataagt ttaattcct | 185280 |
| tattagaaat taaaactatt tttaaaata ttaatgaatt aaacatagta aaccaatatg | 185340 |
| ttaaataata tttagaaaaa aacagttcta ttatctaaga gaaaaaaatt agtgaggagt | 185400 |
| tgtattgttt tactttttt gcaaatccct ttgcaaaaag aagacagctg gattctccgc | 185460 |
| ttttgcactc acattgcaat atctcacatc atgtcacccc taaaaactct acttaacgct | 185520 |
| tgtaaaataa tgacagtaaa aaaggcaaat gatatcttata tgttattaca aaaatagtt | 185580 |
| tgacctcgtg gatccccctgg tggccacgg accacatttt gtgaaccact gctttatttc | 185640 |
| ttcttggtgg taaacagatt caagcttcc tttaatactg ggtcttttg aggggcattt | 185700 |
| ctgcctgatg cagaaaaagg aaaaggcagt aaggcatttg tcagctcagc ctgcctttac | 185760 |
| ctaattcttg ataactcact gctttttt tttttttcc atattggaaag gataaaagcct | 185820 |
| taagttaaca aatttcaaaa agaactgtaa ctaaggccag gtgtcgtggc ttacaaatct | 185880 |
| caacactttg ggaggccaag gcaggcagat cagttgaggt caggagttcg agaccagcct | 185940 |
| ggccaacatg gtgaaaaccg tctctactaa aaataaaaaa attagctggg catagtgca | 186000 |
| ggagcctgta atcccagcca ctcaggaggc tgagacatga gaatcgcttgc aacccaggag | 186060 |
| gtggagattg taatgagctg agatgacacc actgcattcc agccaggca acagaatgag | 186120 |
| actctgttta aaacaaaaca aaacaaaaat atctaaatac ctcaacttagc ttacagagtt | 186180 |
| tagctgttgtt agatattata atataaatgc aatgtttct gatacttagg gagctcctga | 186240 |
| tagcaactgga taaatatgcc ttgatgaatc agtacagttt caagtggaa gtgctatttc | 186300 |
| ccatagtaac cctgctacca taattactgg agtgttcatg tatgaactct taggccttgc | 186360 |
| aatgcccagt cctagctgag taactcagac agaagtcaat gttacaggaa ttagattcac | 186420 |
| tcatccttta ttttaaaatc taaaaaatgt tattcttctc taaagaatga aagaagataa | 186480 |
| aattgatggt tttaacaagt ctgtcagggt gttgcctaag aaaagaaaagg gaaagctaa | 186540 |
| tggttggctg ggtagatata agtttcattt atcaggtttc aaagttactg ttccttgcag | 186600 |
| gaagagtttt tattttttct ttttattttt ttatttgcattt ctctaagtca gaaaaacctct | 186660 |
| gggttggagac tgcctggtg agagacaagt gctgctgagc agcttcagca tgaccctgtc | 186720 |
| ccatgttctc tttcacgtc atggtgctcg ggttcttact tagaatgttt attgacattt | 186780 |
| ataatqcaaa qtacatcctt aqgccccactt tttaaatqat attaaaaqqq qcaaaaatqct | 186840 |

| | |
|---|--------|
| tagctccata cttctaaata taacattca ttaattacat ggtttcaaaa actgaagtgc | 186900 |
| atatgtgaac tttccagatt attggaggct atccctttaa agtgttattt tgaaattttt | 186960 |
| gttacaggat atctttcac accatactgt tatatgccac ataaattta gatggctgaa | 187020 |
| gatctatatg tttataaaaa tatgaaatca ttttatagt tttgaggtag gaaaggctt | 187080 |
| cttaatagac aaaattcaga aggaaaaat tagcagatgt gagtacatta aaaatttttta | 187140 |
| aacttctata tagaaaaata acattgaaag ataaaaagaa taattttagc atatataaca | 187200 |
| aaaagtaaat gtttataata tacaaaggac tcctccaaat caataagtaa caaacaatag | 187260 |
| aaaatggca aagggaatat gaacaggtga ttcacataat aaatacaaataat ggtgaatgaa | 187320 |
| cttagaaaaa ggtgtaaata tttccatggc agtcaatggc atgcaaaagac acaacagtga | 187380 |
| aatatatttt aatttcgcct ctcaggttgg taatatccag cactggaaac aatgttgggaa | 187440 |
| agtgaggagg agcattctat gtaaaatttt aaaggtttgg tggaaggcag cattttggaa | 187500 |
| gaccttgta gaatccataa attcaaaata cttctaaaaa tctgtctat gtaacctatt | 187560 |
| tcataagtat tcagatatat ataagaatgt ttactataat aagaaaaaga cattaagatt | 187620 |
| aagttagttt tgtattttagt acatggatat tggtgagaga aaaagaaaaac aagacagaaa | 187680 |
| acaaaatgta gtatgatacc tcatttttt ttttatagg ctggccctgt tctgttgc | 187740 |
| aggctggagt gcagtaatat gatcatagcc cactgcagcc tcaaactctt gggctcaagc | 187800 |
| gatcctctca cctcagcctc ctaagtagct gggattgcag gtgcctatca ccacacccag | 187860 |
| ctaatttctt gtgggtgggg tggtgggtgt ttagagata gattctact atgttgc | 187920 |
| ggctggtctt gaactcctgg cctcaagcga tcctctcgcc tcagcctccc aaagtgc | 187980 |
| gattacaggc gtgagccccca gtgcccagcc tgataaccac tttaaaaggt taaacagagg | 188040 |
| ccaggcacgg tggctcacgc ctgtatccc agcactttgg gaggccgagg caggcggatc | 188100 |
| acctgagggtt gggagttcga aaccagcctg accaacatgg agaaactctg actctactaa | 188160 |
| gaatacaaaa tttagccaggc gtgggtgcac atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct | 188220 |
| gaggcaggaa aatcatttga acccaggagg cgaggttgc ggtgagccga gatcgaccca | 188280 |
| ttgcactcca gcctggcaa caagagtcaa attccatctc caaaaaaaaaa aagtgggttt | 188340 |
| caggtggccc ttgtttcat gtatgtattt ttatacataa aaaaaggtac tgaagaggcc | 188400 |
| aggcgcaagtg actcacaccc ttaatcccag cactttggg ggccttgc ggtggatcag | 188460 |
| ttgaggttag gagttcgaga ccagcctggg caaaatggtg ataccgtct ctactaaaaa | 188520 |
| tacaaaatta tccgggcgtg gtggcacacg cctgtatcc cagctactcg ggaggctgag | 188580 |
| gcaggagaat cgcttgaacc tgggaggcgg aggttgcagt gagctgagat cgcccccactg | 188640 |
| cactccagcc tggacaatag agtgagactc catctaaaaa aaaaaaaaaa aaggtacaga | 188700 |
| agaaaagtata gactctaaca gtggttatcc ctggagagca ggatttgaga gccttataact | 188760 |

| | |
|---|--------|
| ctttatacat ttctata tagta ttttaatttt tatttgc atg ttataacttgg aat ttacaat | 188820 |
| tttttgc aac tgcttacttc tttgtcttat actaatc atc ataaagatta ctttttaaaa | 188880 |
| aaaatttaac tttaaaaac aattttc agc caggcatggt ggctcatg tc tgtaatccca | 188940 |
| gcccttggg aggccgaggc aggcatca cctgaggtca ggagttttag accagcctgg | 189000 |
| ccaacgtggt gaaaccctgt ctctgctaaa aatacaaaaa tttagctggg catggtggtg | 189060 |
| cgctcctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgctt aaccaggag | 189120 |
| ggggaggttg cagttagctg agatttgcc actgcactcc agcctgggtg acaacagcga | 189180 |
| gactccgtt caaaaaaaaaa aaaaaattgg tatctcagga caataacaaa agtaataata | 189240 |
| atagctgcta aggttttatt gagtgcttat tataggccag gcattatgcc aagcccttta | 189300 |
| aacatgtt tc atgattatga acatgcatta tcatgctgta tgccttcaag gattataacc | 189360 |
| tgtttcttg tgccttaaaa ttgtgaattt ctgcattttat tatattgggg tctatttgc | 189420 |
| gagttctcct atcttgctc ttgggttg tc ccctgtcact tctcatgtgc tactagcact | 189480 |
| ctgggtctgt gaggttctgc tttcaattt tagttagttaa aacatttccc atggcttagt | 189540 |
| ttctttaaag ggcaagtagc tgtgataatt ctgttttagag atagtcataa agtgc ttac | 189600 |
| ttatttatac tccatcttct tcccaaaaaga gacttgcgtt ctataacaaa aaggtaaaa | 189660 |
| attggttta aatttctatt atttactgtt tcaagactaa caaatgatct aaaatataaa | 189720 |
| taaaagctga ctaagaatta ctctccccat ttaatttaca gagagagttt cttcttaaga | 189780 |
| aaaaatacca attatttaca aatatttcc caagcattt a gacaatgct gaaaacaatg | 189840 |
| taagattca ggtgcttct taaaagttgt gatggactc taaaagattt ataccaccca | 189900 |
| gattttcatt cttctttctg ttttttctt ttctttctt ct tttttttt ct ttttttctt | 189960 |
| ttttttctt ttttttttct tttttttt gtagattctc gctctattt gatgtgcggc | 190020 |
| ccgctcattt ccaaaaattt accgcagtgc atcagaaccc tcctgaatc gggctgggtt | 190080 |
| ccaaacagag gattttagtc tatatgc ttg tctcca aaaacaccca tccaggcagg | 190140 |
| gggatatgtt gcgttccctg tccactgaaa caaatgatgtt agagagttca ggagagtagc | 190200 |
| aacaaaagga aaataaatga acatatgtt gcttataatgt taaattgaat aaaatactct | 190260 |
| ctttttttt aaggtgaacc aaagaacact tttgtggta aagactagat ataattttc | 190320 |
| cccaaactaa aatttataact taacatttga ttttaacat ccaagggtt aatacatag | 190380 |
| acattgctaa aaattggcag agccttctt agaggcttta ctttctgtt cgggtttgtt | 190440 |
| tcattcactt gtttatttttta agtagtaaac ttca gtttctt catgcaactt ttgttgcagg | 190500 |
| ctatcacatg tccacttaggg actccagaag aagaccctac ctatgcctgt gtttgcagg | 190560 |
| gagaagttgg cagtcggta gcctgggtt gataaggcaa actgaacaga tctaatttag | 190620 |

ES 2 905 208 T3

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| aaagttgatt tcctttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt ttttgagaca | 192600 |
| gagtctcgct ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcggg atctcggtc actgcaagct | 192660 |
| ccgcctcccg ggttcacgccc attctcctgc ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg | 192720 |
| cggccgcac tacgccccgc taatttttt tatttttagt agagacgggg tttcaccgtt | 192780 |
| ttagccggga tggtctcgat ctccctgacct cgtgatccgc ccgcctcggc ctcccaaagt | 192840 |
| gctgggatata caggcgtgag ccaccgcgc cggccttaaa agttgatttc cttcttcagt | 192900 |
| aaggaaacct ttttataaat ttgttttgca ttttaaaagt tttactaatac aatgatgagg | 192960 |
| aaaaagattt gtcttcttga ttttaataag tttcaggatc acaggatgta atcagatgct | 193020 |
| tccagtttat ttatttcag gtattacact agccatttaa tcttttttat ttattttattt | 193080 |
| tcttcctgcc cctcggatgg catataccag ccatttagat actaaactct aatagttaaa | 193140 |
| ccaatagtttta aaattgtcct ctctaaaaca ttggctattt aatataccag cttaaatggc | 193200 |
| ctttctctca agtgagtcac tcttagtttta agaaaattat gtgcctttt aaaaaatattt | 193260 |
| atgaaatggt acttcatgac agaaacattt tatcagttt atgttttattt gattgaaaat | 193320 |
| tgttgagcat ttctgtaaaa cttttactt tactaaatat ttcatcttc ctgtgactgt | 193380 |
| tttctcaaag aattttaaag actcgatgtg tctatgccag aatgttctc atcctttga | 193440 |
| aactgcctgg gccaggcgta gtggctcagc ctgtaatccc agcactttt gaggccaagg | 193500 |
| tggcagatc gcgtgagccc aggagtttga gaccagcctg gacaacatgg cgaaacggtg | 193560 |
| tctctacaga aaaattttaaa aattagccaa gcatagtggt gcacaactgt agccccagcc | 193620 |
| actcgggagg ctgacgtggg aggatccctt gaacctgggg gcggaggctg ctgtgagcct | 193680 |
| tcatcatgcc actgcactcc agcctggca acaaagcaaa accctgtctc aaaaaaagaa | 193740 |
| aagaaaaaaaaa gaaactgctt gaaagtcatg acgaagaatg tcaggagggg acttattctg | 193800 |
| gctgcagttg actttctcct taaatgtcaa gtgtgattt atttggataa gaagtaaact | 193860 |
| gttacttttc ataacatact ttaaggaatt tatcaaattt tatgtataat gcccattttttt | 193920 |
| atataactcca ttctggagta aaggtaaga gtaatatttt taaacttagtt aataaagtct | 193980 |
| ttagcttca cataaaccat gatatttgag gtgtctaaaa tcacagggtc tttttttttt | 194040 |
| ttttcagttct tcccagttgt tctctgtctt attcctaaat aaagttaact tgaaaatgca | 194100 |
| tggccgggttgg tggggctca cacctgtaat cccagcactt tgggaggctg aggccgggtgg | 194160 |
| attacttgag gccagttcga gaccagcctg gccaacatgg caaaaccctg tctctactaa | 194220 |
| aaatacaaaa attagctggg catgggtggtgc tgacccgtta gtccagctac ttgggaggct | 194280 |
| gaggcacaag aattgcttga acccgggagg cagaggttgc agtgagccaa gactgcacca | 194340 |
| ctgcactcca gcctgggttag tagagcaaga ctctttcaaaa aaaagaaaaca gaagatgcag | 194400 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| cttaaattat cctcaacctg aaagaagggg aaagaaaata tttcaatttgc | 194460 |
| gatttttttt tattaattaa tataccaaga ttttttttaa gacatagagt atcttaggtat | 194520 |
| ttcacttcaa ataacttcac acaagcagag ttggctcttc aaatagaaga cggttaggaa | 194580 |
| gtagaatagt agagatttcc agatggccaa gaaggaatca ttaagaaaag atacttttg | 194640 |
| tgaaagcaga ttcatcacct gttactccca tggtttcctt aaattctcca tggttttaggg | 194700 |
| acatttaag agtcttattt tattgattcc tgaactatgg attctttat tttttcccc | 194760 |
| tcaacaccaa gtatgactat aaaaaggact gcattctgtt agaagacta gacttttgat | 194820 |
| agagtgata gtttgctt gtatttgatt tgagttgt tgtaaaaat ttgttctttg | 194880 |
| tgcgggtgtt tggtttaaa ttttttggaa gacagagtct tgctctgtca ttca | 194940 |
| atgcgttgc ccaggctgga gtgcagtgggt gtgagctcag ctaactgcag cctctgcctc | 195000 |
| ccgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgaaatttac aggtatgtgg | 195120 |
| caccacacgt aattttttt ttttccagt agaaacagtt tcaccatgtt ggccaggctg | 195180 |
| gtctcgaact gctgagctca ggtgatctgc tcacctcagc ctccaaagt gctgggatta | 195240 |
| caggcttgag ccactgcacc tggccctaattttttagttaga gagagttcg | 195300 |
| ccatgttggc caggctggtc ttgaactcctt ggcctcagat gatccaccct cctccgcctc | 195360 |
| ccaaagtgc gggattacag gcatgagcca cctcgccggc ctggttta ttttaagac | 195420 |
| taatatttaa gtttgtggag tatgacactt caacaaaatg aaatttctaa tcattataat | 195480 |
| gaacaggaaa catctgaagt tgtgtgcgtg tgtgtgtta ttttgcgagac | 195540 |
| agggtttcgt tactcaggct ggagtgcagt ggtacaatcc tggctcaactg cagcctcaac | 195600 |
| ctgctggctca agtgcgttcc tcccacttca gcctcctcta ggtagctagg actacatgca | 195660 |
| tgtgccacca catccaaactg atttttttt tttttttttt ttggagagac agcgtctcac | 195720 |
| tatgttgccc tacctggtct caaactcctg ggctcaagca gtcctcgtc ctcggcctcc | 195780 |
| tgaagtgcgtg ggattatagg cgtgaaccac tggcccaac cttagctgaa gatttttta | 195840 |
| agtattttt aatgtgttat attaacattt ggcttagata ttagcatttt ctgattttt | 195900 |
| tatttaatag attaattcta ggcattttca taaagatttc ttttctataa atcttatttt | 195960 |
| tacattgact tcctttaatg agatttgatt tggcttagata catgattact cataagaatg | 196020 |
| ttgcaagtca tttaaagaa acattaaaac actaaaaata gcaaccctaa aattataagt | 196080 |
| actcaaactg taagcaacaa tagtaagaat gtttgtatat ttctggagtg tgtaaccata | 196140 |
| atagcctcct atgattatac tccaaatgtt ttactctaag gtcttagtaa tttaatttag | 196200 |
| cctttttttt tttaaatac agtgcgtat tcccaatcc tcttaacttt aaatatgagg | 196260 |
| caataattctt ttaccctttt cttgcattttt ggactcaca taccttagtt aattgcgtgt | 196320 |

| | | |
|------------------------|---|--------|
| taaaaggaat tcatgcata | aaagagataa tagactatct gcagttcatt agtagttgt | 196380 |
| ttcagattgg gaaaacaaag | tgttaattgt tgaaagttgt ttagggactg ctgggtctt | 196440 |
| gagtcagcac ctgggttgc | attccttctc tgcaatttgc tgtatatgtat ctcaggcaag | 196500 |
| ttacttgacc actctaaacc | ctggcttcct catctatata atatagatga tagcatctgc | 196560 |
| ctcatagggt tatacatgaga | attggatgca gatgtgtaca aactgttccg tgaggcatca | 196620 |
| ggcactcagt cagtcactaa | tactatcagc ttacaaagct gaggattcaa tcattcagtc | 196680 |
| attagcaatc tggatgttggg | atgtgccagt gtatctagc aaccagttgg aatctgatag | 196740 |
| caatcagaaa ttagataggt | tattcctgga ttaaacagta tattcatata agtattgt | 196800 |
| tggatcctca tcagaagctg | ctattgaaaa atatgtat ggctggccgg gcatggtggc | 196860 |
| tcattgcgtgt aatcccagca | cattttggagg ccaaggcgccg cgatcatga ggtcaggaga | 196920 |
| tagagaccat cctaactaac | acagtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaaaaaatta | 196980 |
| gccgggcgtg gcttcatgtg | cctgttagtcc cagctgctgg ggaggatgag gcaggagaat | 197040 |
| ggcatgagcc caggaggcag | ggcttgcagt gagccgagat cgccaccactg cactccagcc | 197100 |
| tggtaacag agcaagactc | cgtctcaaaa aaaaaagaaa aatagtggta tggctgacta | 197160 |
| aattttgtta attgtcagtt | attaaactaat ccccagaaat taactatggt gtgtataaca | 197220 |
| ggaattggcc ttagttaca | agtagaaact atggacaaaa tggtagatga aaaataatgg | 197280 |
| cgcccggtg cagtggctca | cacctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcaggcag | 197340 |
| attacctgag gtcaggagtt | tgagaccagt ctggccaaca tggtaaaacc ccatctctac | 197400 |
| taaaaataca aaaattagcc | aggcctggtg gggatgcct gtaatcccag ctacttggga | 197460 |
| ggctgaggca ggagaatcac | ttgaacccag gagtagagg ttgcagtgaa ccgagattgc | 197520 |
| accattgcac tccagcctgg | gcaacaaaag caaaattcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaag | 197580 |
| aaaaaaaaaa tggcatgaag | cccccaatt cattaagcta aaggagcatg atatcacaaa | 197640 |
| ggtactttgt ggtttaaaga | attcttatg ctgataatta tggatgtga tggcctata | 197700 |
| tttaatttt tggatgttgg | aaggtaaaat taactagaaa ataggcagtc tggatttct | 197760 |
| ttctctgtca aacgtgtgg | gtgaacaaat cagttgaccc cttaattgtat tcttttagcaa | 197820 |
| aatgaggata actactgcct | ctctcttcct aatagtggca ttataataat atgataggt | 197880 |
| aaaatgagtt gataattcag | aggtggaaatg attctacaaa ttgacattac tactttacat | 197940 |
| tcagttctg agaaattttg | ttcattggaa ctgtttcag cttgatcaga accatgatac | 198000 |
| ataaaaacca actggaaaat | tctgcagact tgctattaa ttgatagagc tgaaccat | 198060 |
| tctgtataact atatatgtt | tggttccca tgggtttcag ccgttttgc tttaaat | 198120 |
| gcaatgcgtgt tgctagactt | gaaatataact actagttact tttcagtgaa gctcaaata | 198180 |

| | |
|--|--------|
| ggctttctg tgtctctagg ttatttggaa tgacttttt aaaattagct ctgtcctcc | 198240 |
| ctctacagga gaatttgcag cttcaagta gccaccatca tggcagcatc tgctttatt | 198300 |
| tcttaagtct tgtgttcgta caatttgtt acatcaaaac acagttctgt tcctcaaatc | 198360 |
| ttttttaaa gatacaaaat ttccaatgca taagctgatg tggAACAGAA tggAAATTCC | 198420 |
| catccaacaa aagaggaaag aatgttttag gaaccagaat tctctgctgc cagtgtttct | 198480 |
| tcaacaaaaa taccacgagc atacaagtct gcccagtccc aggaagaaag aggagagacc | 198540 |
| ctgaattctg accttttgat ggtcaggcat gatggaaaga aactgctgct acagcttggg | 198600 |
| agatttgcta tggAAAGTCT gccagtcaac tttGCCCTTC taaccaccag atcaatttgt | 198660 |
| ggctgatcat ctgatggggc agttcaatc accaagcatc gttcttttc ctgttctgga | 198720 |
| atttgtttt ggagctctt cccctagtga ccaccagtta gtttctgagg gatggAACAA | 198780 |
| aaatgcagct tgcccttct atgtggtgcg tttcaggcc ttgacagatt ttatcaaaag | 198840 |
| gaaactatTTT tatttaatg gaggctgagt ggtgagtaga tttgttgg tatggaggaa | 198900 |
| aaggcatgc tgcattttct tcctgaccc tcgggtctct ggcctttgt ttccctgctc | 198960 |
| actgaggggc ctgtctaacc aagcaggcta gatagtctg gcacacattt cttttttct | 199020 |
| cattgggtcc agcaatgaag ataagtgttt gggTTTTT ttttccctcc acaatgtac | 199080 |
| aaattctcag gaaatacagt ttatatctt ctcctatgct cttccagtca ccaactactt | 199140 |
| atgcggctac tttgtccagg gcacaaaatg ccgtggcagt atctaactaa acccccacaa | 199200 |
| aactgcttaa taacagttt gaatgtgaga aatttagata atttaatat aaggtacagg | 199260 |
| tttaatttc ttagtttctt cttttctatt ttattaaaa agaaaataat tttagattt | 199320 |
| aattgaattt gaaaaaaaca atactccca ccagaattat atatcctgaa aattgtattt | 199380 |
| ttgttatata aacaactttt aagaaagatc attatcctt tctctaccta aatatgagga | 199440 |
| gtcttagcat aatgacaaat atttataatt ttcaattaa tggtaattgc tggatccaca | 199500 |
| ctaacatctt tgctaataat ctcattttt cttccaaactg attcctaaca ctatatccca | 199560 |
| catcttctt ctgtctttt atctagaata tgcaaccta aataaaaatg gtggcgtctc | 199620 |
| cattcattct cttcttctt ttttccaa gcctggtctt caaaagggtt ggcattttgg | 199680 |
| cagctgaatt cccagacaga gaatagagca atttttagga tattaggact gagggagggt | 199740 |
| gtggaaagc tgtcatcagt ttttttata gaaagaactg gcattcatta agaacctaaa | 199800 |
| tcttatctt gcacaaatgg aaaatataac ctatgtatag cttcattttgg cttttattaa | 199860 |
| aggtaatat caatcacagt catagcaaag aaagcggatg tattaatggc aaattaatgg | 199920 |
| aaaacccccc ttatcaggaa tctagactca gaatttagga acacaaatca aatcagacca | 199980 |
| accaagctat agccaaggac ttgaaagaaa taaaacaaga cccagaataa atcaaggaat | 200040 |
| tagaaattgt tatttaaaaa ttccatgttgc taactccagg ccctgctgtc tatattgcag | 200100 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| ccactaaaag ctcactacca ttagattttt gctaacatac atgtattcag aagaaagcct | 200160 |
| attgaaat ttcatgttgc gtaaaaggaa gtcctagtaa aatggaaaag atccttaagt | 200220 |
| tattaatcag tttgaaaagc aaatttgttt ttaagttta catcagcagg gcagtgtctt | 200280 |
| acaaaattca gaaattgcaa aggtggaaat aattcacgct gatttgaaga acatcttctg | 200340 |
| tgcaataata ctgcctctct tgaaaagcat tggctgttt ttcttttaa atatatctct | 200400 |
| agatgctttt aaatgtggct gtgttccctt taccaagatt ggcttaagt ttccgcaggt | 200460 |
| agagagacct gggcttgaac aagaggatgt gttcatgtc ctgctgagga ggtagaacat | 200520 |
| gtgcagcctg ggtccgggac tgccctcggt gggcagggc aggggcggta ccattaggga | 200580 |
| ggaagcttag catttcagtt tcttaaaca tattcagggt gatacactt ttcttccctt | 200640 |
| gcattttaga ataggctggt atctcattt aacgggggag cagacttgat ctcaaataatgaa | 200700 |
| gctgtgccca ggagccaggc ttagcatatt gagattttt tagatacctt aaaaaataaaa | 200760 |
| atatttaaac ctctctttt tcctttttc tatgaaatag gtttttctc tagttacaa | 200820 |
| atgacatgaa aataggttt atttgtgtt tatctgctt atttttgat gcttagacaa | 200880 |
| cagtttagact tactgagctc ctaaaaaaac gaggaagaag tccttattt tgaaaagcac | 200940 |
| tttatgagta attgtataga cagtagtgg ctgcgtcaact gatcatctt taagggtgt | 201000 |
| acagtcttgt ctgtaaaatg gctgcagtgc ctctgttagt gtgttttatt ttggtaggg | 201060 |
| agaggtgaag cctctgaaa aatttgagag caactacaga ggattgtttg taactgtgt | 201120 |
| gtattcctga tggactttt tcattcgtagt agtcaaggac cttagacttt gccactgaaa | 201180 |
| taatattgac caaaaaataa gtttataaaa gggatttggta aatagaaaat tcagtgtgt | 201240 |
| catttgggtgtaatgtgcac cttaaaaagaa gattctgtct agctgtcaaa ttctgggtcc | 201300 |
| cgaatatctc accctgattt gtatttgaga tctagtaggg catactgggg catttttagaa | 201360 |
| gataaaatcc catacaaataatg atatatgcta tatattgtt ggtgttggag aagaaagagc | 201420 |
| agtatataaa gaaataattc aagactgcag cactgtcaac ctgaaacttt gtaaatattt | 201480 |
| cctagcttct ggtttgggtgc ggtgacagca ctgcattcac aggatgttac ctgttattca | 201540 |
| ccaggcggag tgcgagctgc tgcacatctt cctcagatct cacctgtccc cactgtacat | 201600 |
| ccaccgcaca gctgcttgca aacctcatctt cttagctttag ttgcggaaaccacattgcaggg | 201660 |
| ttcaggtgac ctctacaaaaa aactacctctt tcagaatgag gtaatgaata gttattttt | 201720 |
| ttaaaatatg aaaagtcaagg agctctagaa catgacgatg attaaagatt ttaactttt | 201780 |
| tgtgtacttg tatttgagca ctctcattttt gtcctaaagg gcattataca tttaagcagt | 201840 |
| aatactgtaa aaaaatgtgt tgctcggaaat atctgaatgt tggtaaaagt ggtgccagaa | 201900 |
| ccggttttagg ggtacgtttc agaatcttaa ccttgagtc attgcataatgaa attaaatagc | 201960 |

ES 2 905 208 T3

ES 2 905 208 T3

| | |
|---|--------|
| caaaggaagg gtctgttgac ggggtggatt gggggttttgc tttagtcctgg | 203940 |
| ttttgttttgc aaaattactg cgttgcattt ttgtgttaag tttttgaacc cacgtgtgtt | 204000 |
| ttgggtggagt atgagttgga agtcactgca aactagcata aacaacaaag ctcacagagt | 204060 |
| aggcacagat gtagagaaca gagacaaaaa tggggtgagg tggcagtaaa tctaggatag | 204120 |
| ggaaaaatta atgtgagggt gggaaataaa ctgtaattac ctgaaatcaa atgtaagagt | 204180 |
| gcaataagta tgcttttat tctaagctgt gaacgggttt tttagaatc attccttcct | 204240 |
| aatacatttg tgtatgttcc atagctgatt aaaaccagct atatcaacat ataatgcctt | 204300 |
| tttattcatg ttaatgacca acgtaagtgg ctgccttta tgtcttattt atcttcatgt | 204360 |
| tatgttagtt tacatacagg ggtgtatgtc tctgtgctgt cccctctcc tgccttcatt | 204420 |
| ttaaatgca tccatgggtc ctccgtgtt ccttggcca tgccacatat atagactcag | 204480 |
| tttggccttc atgatatcgc ctgattttg aggactgtat cacagtgata tgtatttgcgt | 204540 |
| gtaatctcat ttgttgggtt tacatctgat ccttcctca acatggcaat tgctgcctt | 204600 |
| cctaagatag gatcatacaa ctgatcaggg gattgaattt gatcattcat caacatgtgt | 204660 |
| ctctgaattt tattcagtag ttgtcattgc tcttgggtt agaccaagaa aaaggaaatc | 204720 |
| cccccttttc atgtattcct tgggttgagg acatgactcc tgtaaggag aggaaaggga | 204780 |
| gatgcttcct gtttgaactg cagtgaaattc acggttactg tttcaccact ccaaaccctta | 204840 |
| tggcgactca cacacacatt cctctttct gttactgccca aaggttcggg ttttagtacac | 204900 |
| ttcagttcca ctcaaggcatt gaaaagggttc tggtggagtc tggggcgtgc ccagtaaaaa | 204960 |
| gatggggact ttttaattgt ccacagacct ctctataacct gcttgcaaa aattacaatg | 205020 |
| gagtaactat ttttaaagct tattttcaa ttcataaaaa agacatttat tttcagtcaa | 205080 |
| atggatgatg tctccctctt ttcccattt ctcaatgttt gcttgaatct tttatttattt | 205140 |
| tttttaattc tccccatac ccacttcctg atactttggt tctcttcct gctcaggtcc | 205200 |
| cttcatttgt actttggagt ttttctcatg taaatttgc taacagaaaaa tattgttgcag | 205260 |
| tttggataga aagcatggag aataaaaaaa gatagctgaa attcagattt aagaaaattta | 205320 |
| tttctgtgtt aagttattta aaaactgtat tatataaaag gcaaaaaaaatg ttctatgtac | 205380 |
| ttgatgtgaa tatgcgaata ctgctataat aaagattgac tgcatggaga agtcttcatc | 205440 |
| aagactattt ttctaacacg attacattca gtaacaaaag tagtcagcag ttttaacagt | 205500 |
| ttttctagac aatggagaga ctgagaaaatg tacattttgt ttcatacata atgttgggtt | 205560 |
| ctgcttagtg ggtagaagtt caagtaagtt gtcaagtttc atgcattgtt ggttatacgt | 205620 |
| gctataacaac ttgcagtggc aacagtcgtt tgcaggtgt tgggtatgac ccttaaatat | 205680 |
| ttgagatgtt gtgacctgat gtatcttag tttcaaacca ctgccttcct ccatgtgggtt | 205740 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| cagttggagt atgtgctcta cttagtcat gtttaaagtt tatctgcaga aactcacctt | 205800 |
| agaattgtat ttttcaaac ttttgacagc ttacatttc tatagcaaca cagcacacgc | 205860 |
| acgctaacat ttacttgaaa ctatgcactc atgtttctta cttcattttt ttttatgctg | 205920 |
| gttacctcag tgagttgatt ttctgcattt gatttcatga cccttccccca aataaaattc | 205980 |
| actgaagtct gaaaaactcc tagagtatct tcagacaaaa tatatcaaatt tactggcag | 206040 |
| agtttccaga aaggaagtaa accgtttaa aactcatctg cagccaggtg cagtggctca | 206100 |
| cgcctgtaat cccagcaatt tgggaggccg aggcgggtgg atcacctgag gtcaggagtg | 206160 |
| gagactagcc tgaccaacat ggtgaaactg tctctactaa aaaataaaaa aattaggcca | 206220 |
| ggtgtggtgg ctcacgcctg taatcccagc actttggag gccaaggcag gcagatcacc | 206280 |
| tgaggttagg agttcgagac cagcctgacc aacatggaga aacccctct ctccaaaaaa | 206340 |
| tacaaaatta tccggctgtg gtggcgcatt cctgttaattc cagctactca ggaggctgag | 206400 |
| gcaggagaat cgcttgaacc cgggagtgag ccgaccgaga ttgtgccatt gcactccagc | 206460 |
| ctgggcaaca agagcaaaaac tccatctcag aaagaaataa aaaaaagctg ggcattggtgg | 206520 |
| ccagcacctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaacctggg | 206580 |
| aggcggaggt tgcagtgagc tgagatcactg ccattgcact ctgcctggg caacagagcg | 206640 |
| agactctgtc taaaaaaaaa cacttcaccc ttttattcattt atgtctgaga ataataatgaa | 206700 |
| ggaacagaaa agcctaaaaa gggcttgtgc ctgaggaatc tggtttcacc cctccccc | 206760 |
| aacaataaaa ttttatcaag actaaaaagg ctaaggcagg aggattgtt gagccccagga | 206820 |
| gtttgaggca agccagggca atatagcaag acacccacgc taaaaataaa aataaatgtc | 206880 |
| aagacttaat ttccatgaa ctgcagttt tctttcttcaaaatgttataat | 206940 |
| aaacatcata gaaattcatt ttctaaacct tcatgtgtga ttacaacaga gtagatgtgg | 207000 |
| ctttaagaac atactatacc atatatgtga gttttccattt aaaaatttagc ccagaactat | 207060 |
| ggacactttg gttattataa agttgtatta taaagaactc taccacacta gctttcttca | 207120 |
| aattttatca gggctgtga cacttggacc tactgtctt tgagttatataat agttcttca | 207180 |
| gactcaaaat gttagggcaa aaagtgttct taacactgag ttgggctcaa tggctcacgc | 207240 |
| ctaaatccccca gcactttggg aggctaaagt gggaggatca cttgaagcca ggagttccag | 207300 |
| accagcctgg caaaaaaaaa aatttaattttaa gctgggcattt gtttttttttgcacgc | 207360 |
| cagctgaggt cggggggagac tgcttgagcc tgggaggtca aggctgcagt gagctgtgat | 207420 |
| tgcaccactg cactgcagcc tggggcggcag agcaagaccc ttttttttttca | 207480 |
| actggtccaa ctctcttcctt atcagttgtt gaatatgtca ccccaaaaggatataat | 207540 |
| taggctttagt tagccaggac ccaagatctg taacatgtcat tttacatagg tatataattac | 207600 |
| agatataaa ttttgtcactg atggctgtaa cgagatttgg atagaaatgg gtattgactc | 207660 |

ES 2 905 208 T3

| | |
|--|--------|
| catgacagtg agttcatagc cagaaatggt tgggtgtta ggcatgctcc acttgtccct | 207720 |
| actgttgtca tcaccaatct gggaaagacac tgctagtgt aacaaaaggc acctgctgag | 207780 |
| gcaggtccac acgccaccc agggagctcc catttcctg acactgcacg ttggtgttc | 207840 |
| ccaccattgc tcctggtaa atggttgcag caggcgacag ggtcaacctc ttctataaaa | 207900 |
| tagttctagg ggcaattgga accaagatga ctctgtatc ttccatataac atgcataataa | 207960 |
| cagctgttct tctgcaacac ctctcatctc aaactttatt agacaactaa ttgtggatt | 208020 |
| tacattaagg ttcccttagga aactaacaaa gttacaaacg tgtgtgctaa aatttaacac | 208080 |
| tggacctctg ttgccatttg aggccatacc ctaaaactta actttgaatg tactttagc | 208140 |
| tgctcatcag gaagagagga acagatactg taaatgtgtt ttttgcttt gcataattt | 208200 |
| tgacgggagg ggtggcactg cgtctgctgg aatatgtta caatctggc tatctggaag | 208260 |
| ttttctata aaaatcaaac tgggatccca ggtcaactac acttagctt ggtccaatgg | 208320 |
| tctagaaata acaactgatt caattttagag agtatttcat tcagggcagg cctagttcta | 208380 |
| agagctttac ctaactaact catttaacct tttaatcca ttctacaaat taggacatta | 208440 |
| aggtacagat caaagttatt tgcccaaact catagcaagc aaatggtaga gctcctagtc | 208500 |
| agatccagca agtctgactc caacagcctg agttctggaa gcattacacc agctttcaa | 208560 |
| atgtcagatt gagacaactt agtaggctgt aaaatcagtt taggaggtct caactggcca | 208620 |
| ttcttctta gtatgttagaa taaaatgaaa atagtgtcata tcatggtaaa tactgtttt | 208680 |
| tgaactttt gtttgatata tgtgtacaca agtatattt tatgcttagt aatatgaaat | 208740 |
| tcttaaactg tcatcaaaaa 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),

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
 - (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.

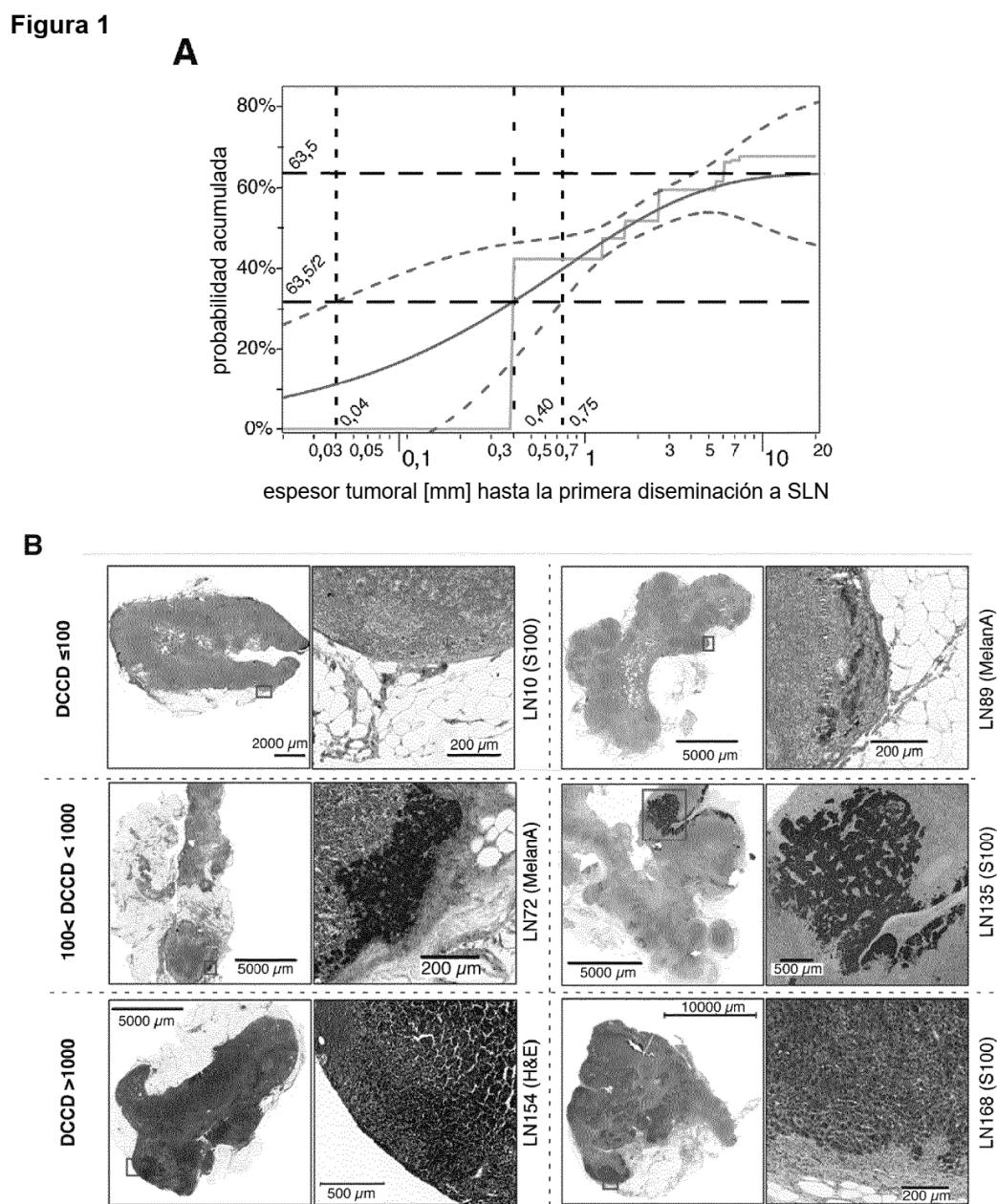
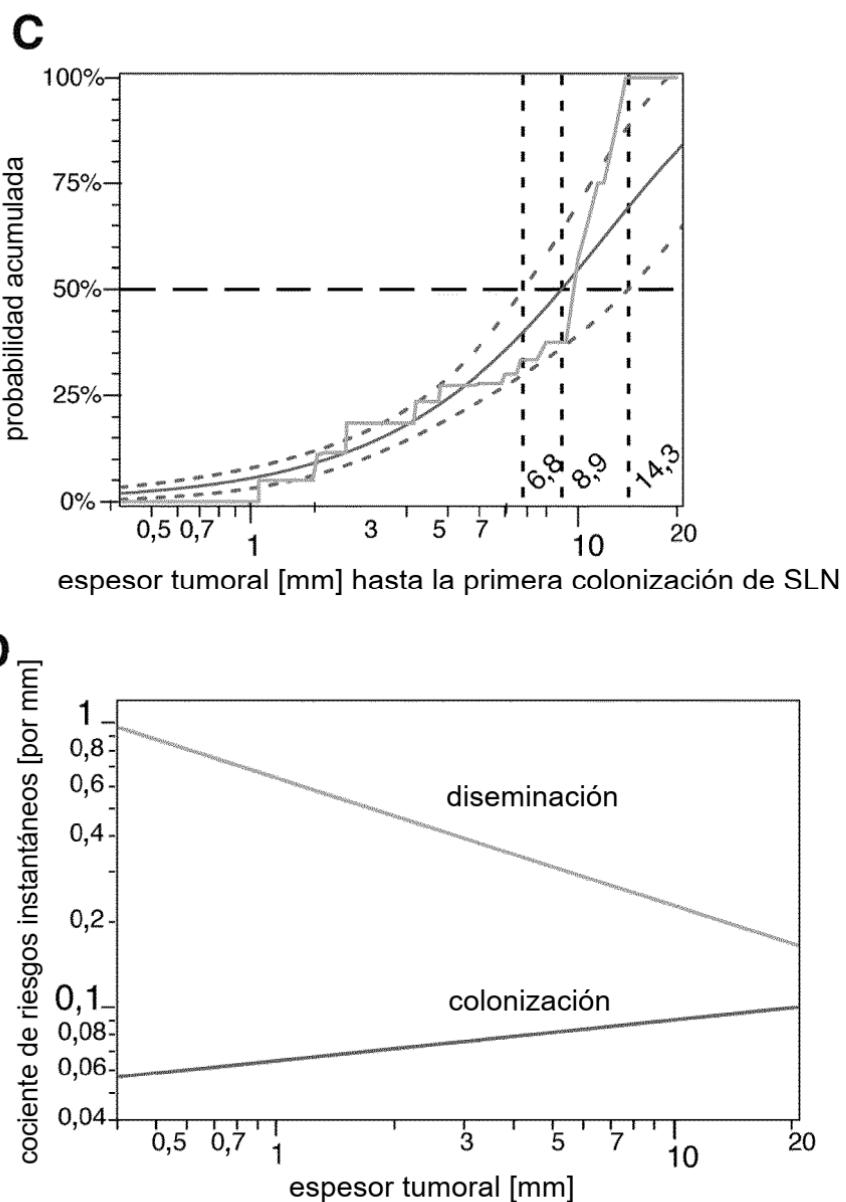
Figura 1

Figura 1 cont.

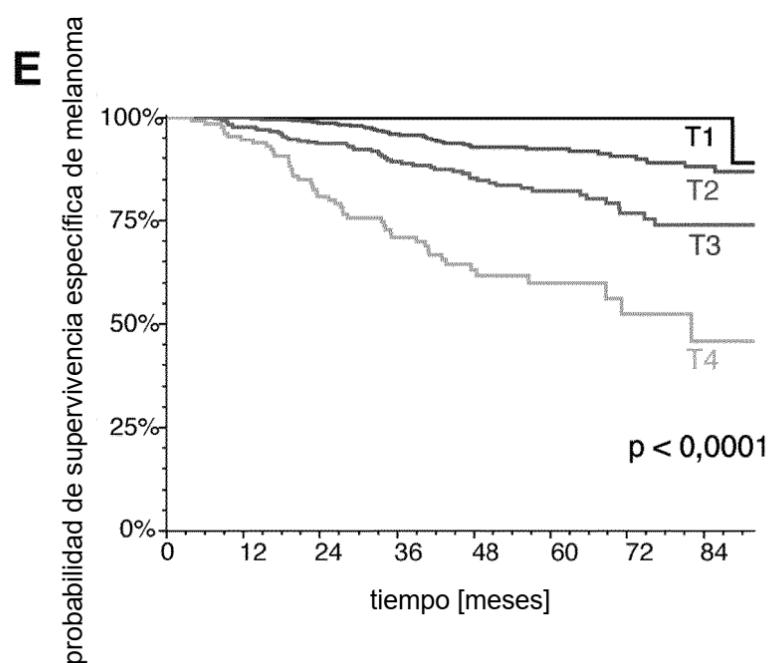


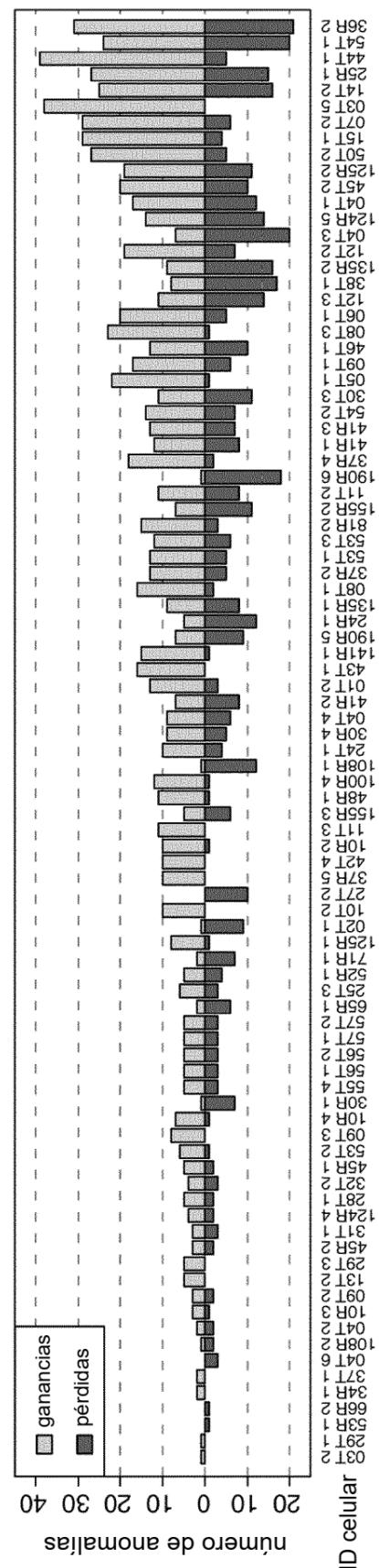
Figura 2

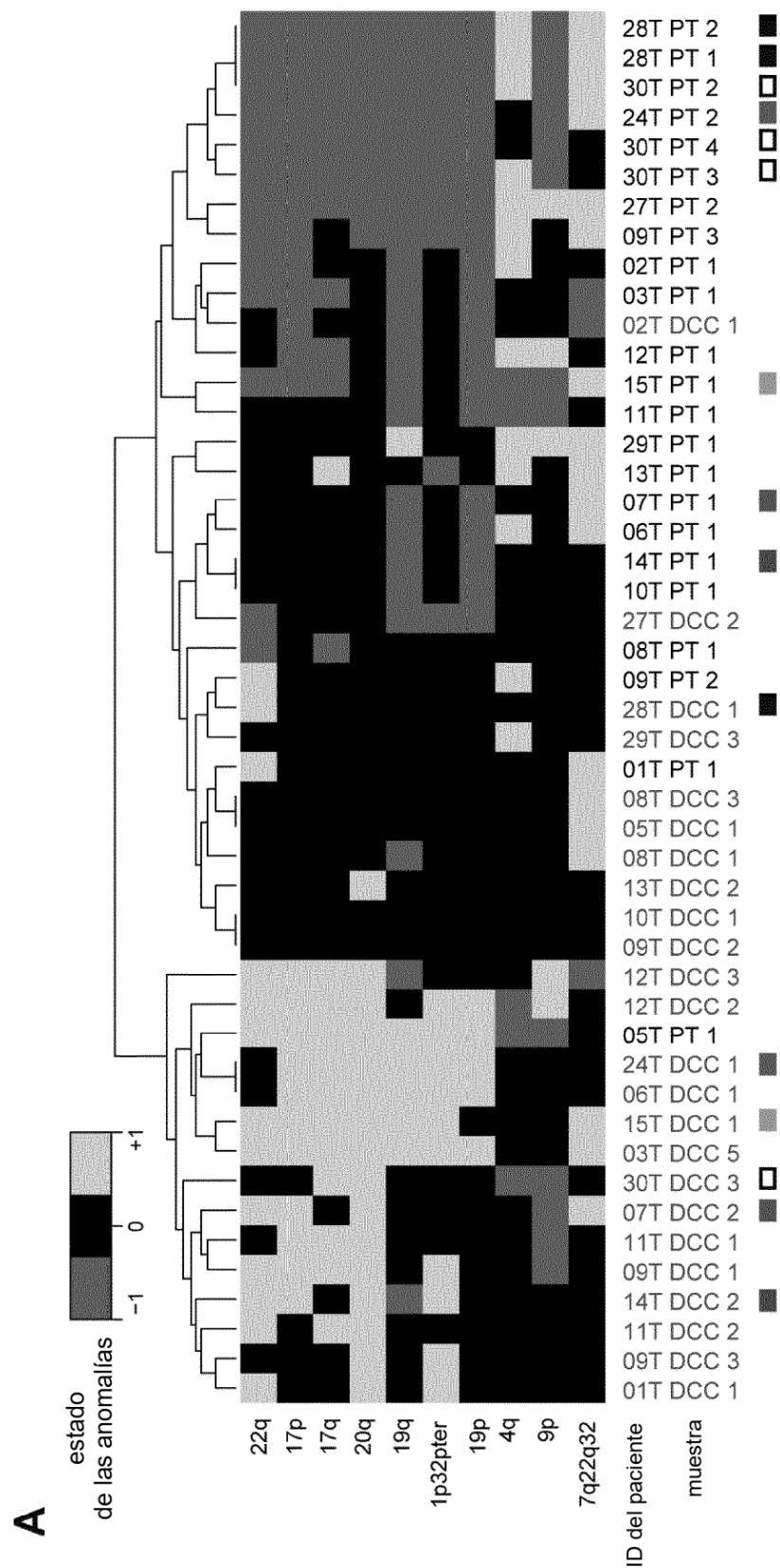
Figura 3

Figura 3 cont.

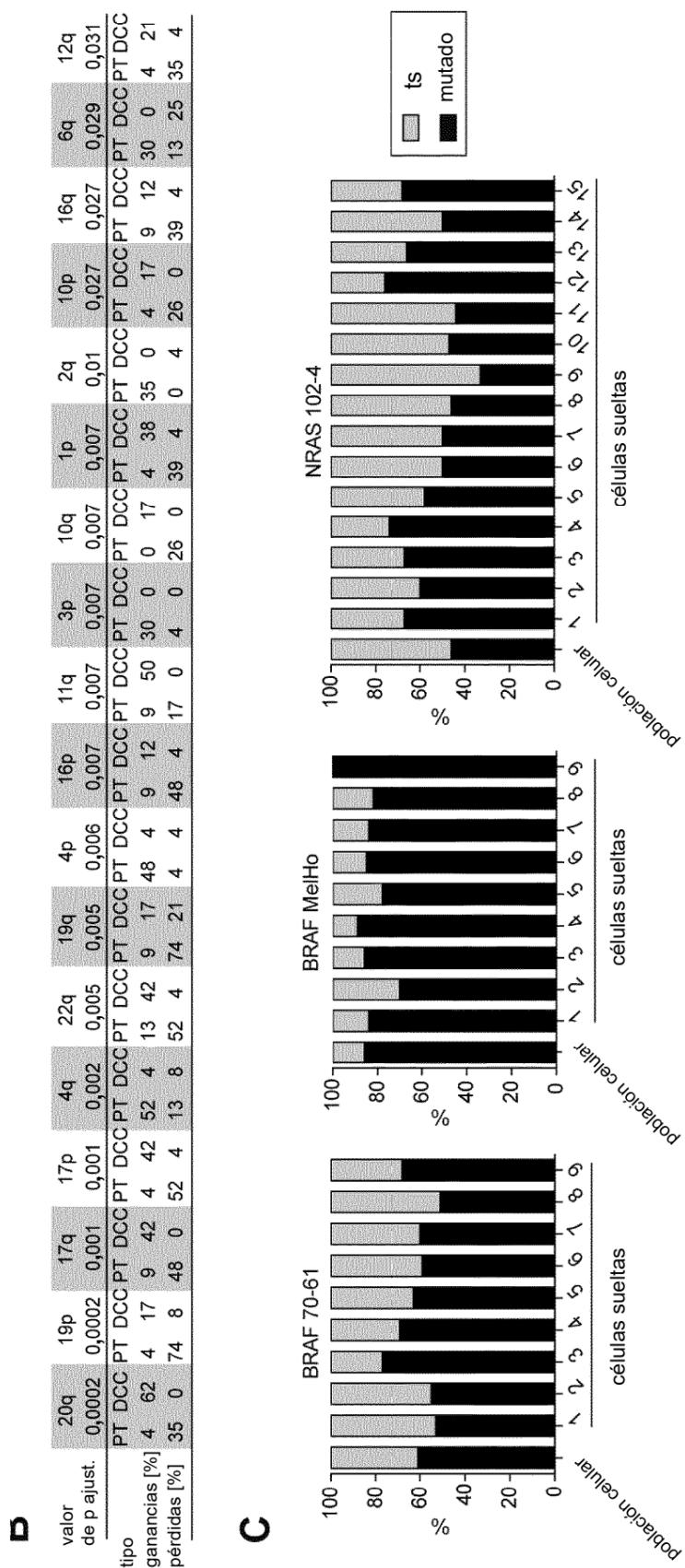


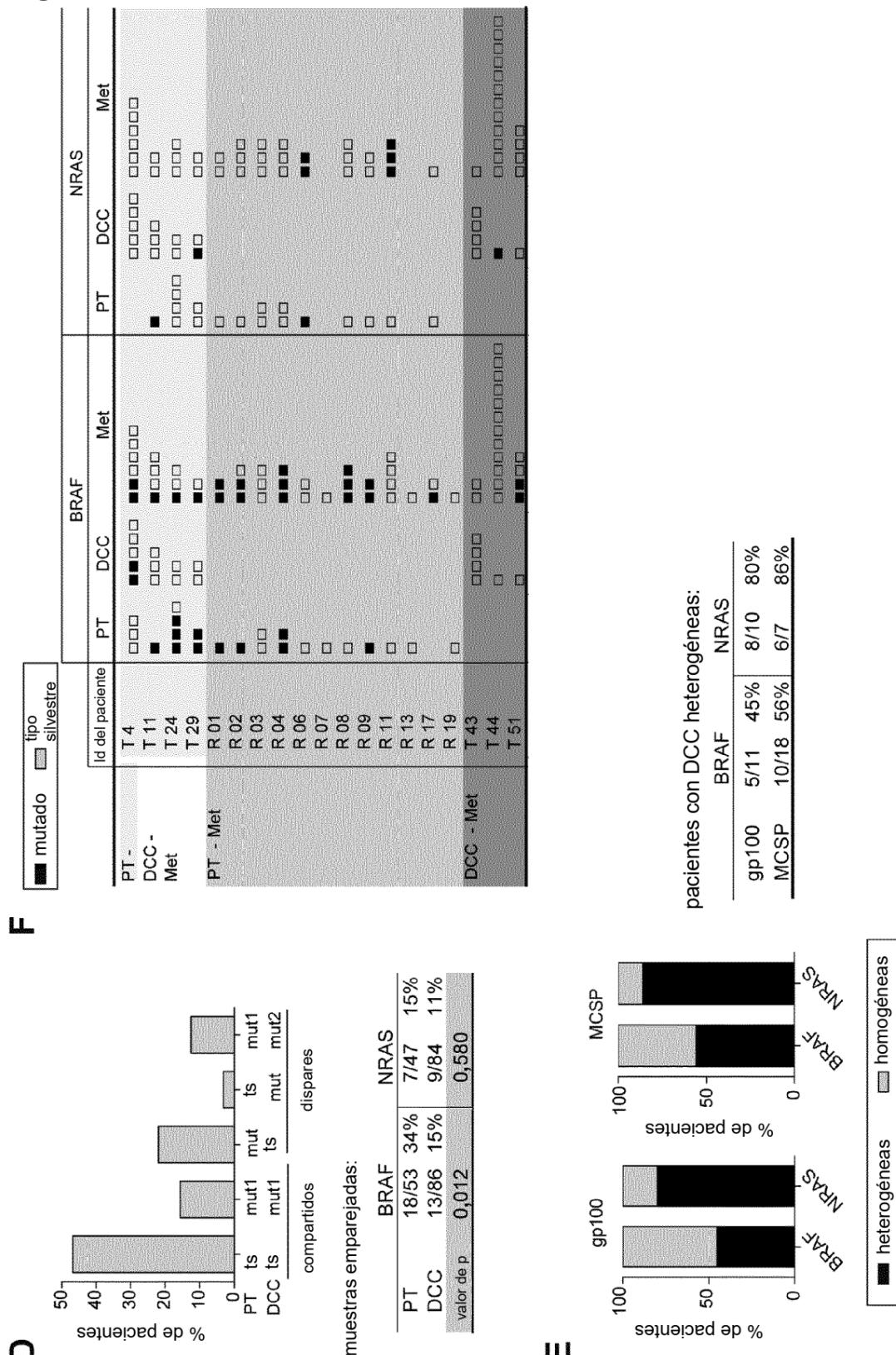
Figura 3 cont.

Figura 4**A**

(menor valor de p ajust. DCCD< 24)

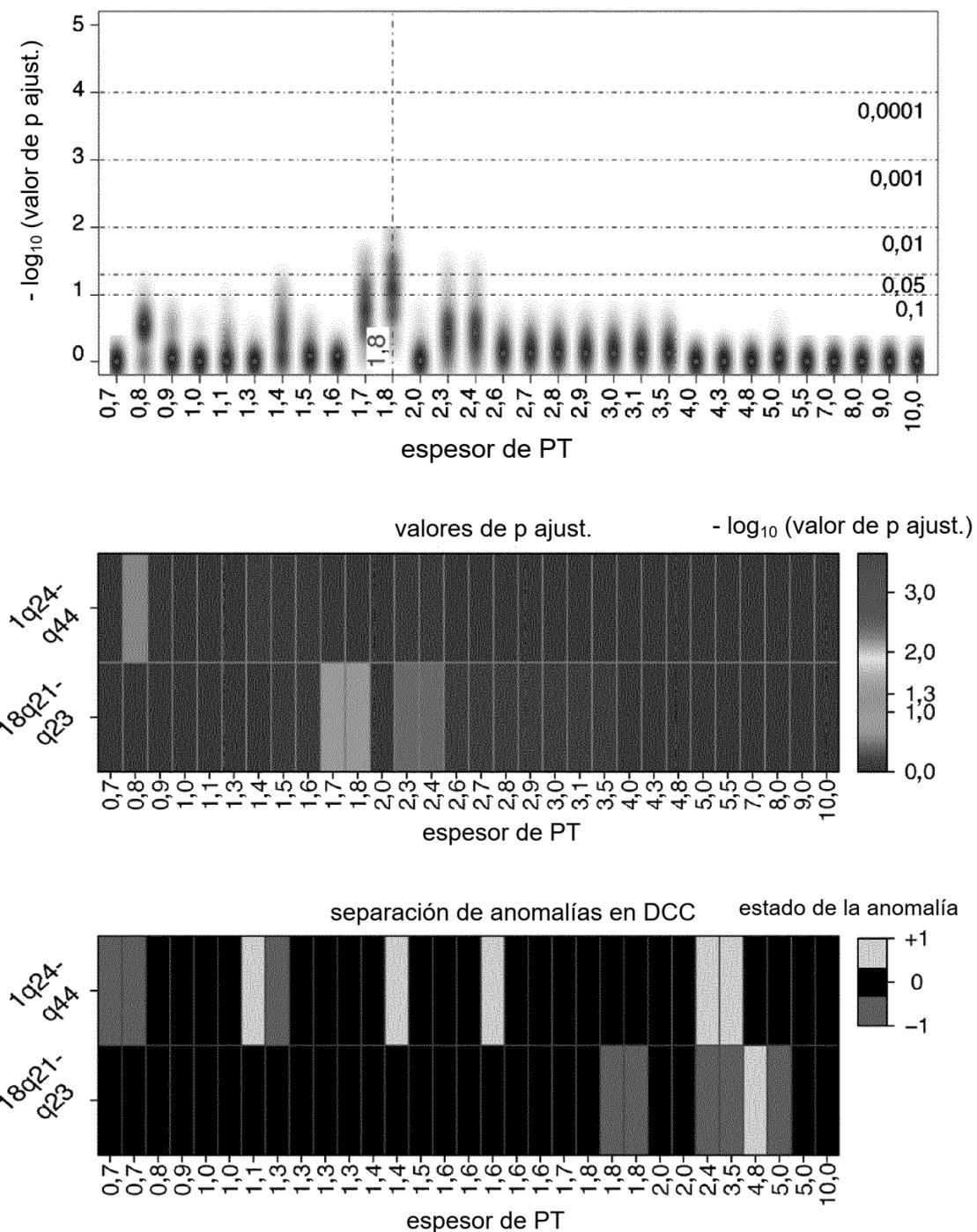


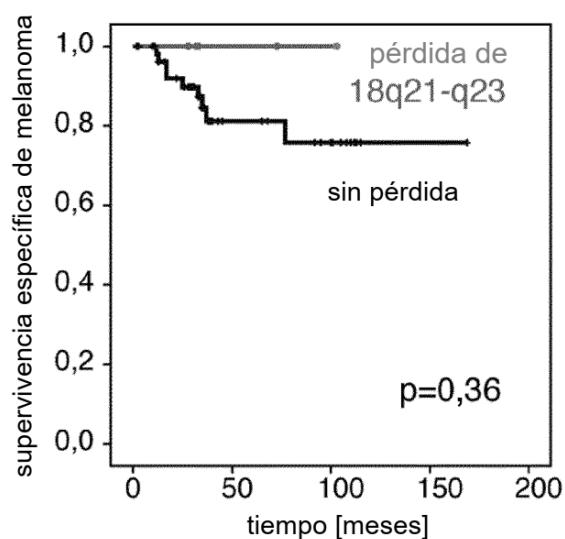
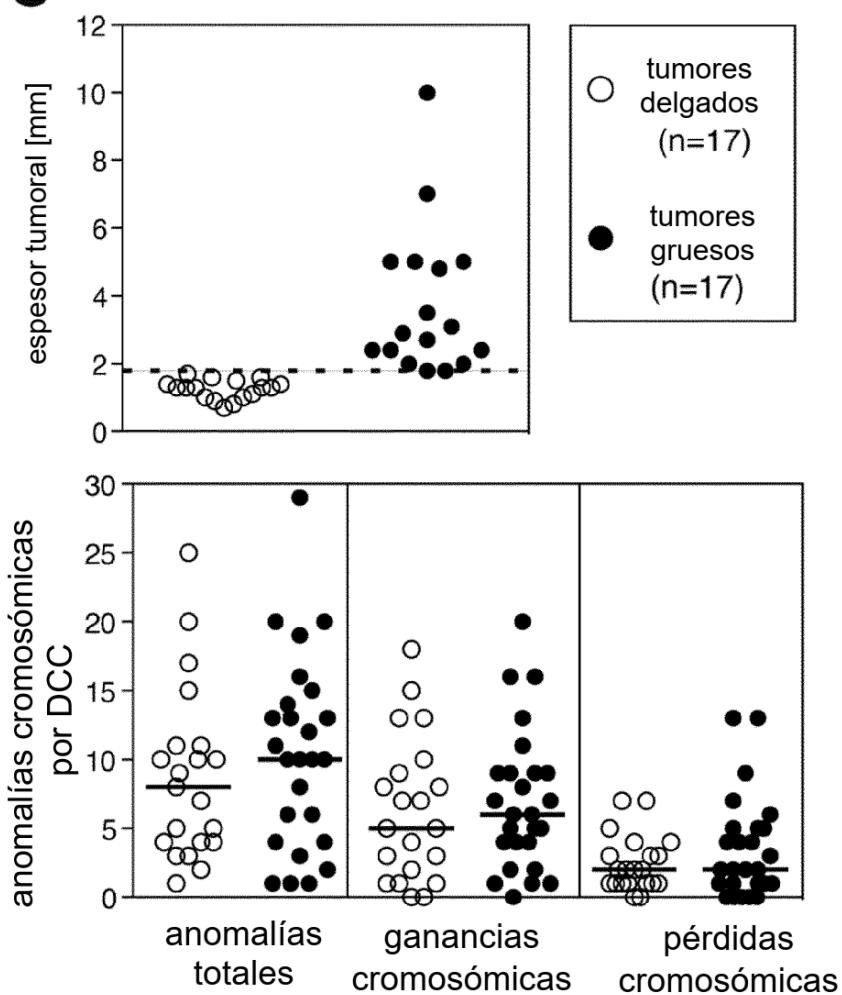
Figura 4 cont.**B****C**

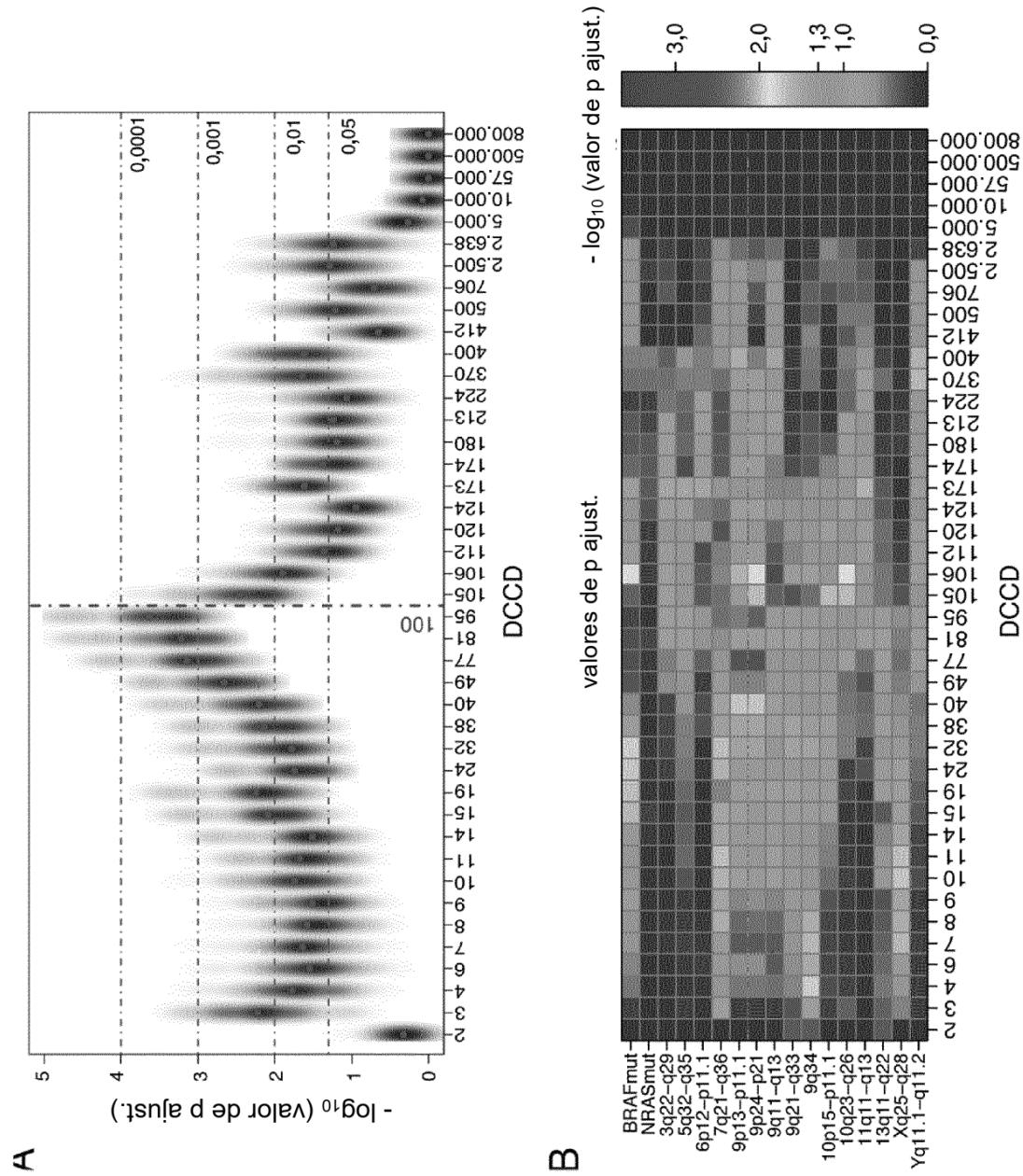
Figura 5

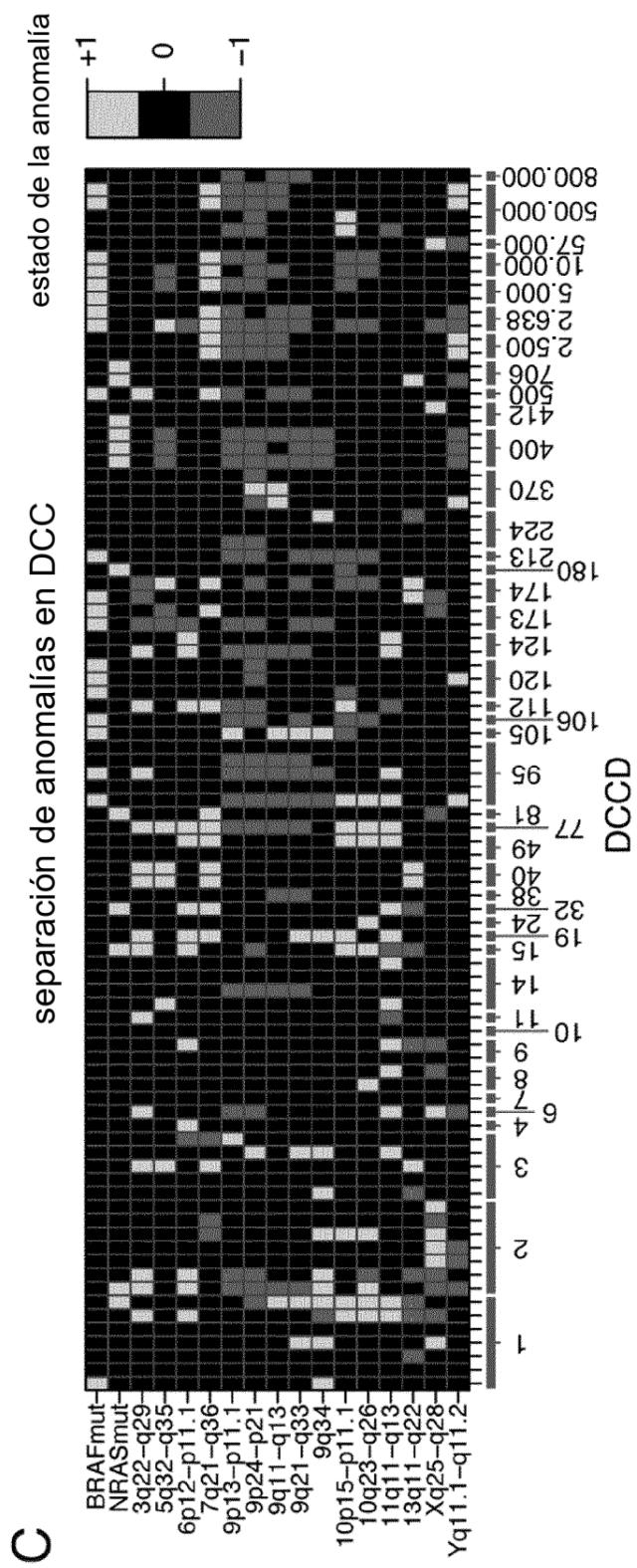
Figura 5 cont.

Figura 5 cont.**D**

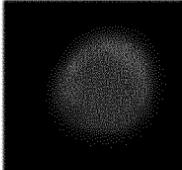
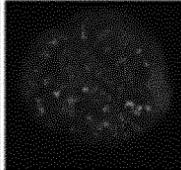
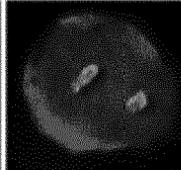
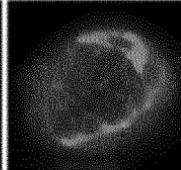
| G0 | G1 | G2 | mitosis |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
| patrón de tinción de Ki-67 | Grupo A (DCCD≤100) n células | Grupo B (DCCD>100) n células | |
| Mitosis | 3 (1,4%) | 46 (6,3%) | |
| G1 temprana | 8 (3,8%) | 68 (9,4%) | |
| G2 | 13 (6,2%) | 46 (6,3%) | |
| G0 | 186 (88,6%) | 567 (78,0%) | |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

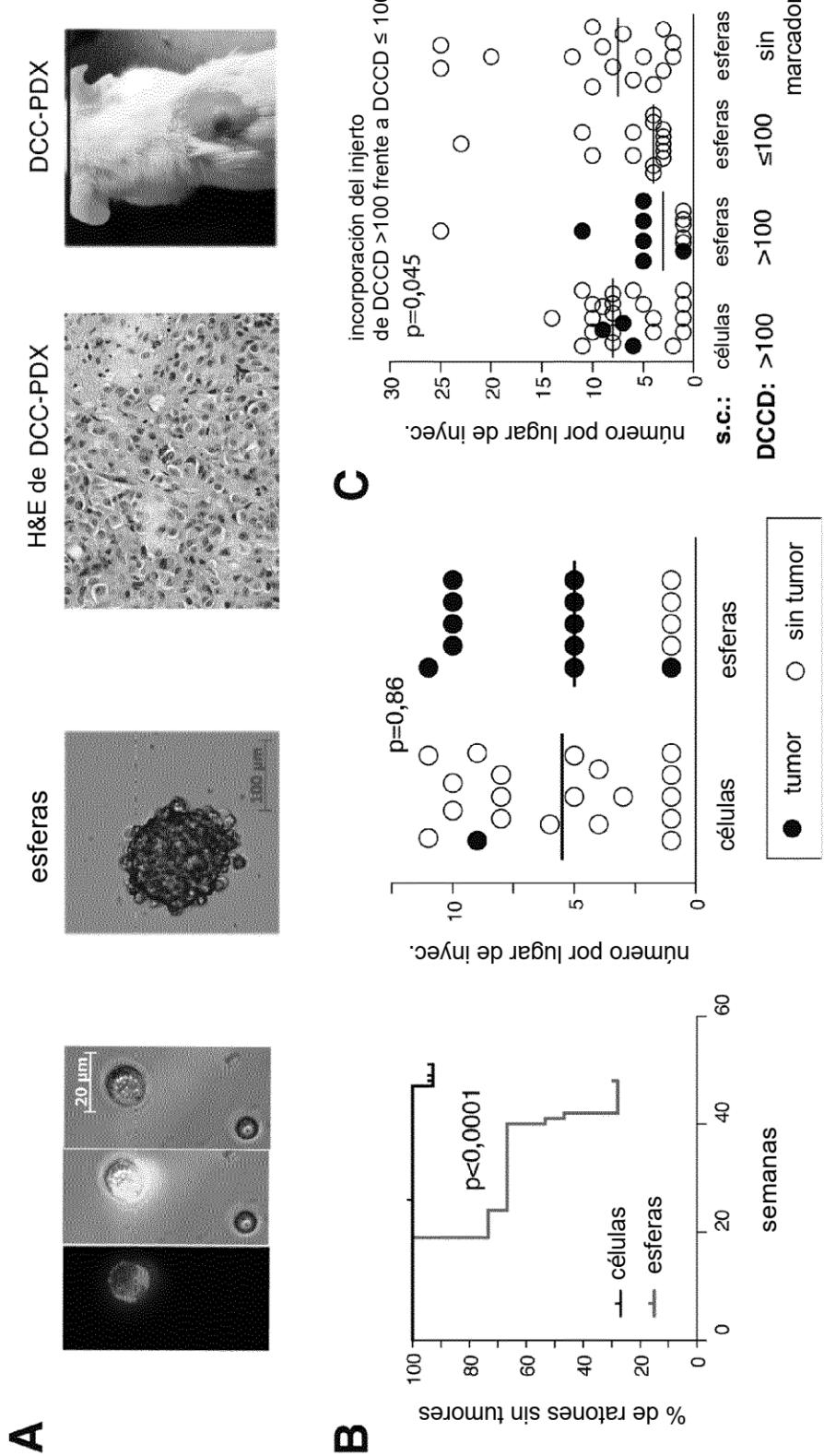
Figura 6

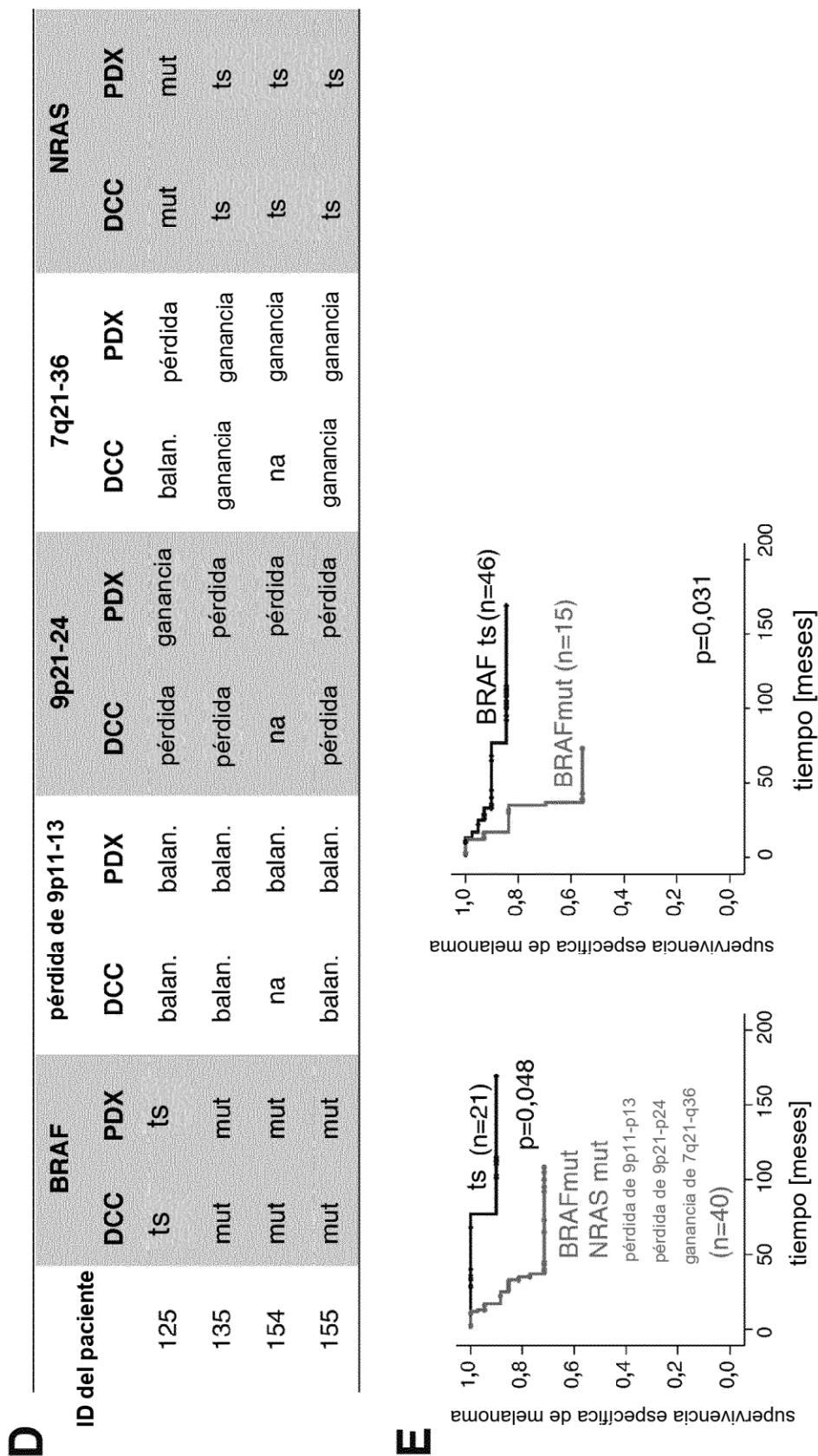
Figura 6 cont.

Figura 7

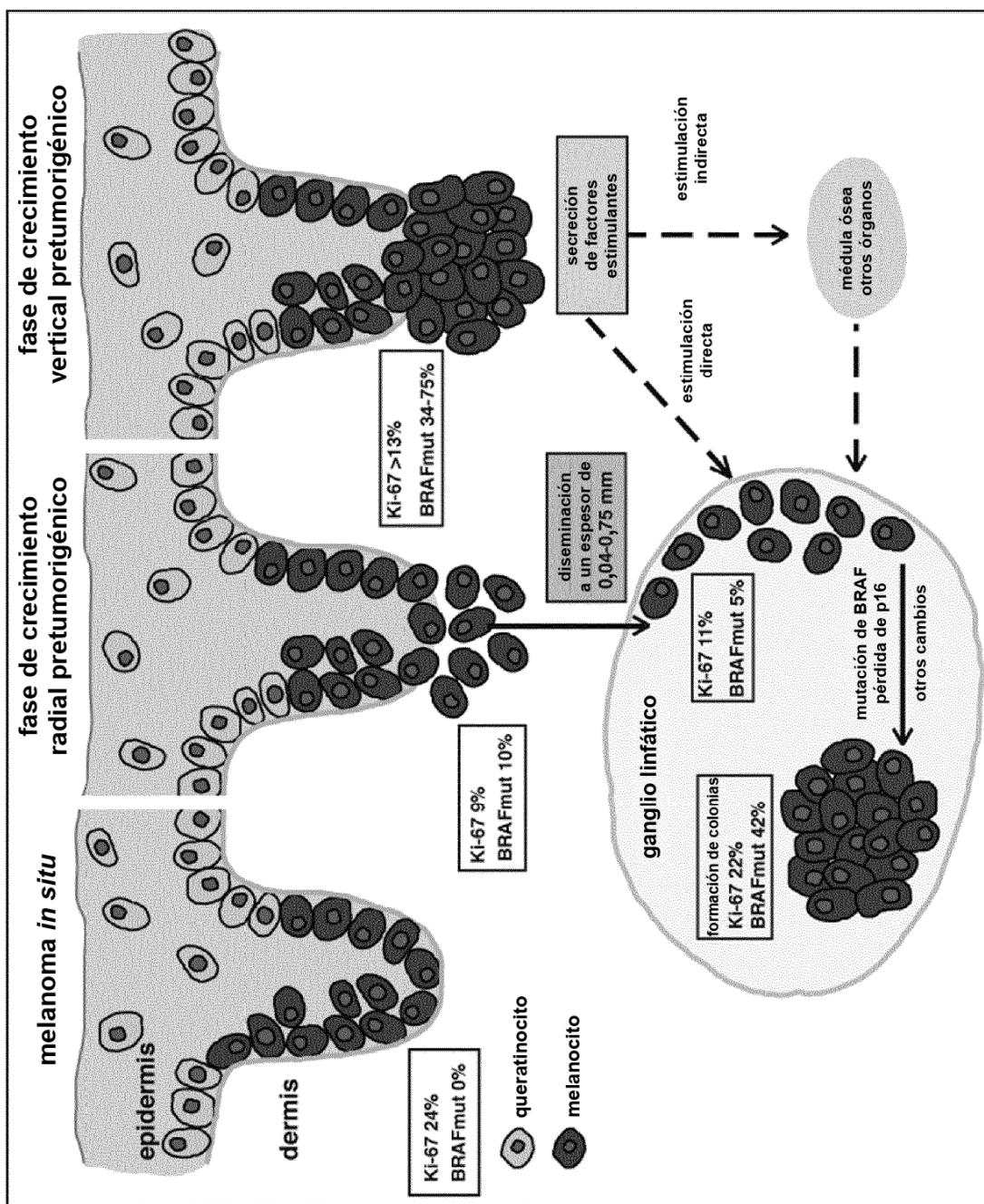


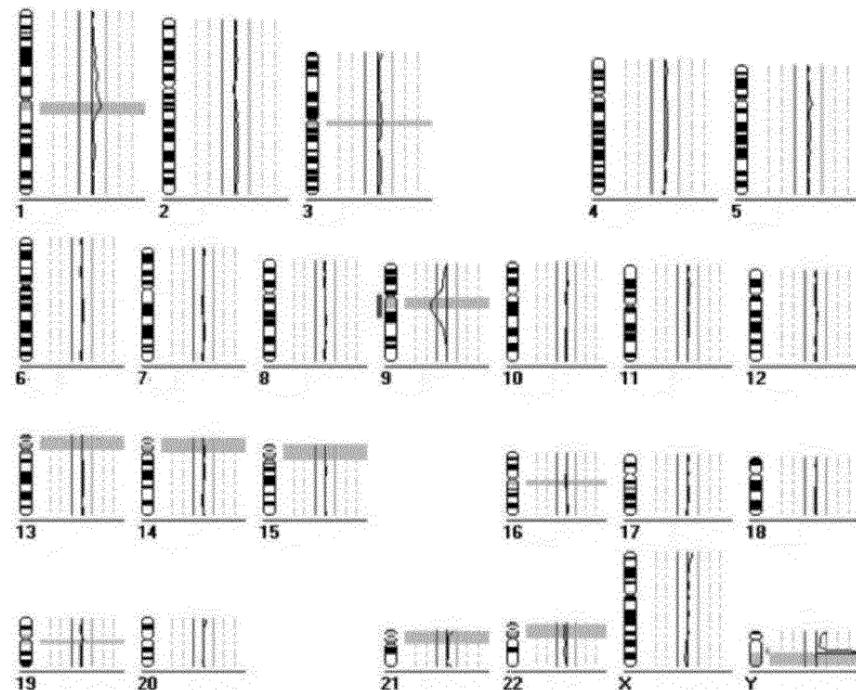
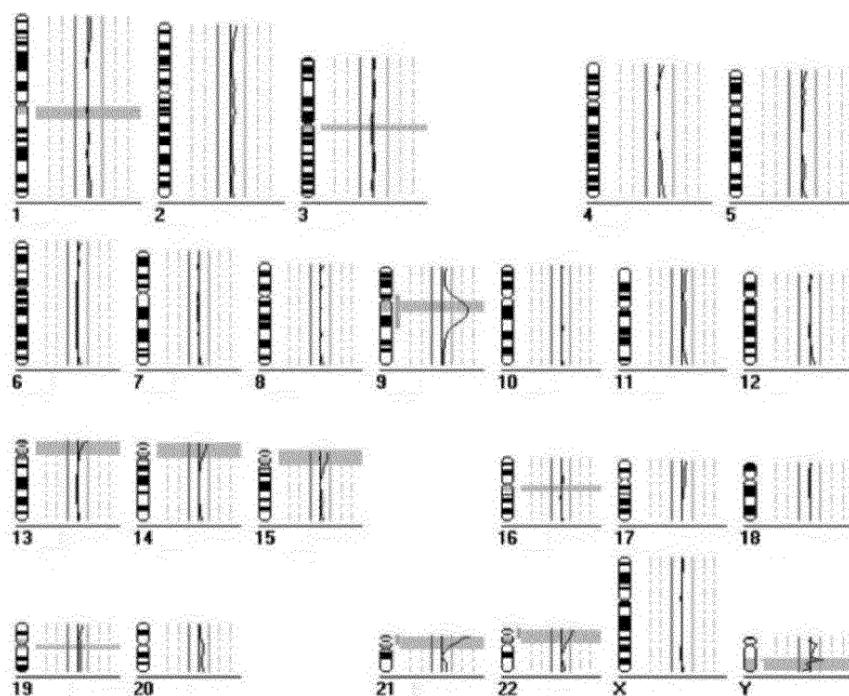
Figura 8**2316 KMN1****2349 KMN1**

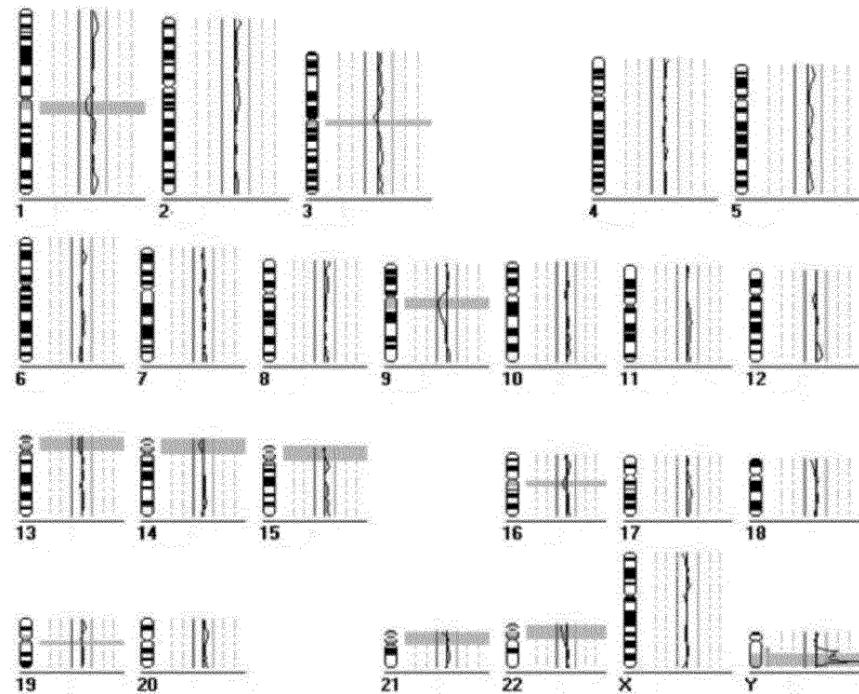
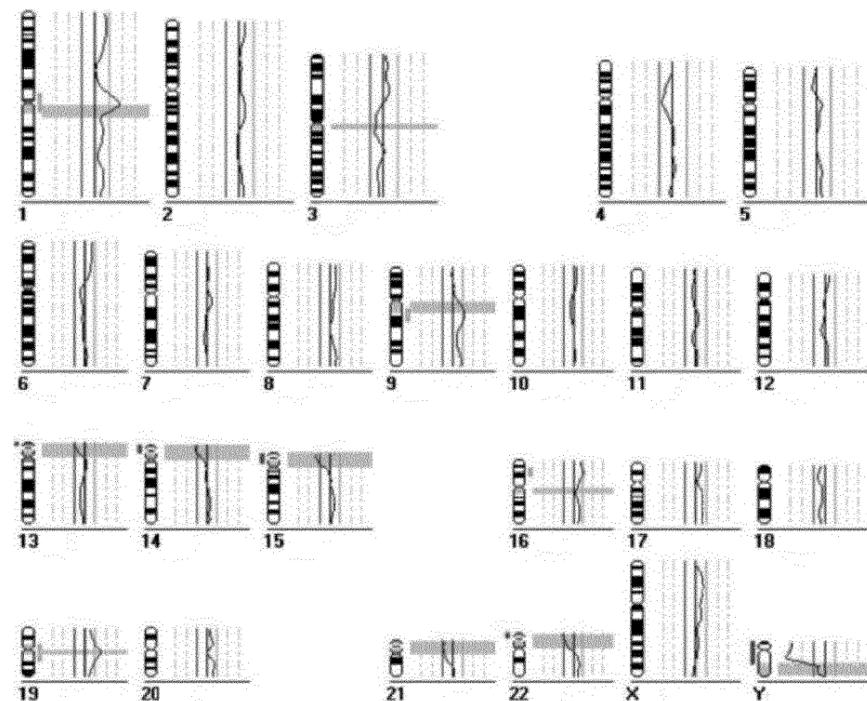
Figura 8 cont.**2337 KMN1****2349 KMN2**

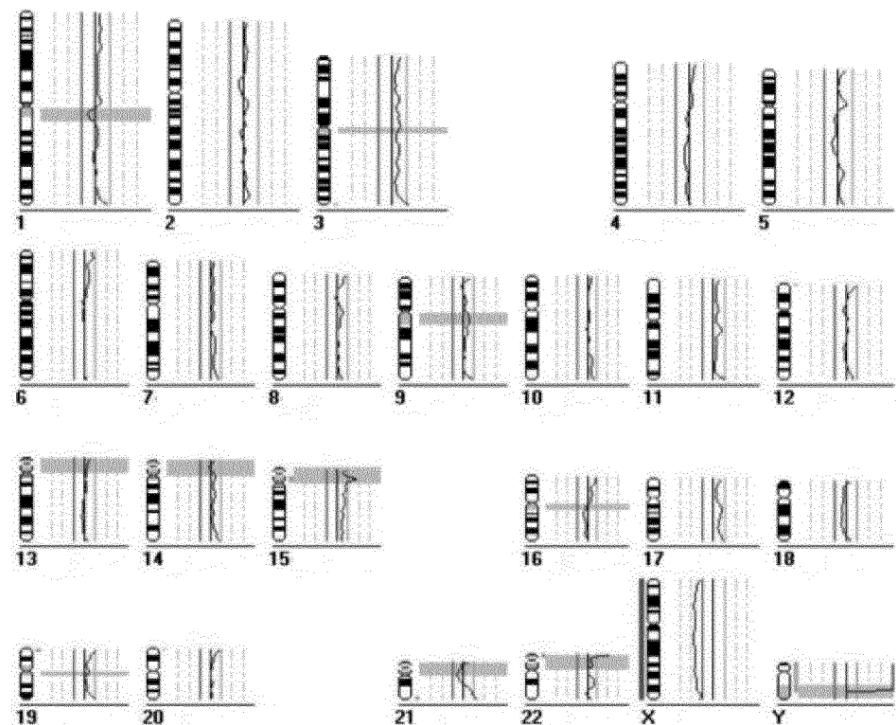
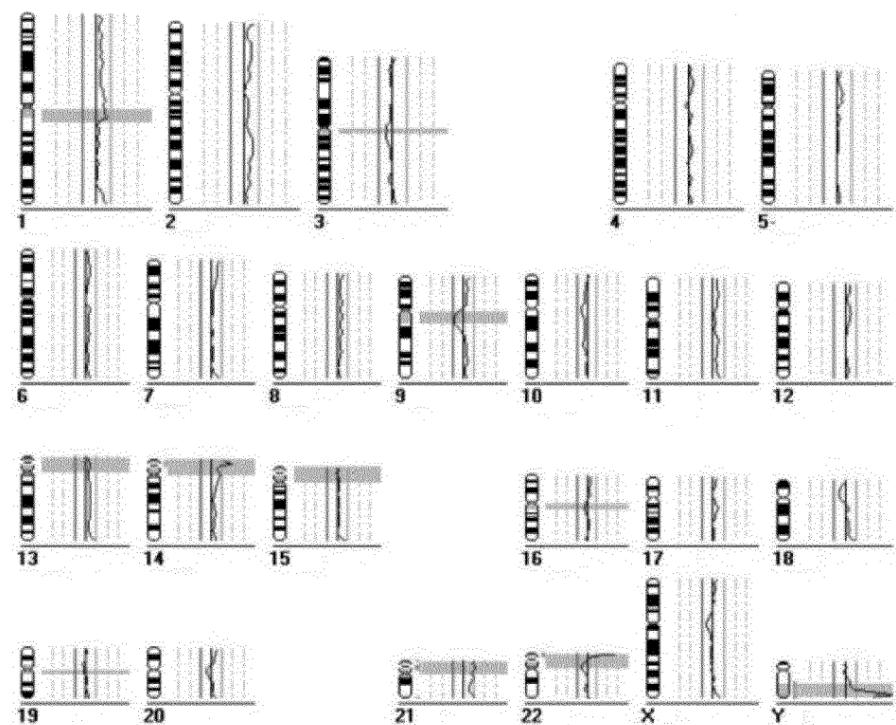
Figura 8 cont.**2436 KMN1****2436 LKN1**

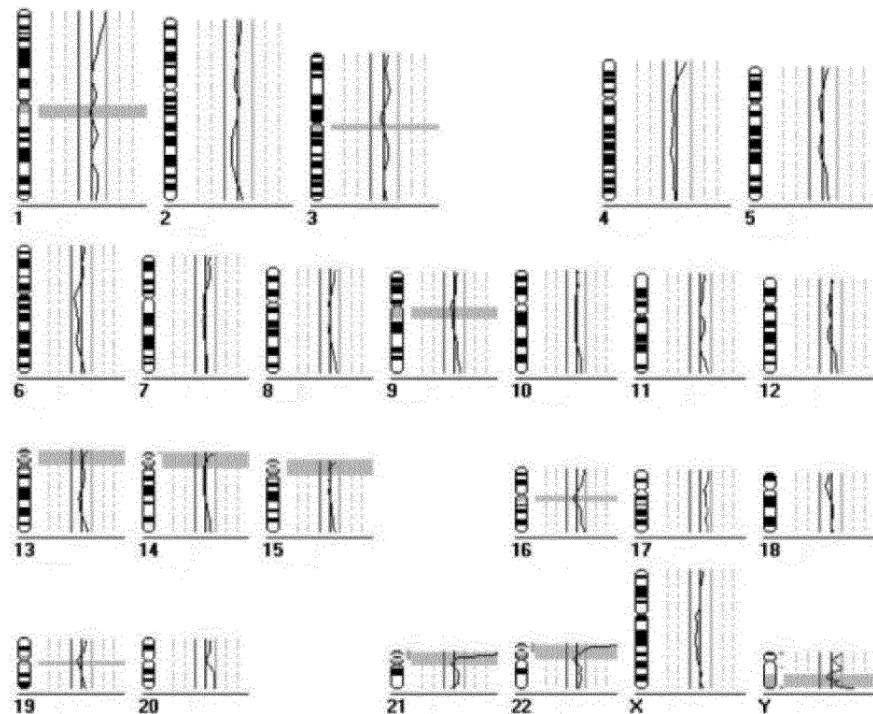
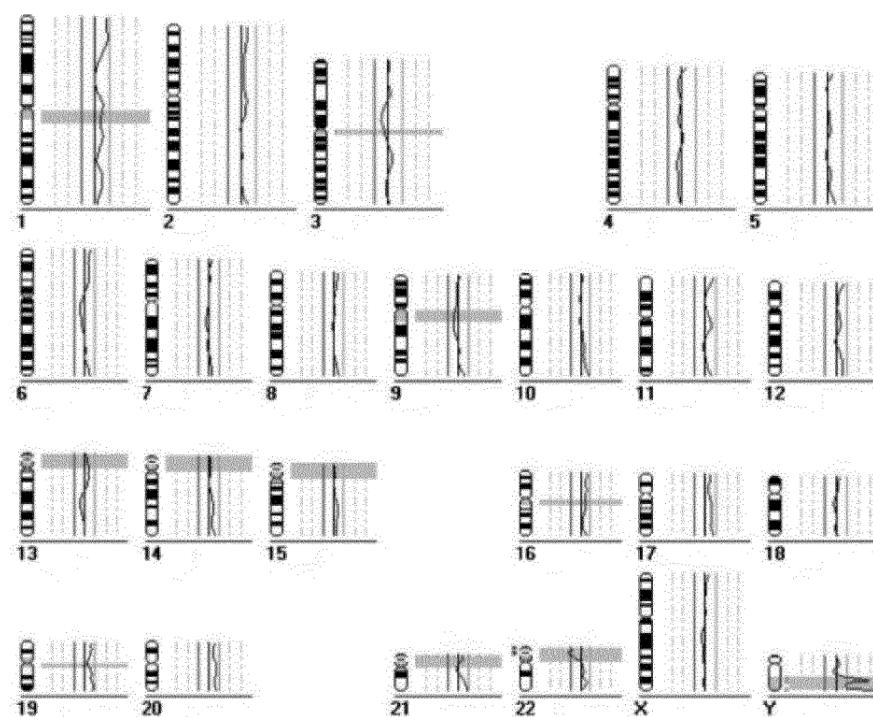
Figura 8 cont.**2436 KMN2****2501 KMN1**

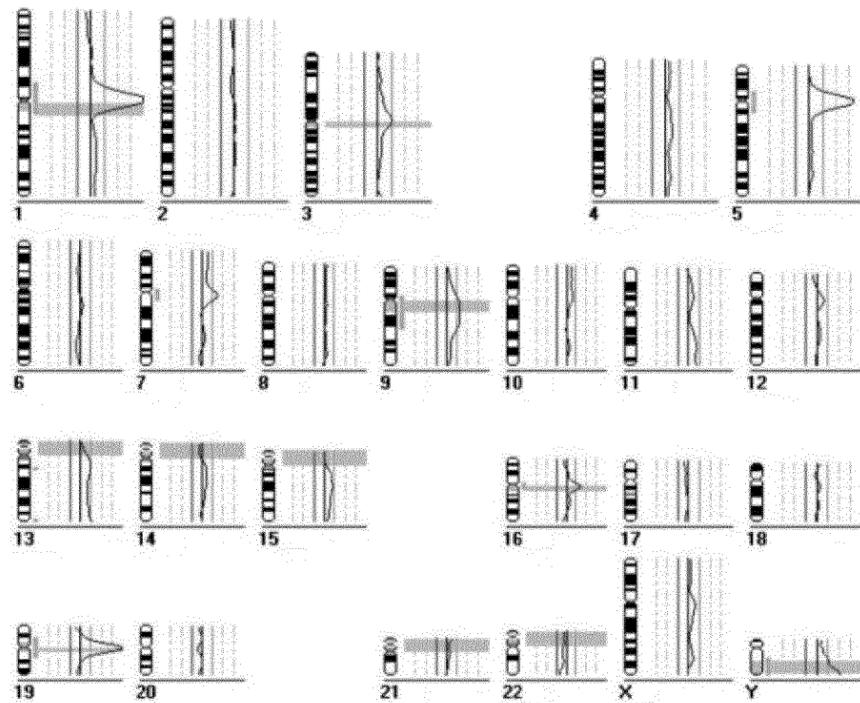
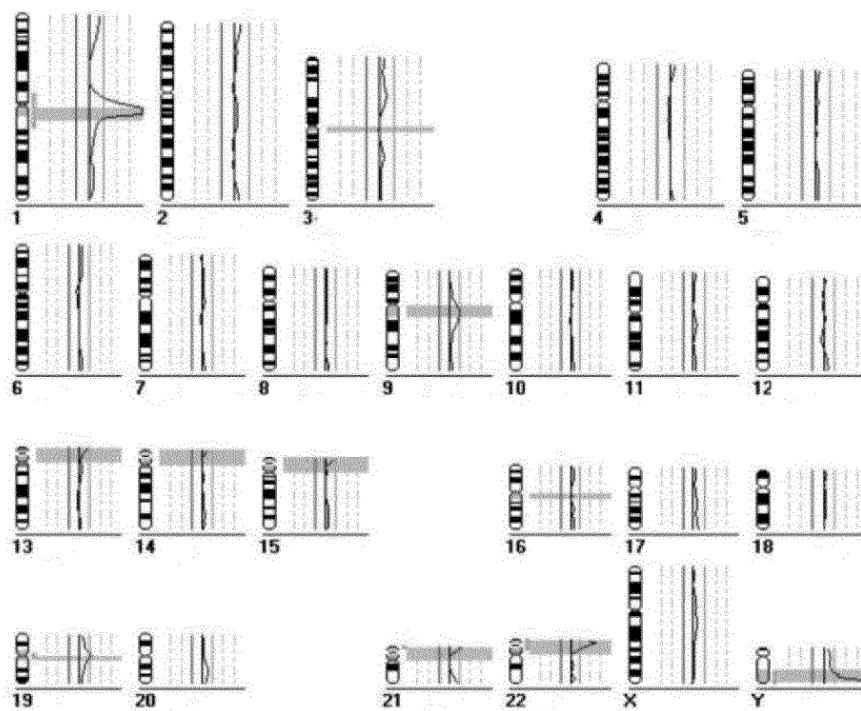
Figura 8 cont.**3214 LKN1****3425 KMN1**

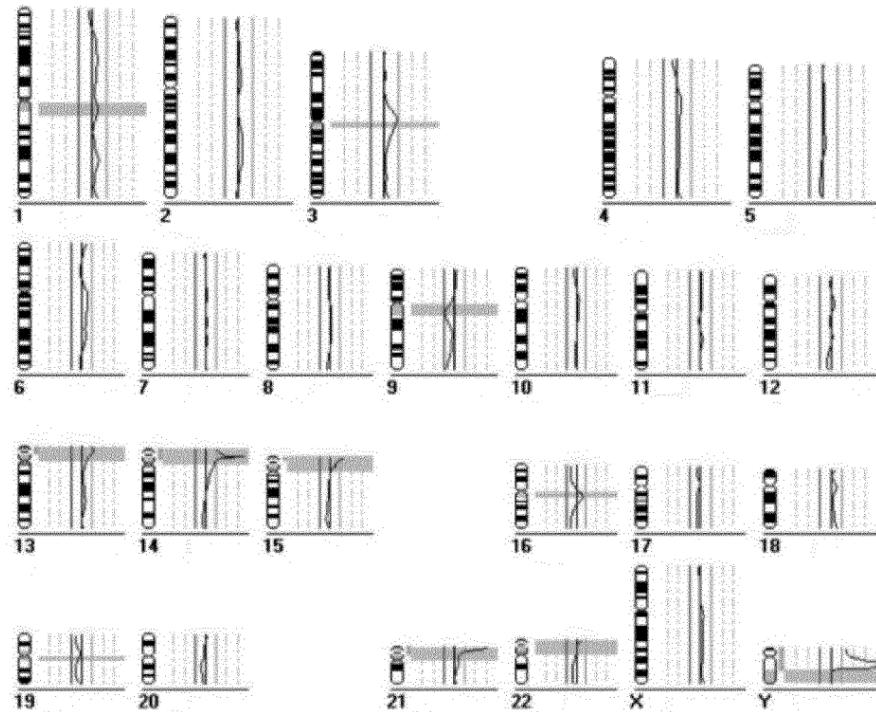
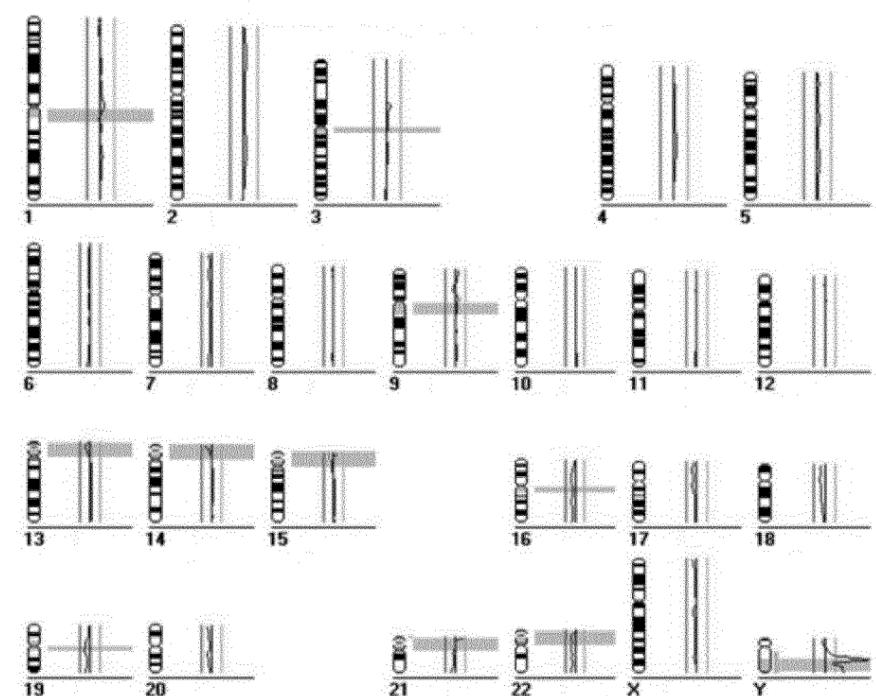
Figura 8 cont.**3596 KMN1****778 NZ1**

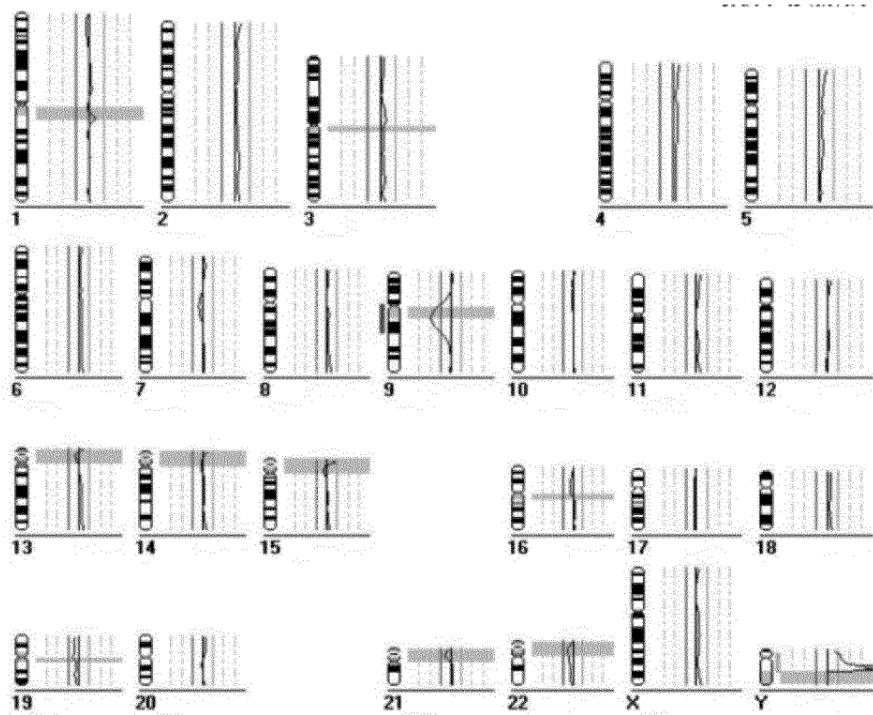
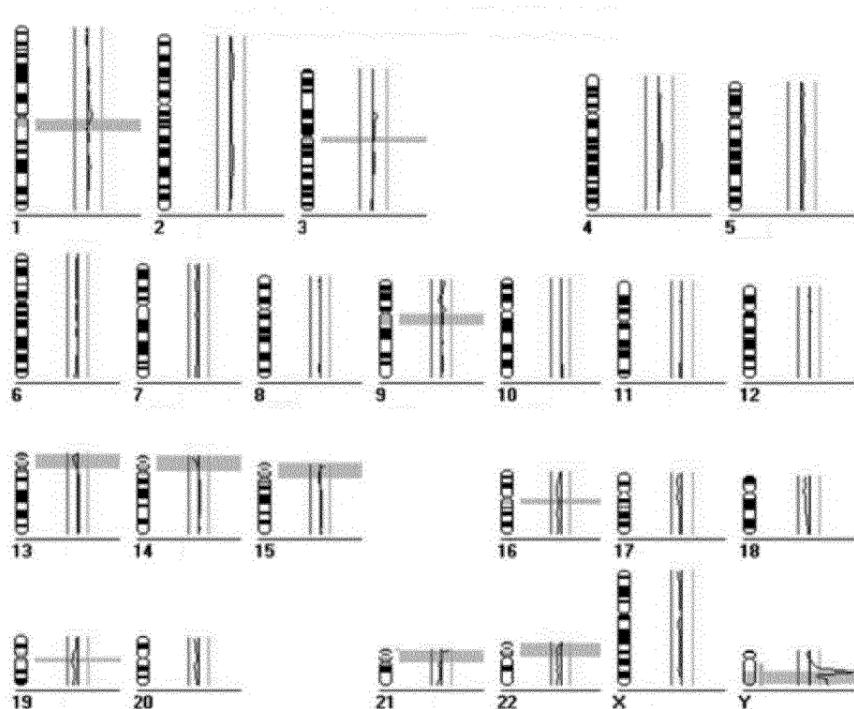
Figura 8 cont.**3641 KMN2****778 NZ2**

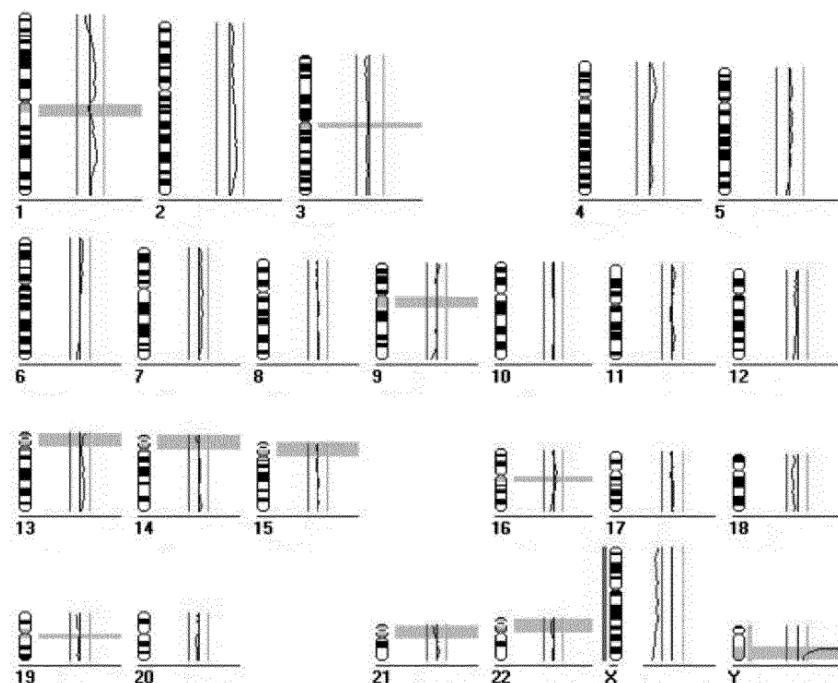
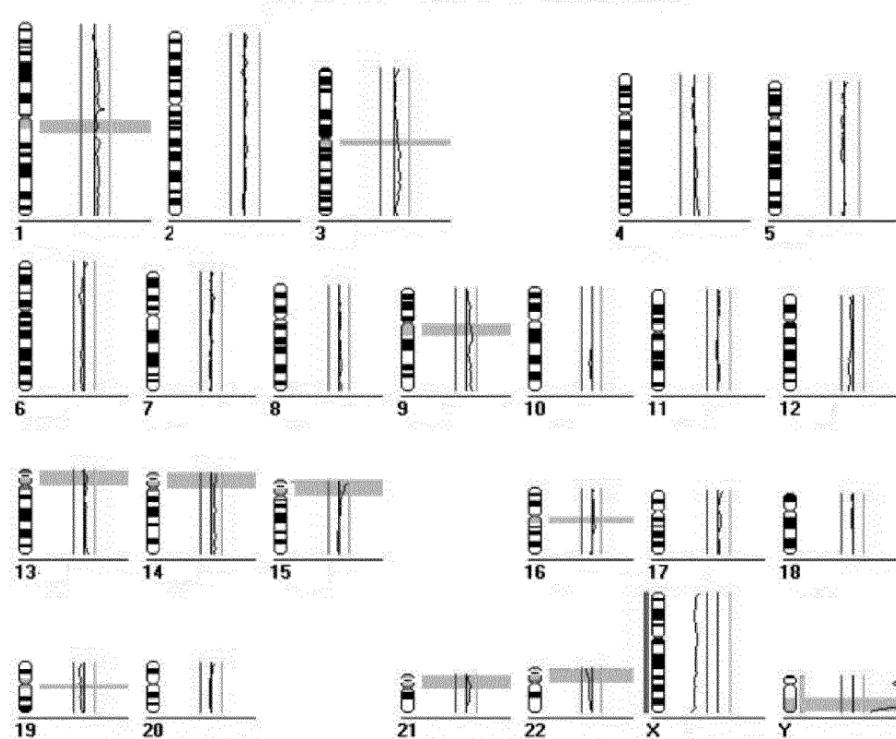
Figura 8 cont.**1032 NZ1****1032 NZ2**

Figura 8 cont.

1077 NZ2

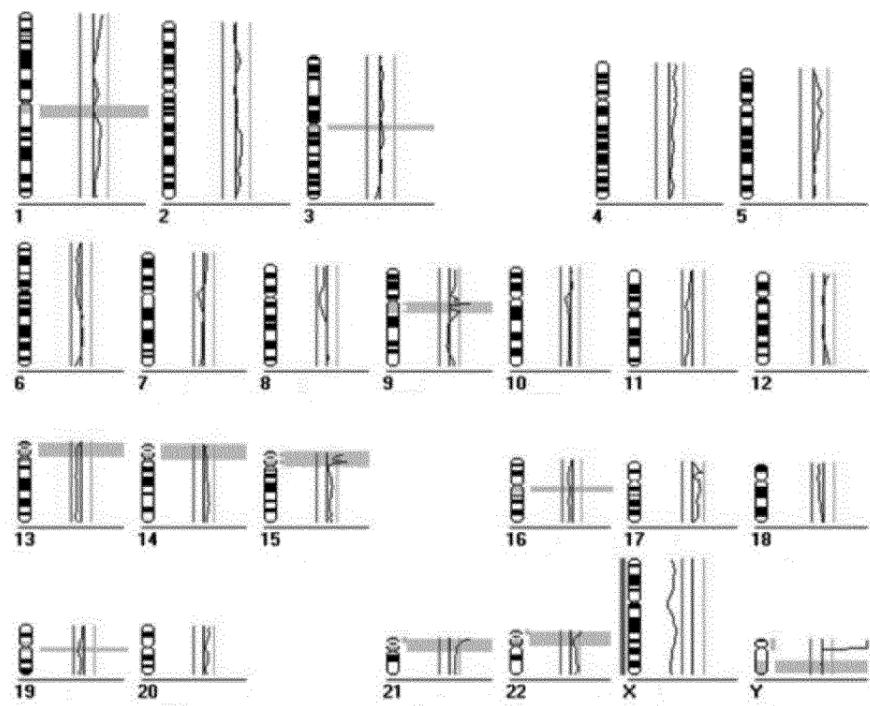


Figura 8 cont.

LK 16 N2

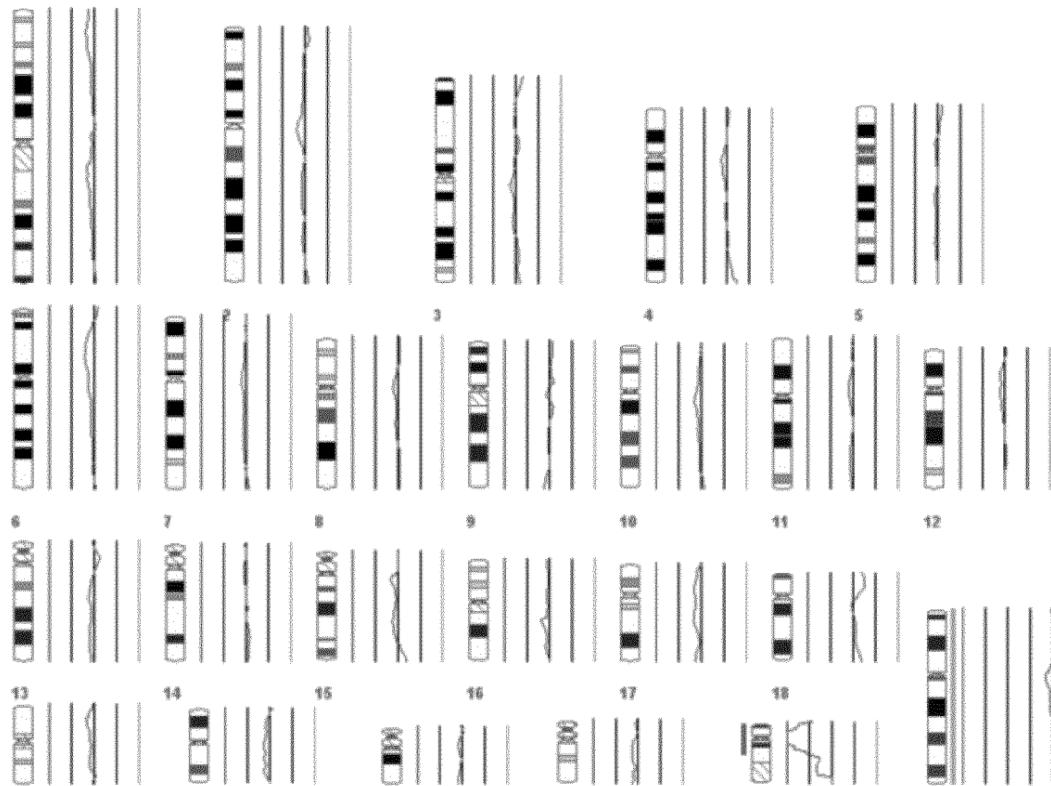


Figura 8 cont.

LK 16 N1

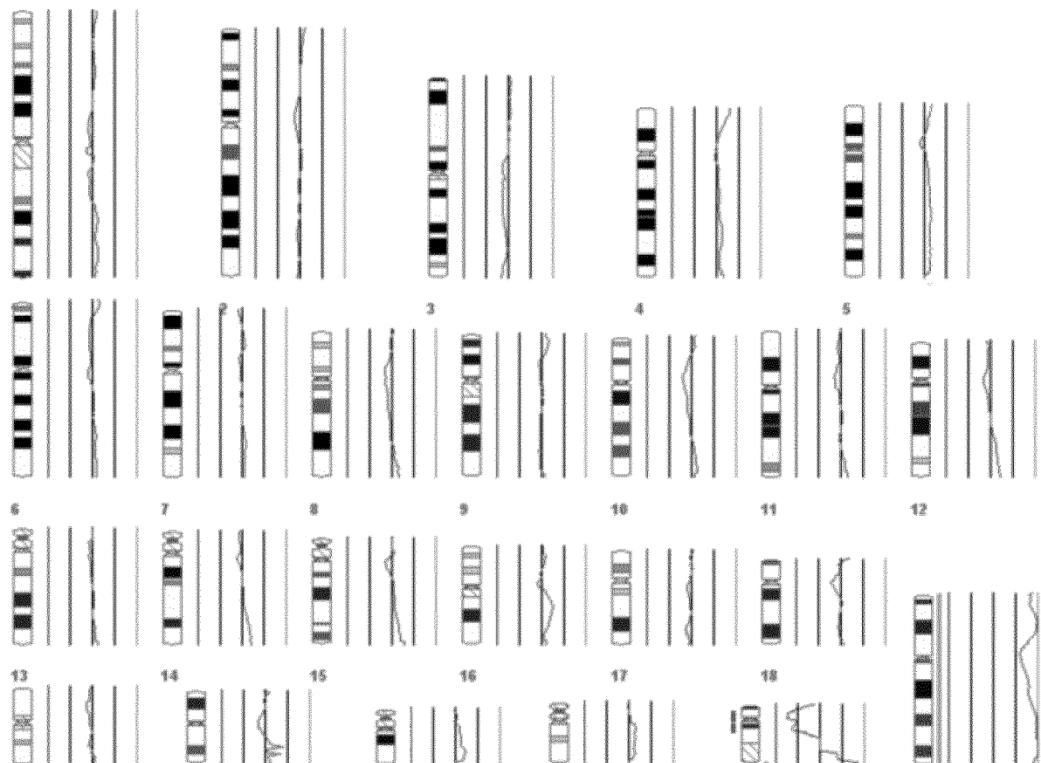


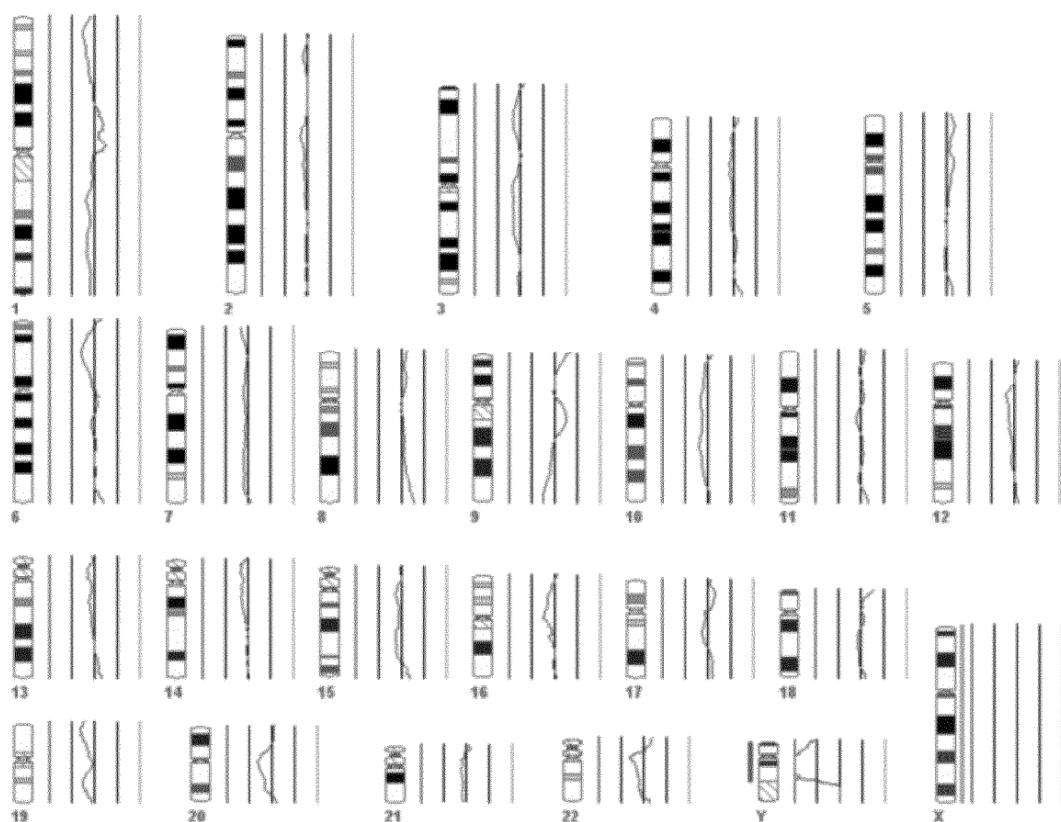
Figura 8 cont.**LK 16 N3**

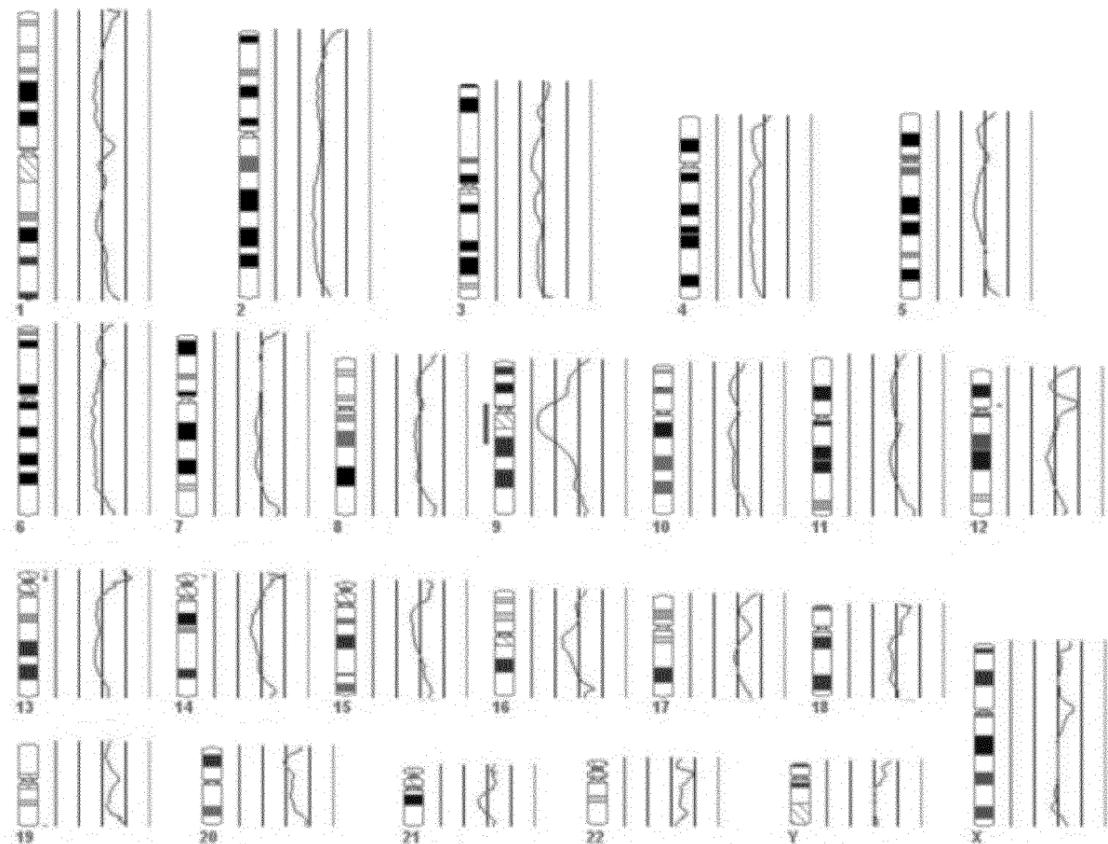
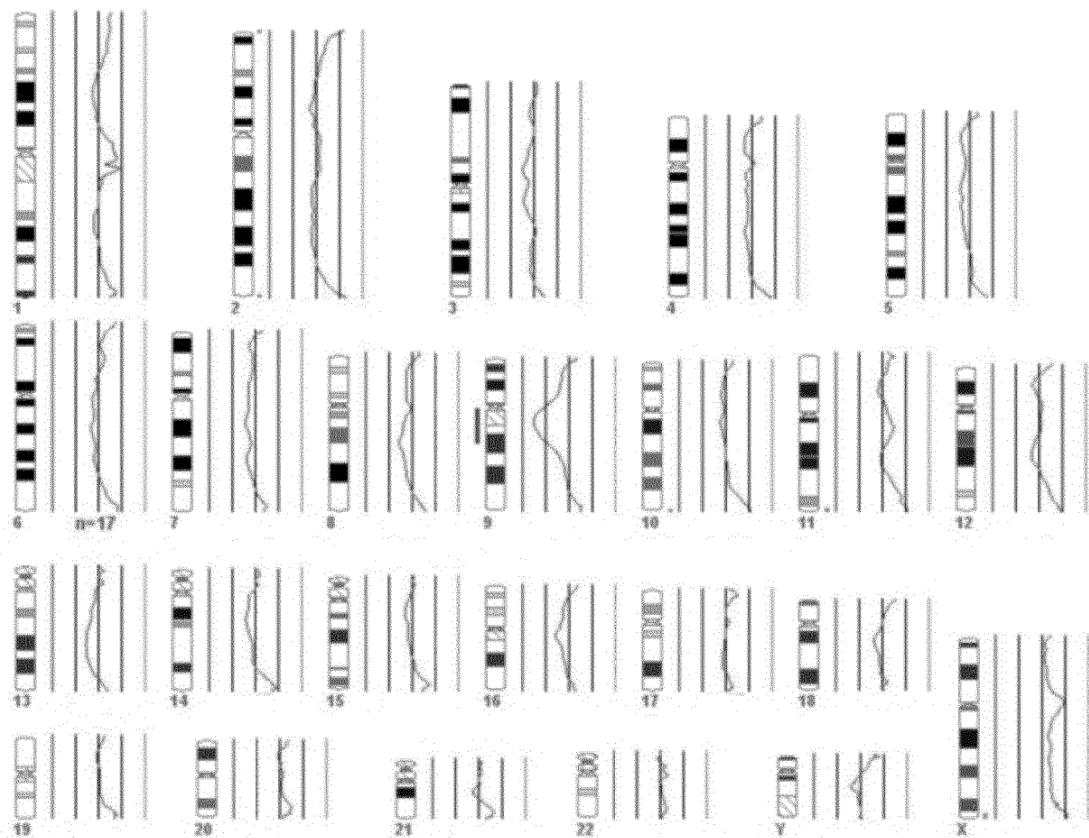
Figura 8 cont.**RPC 94 N**

Figura 8 cont.**114 N**

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

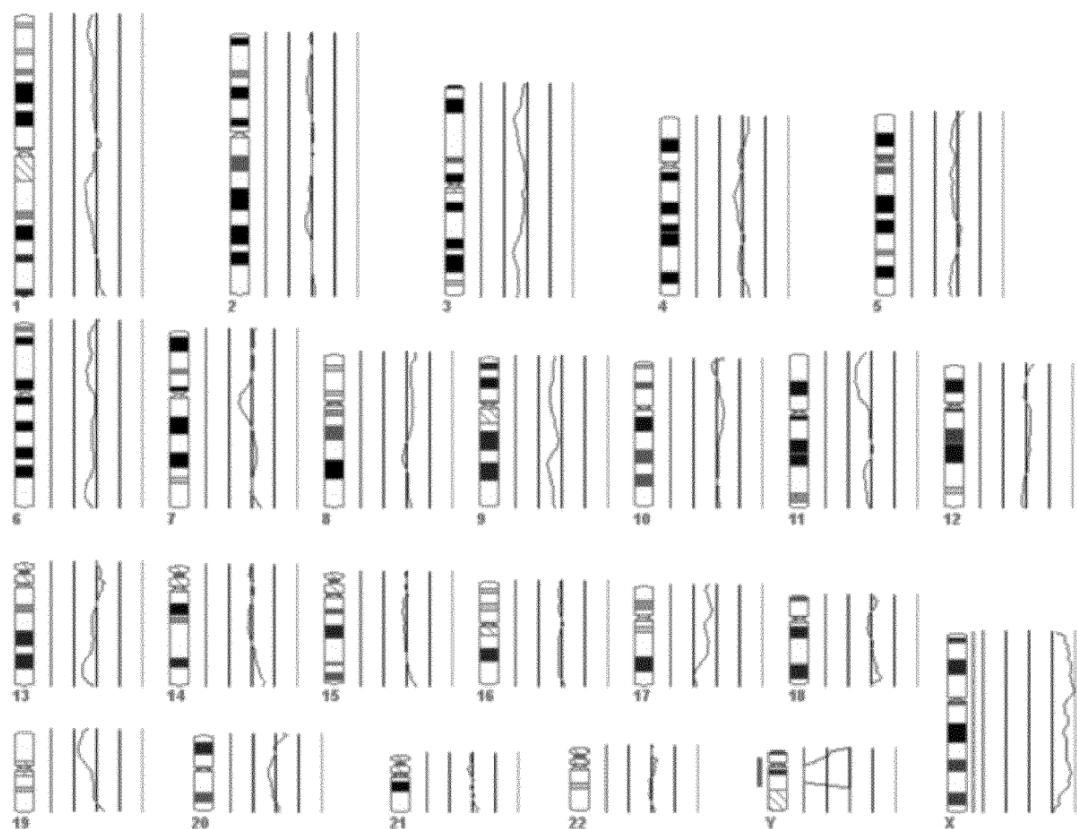


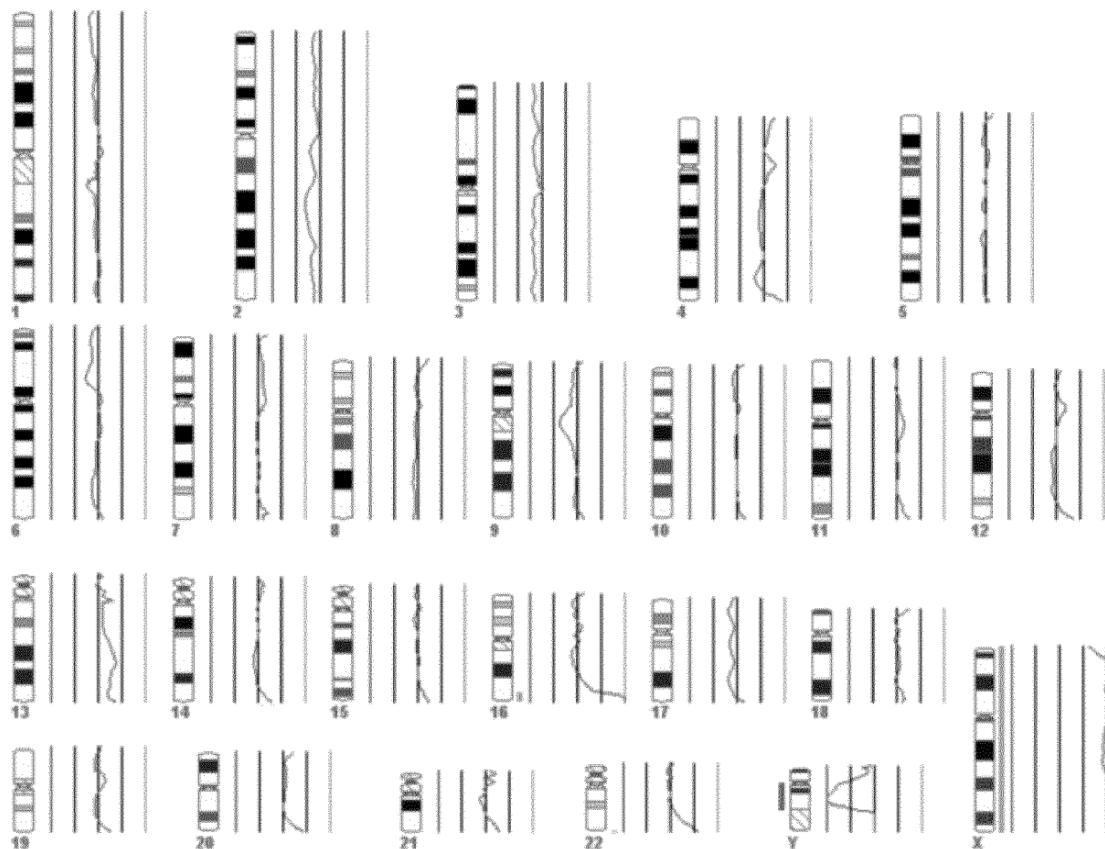
Figura 8 cont.**983-9SMb16**

Figura 8 cont.

741-9SMb

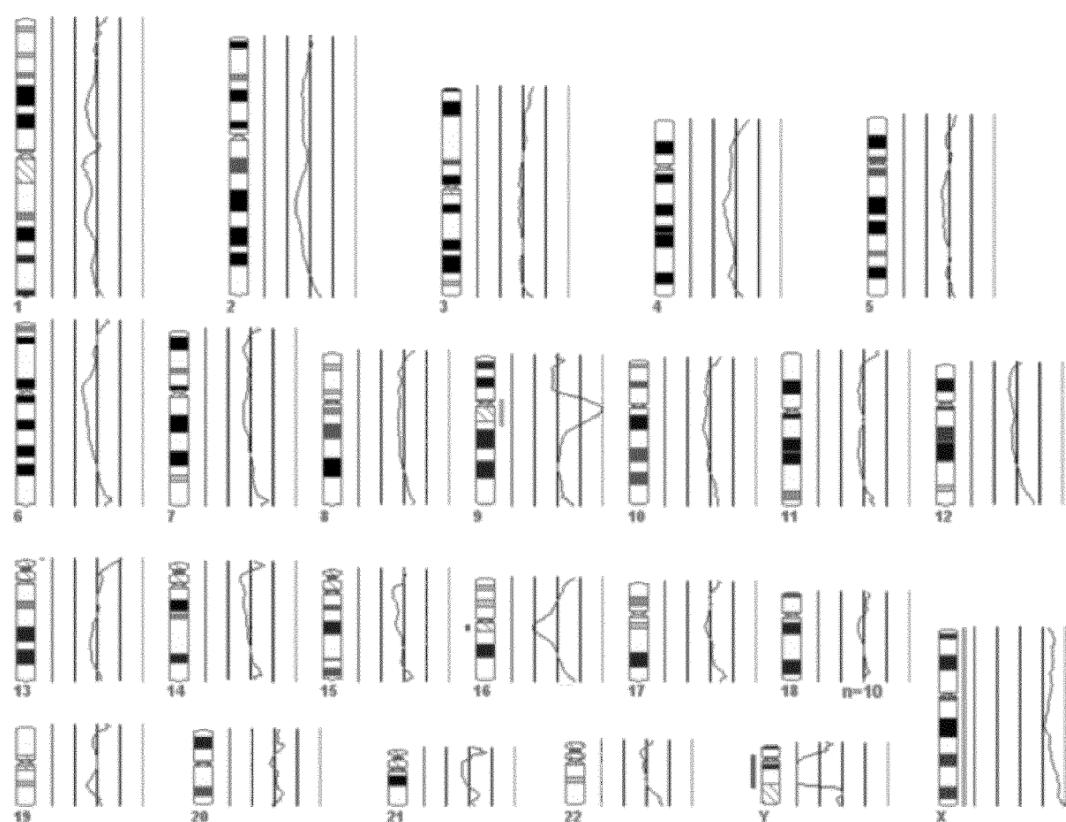


Figura 8 cont.

PBL SC 1

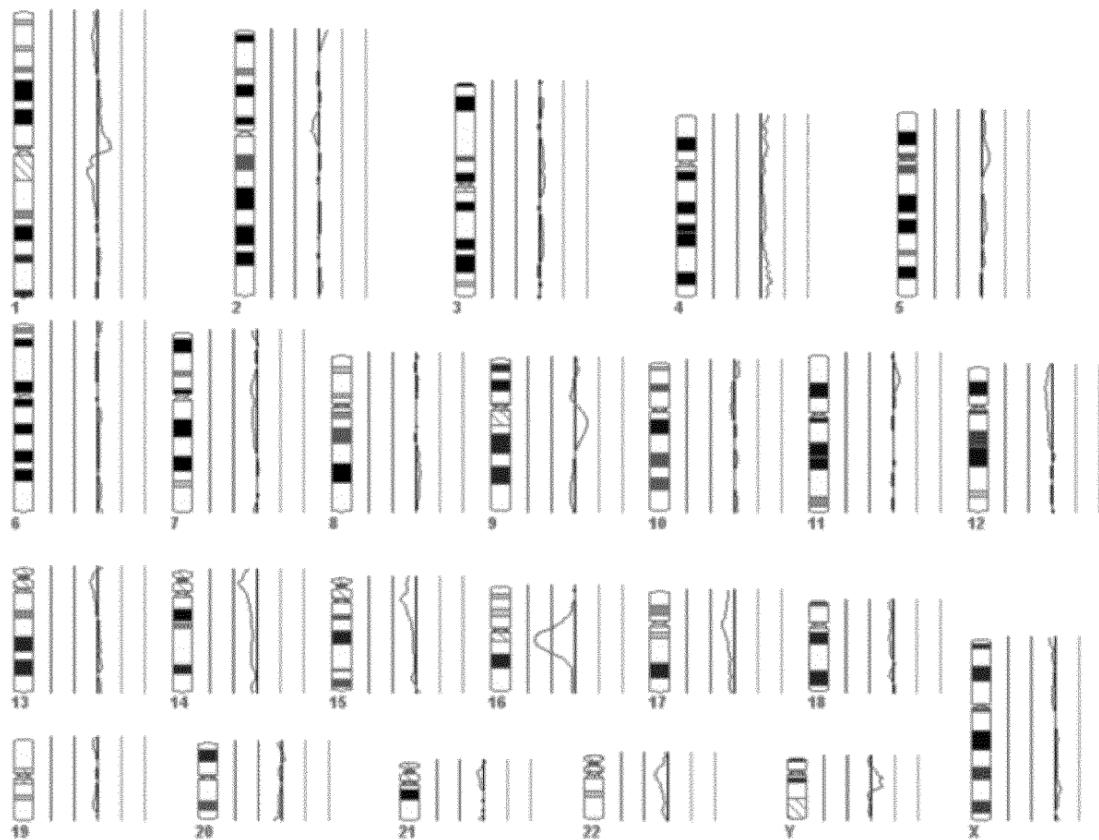


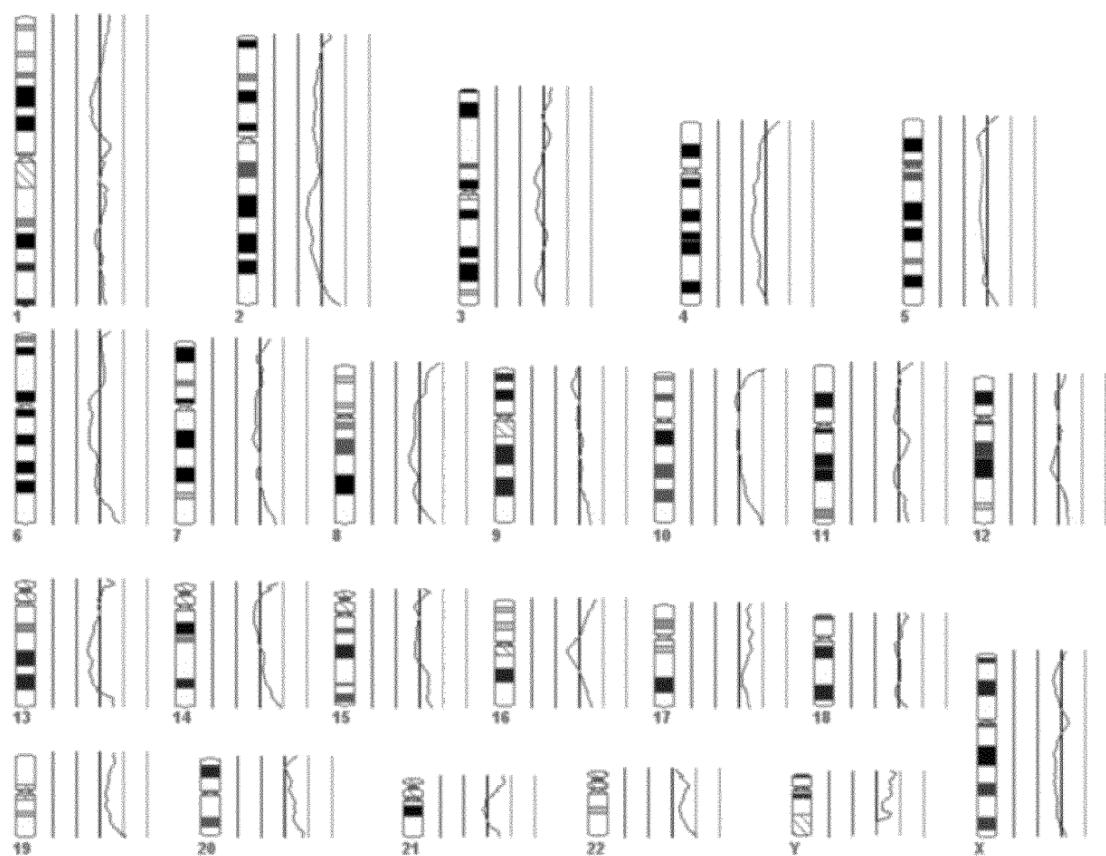
Figura 8 cont.**PBL SC 2**

Figura 8 cont.

PBL SC 3

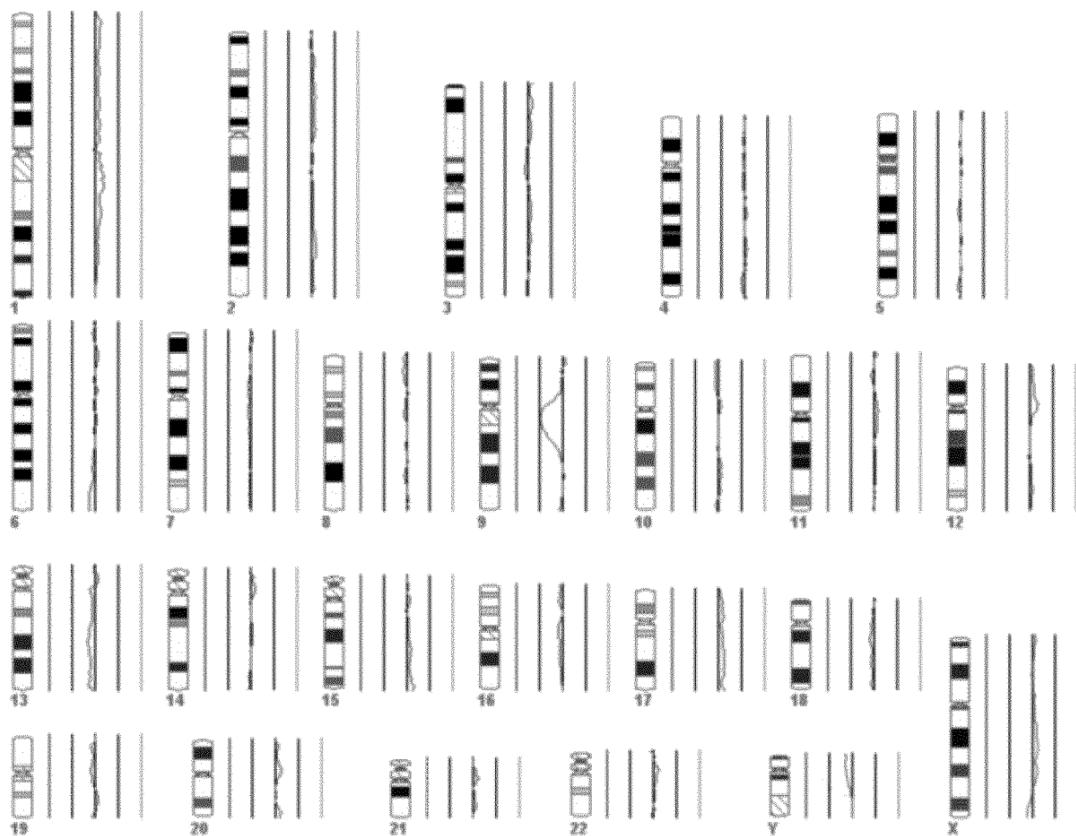


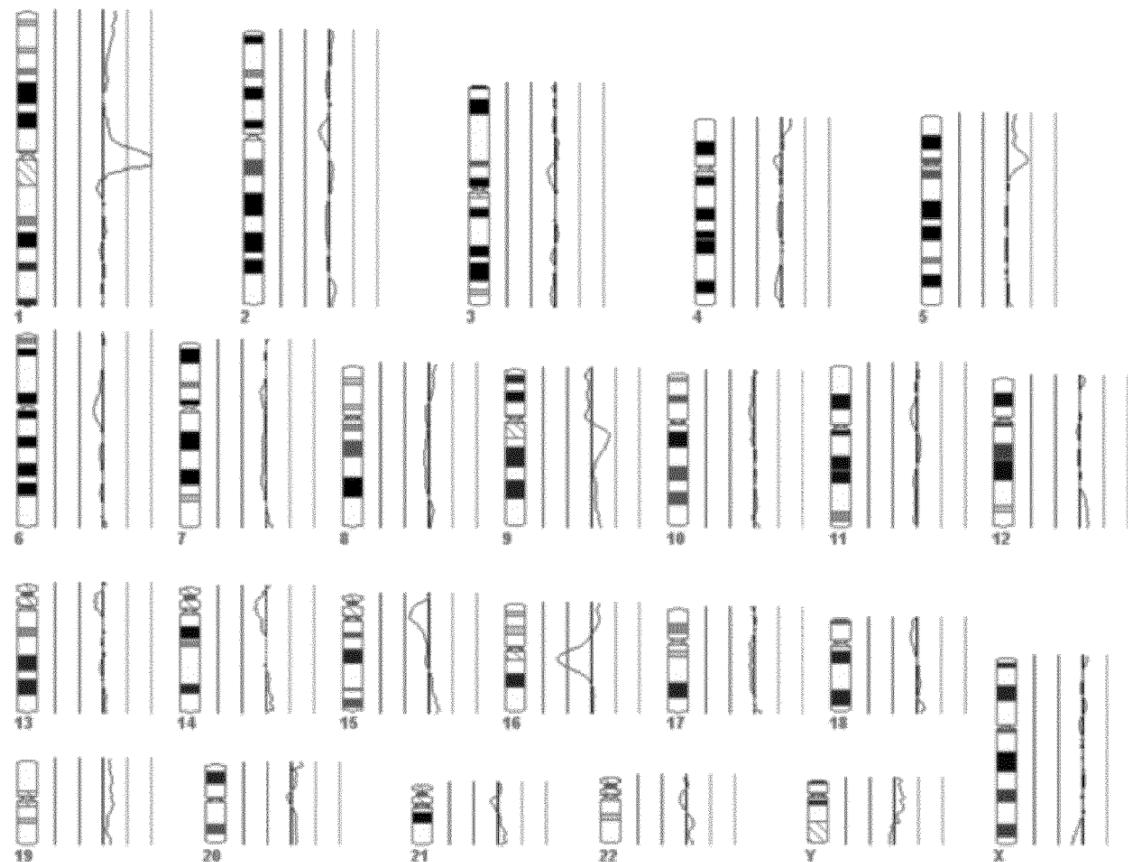
Figura 8 cont.**PBL SC 4**

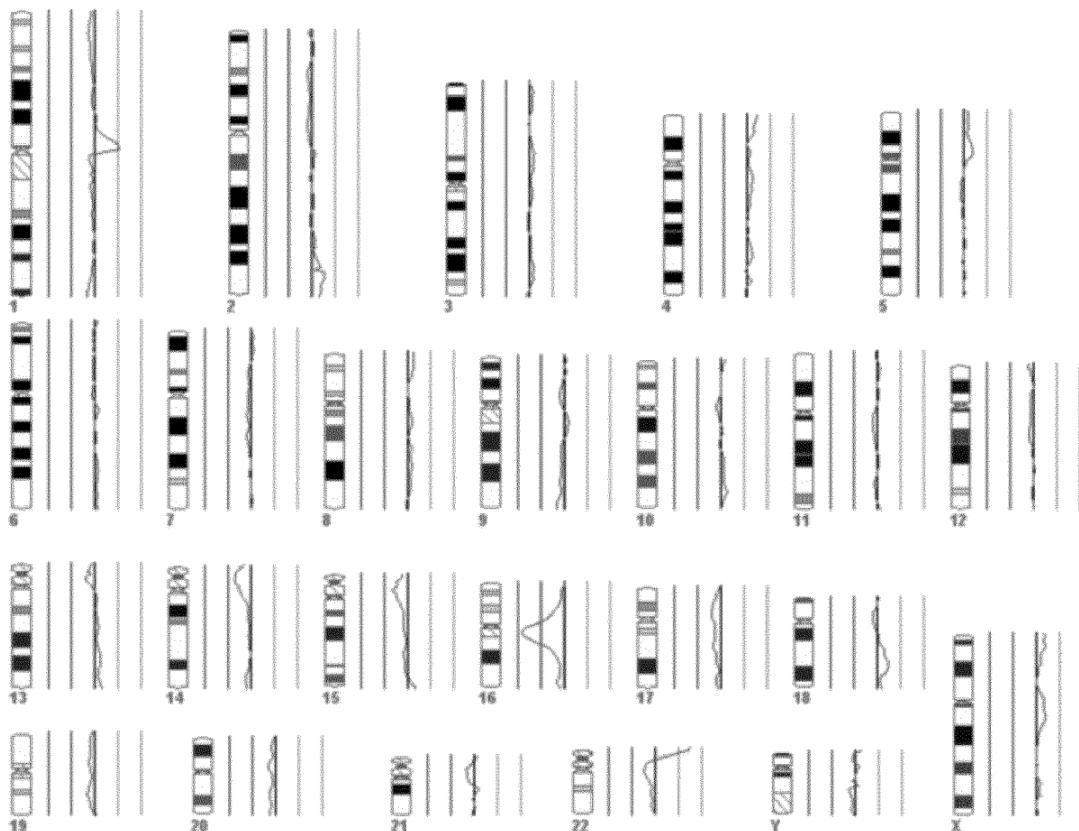
Figura 8 cont.**PBL SC 5**

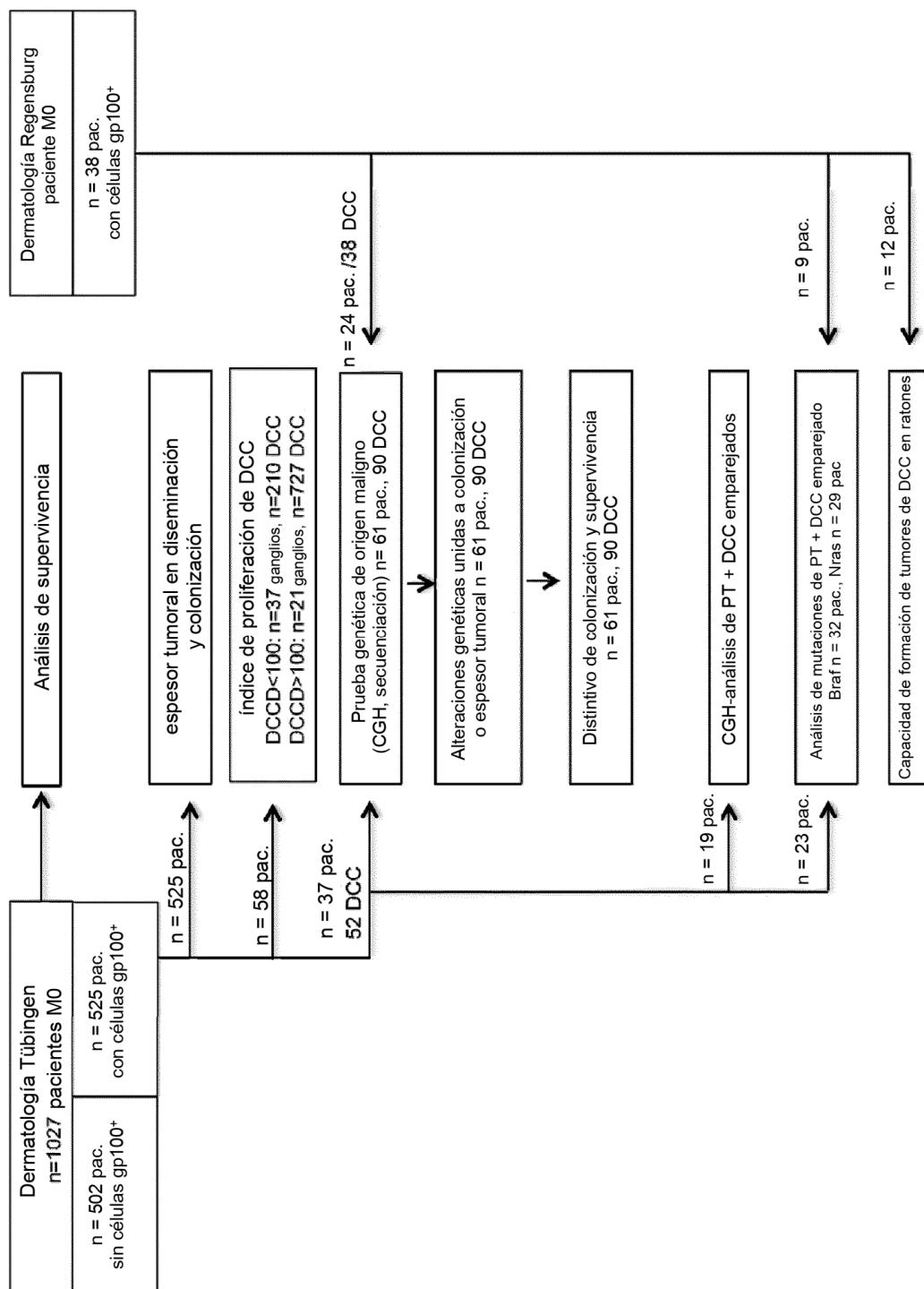
Figura 9

Figura 10

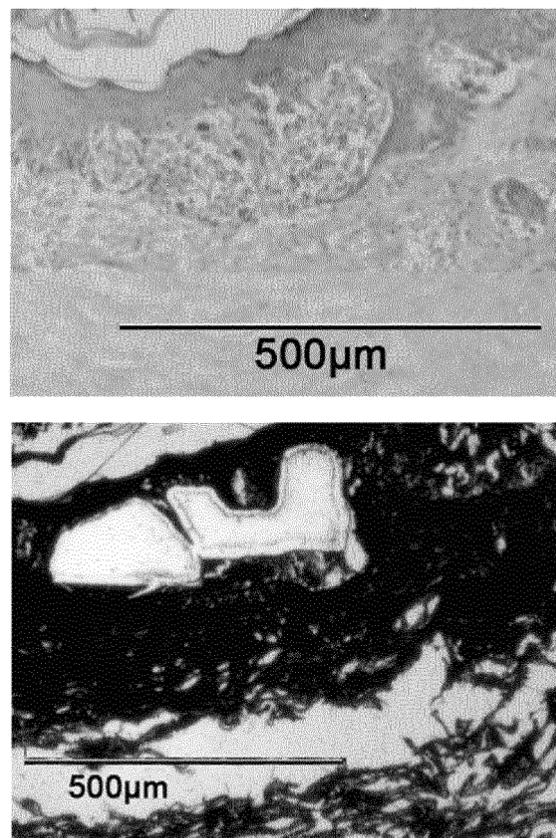


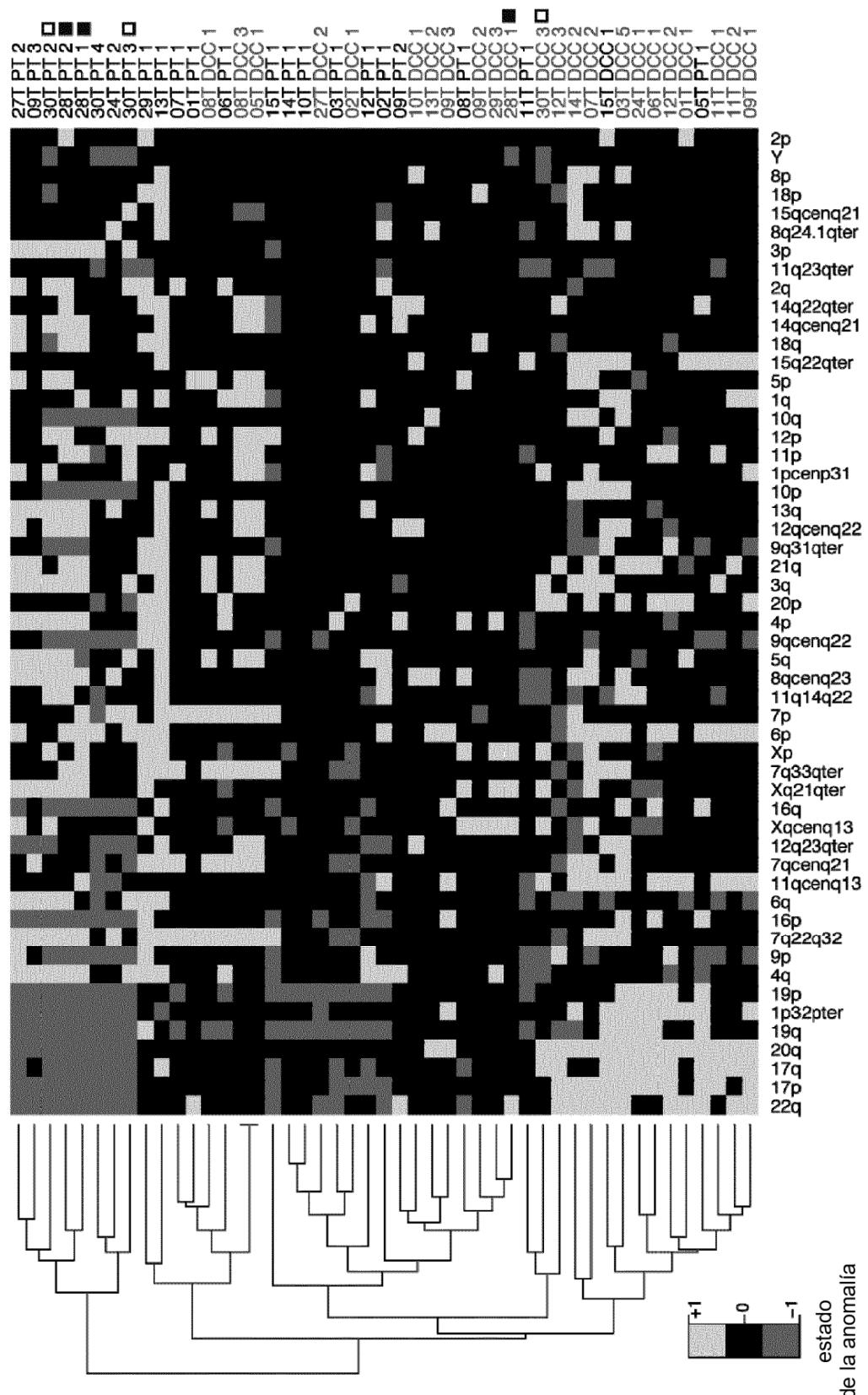
Figura 11

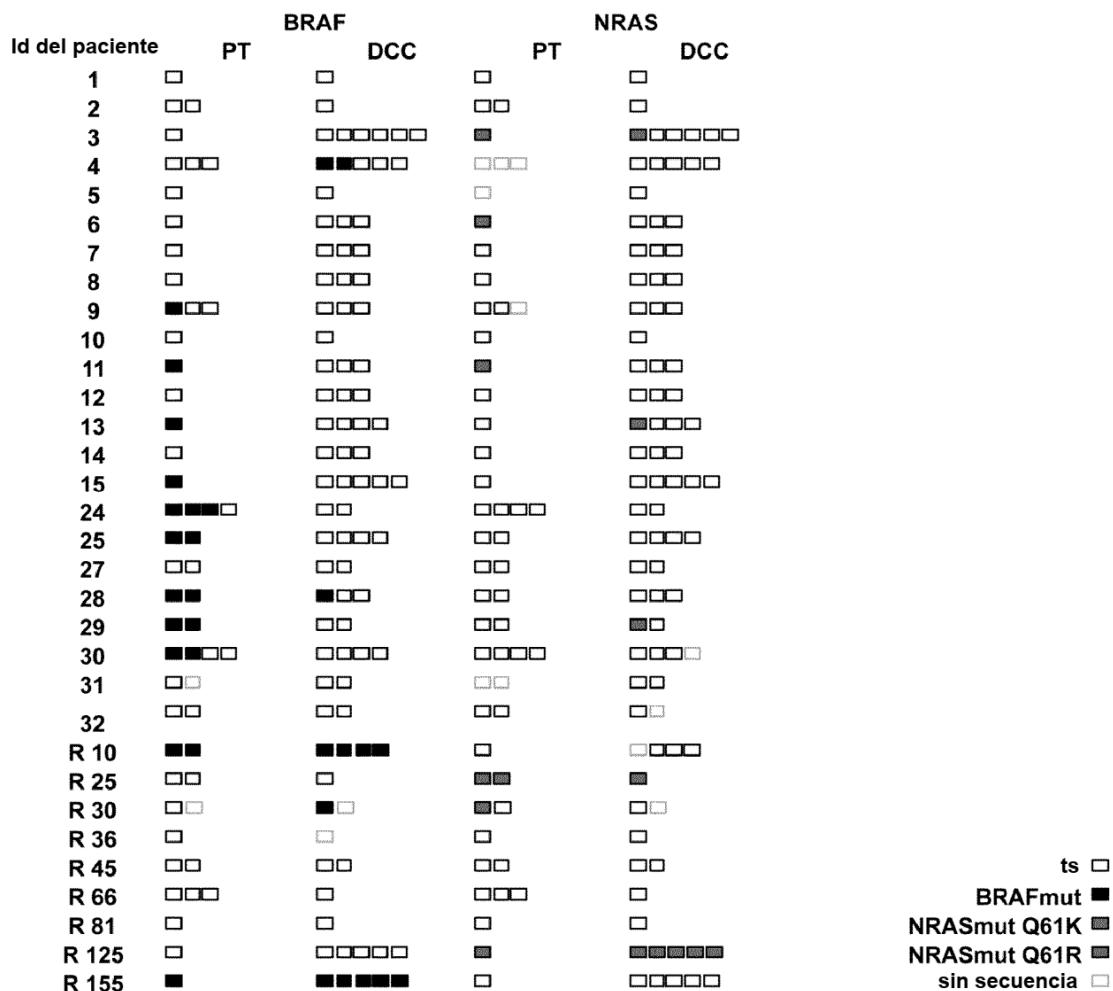
Figura 12

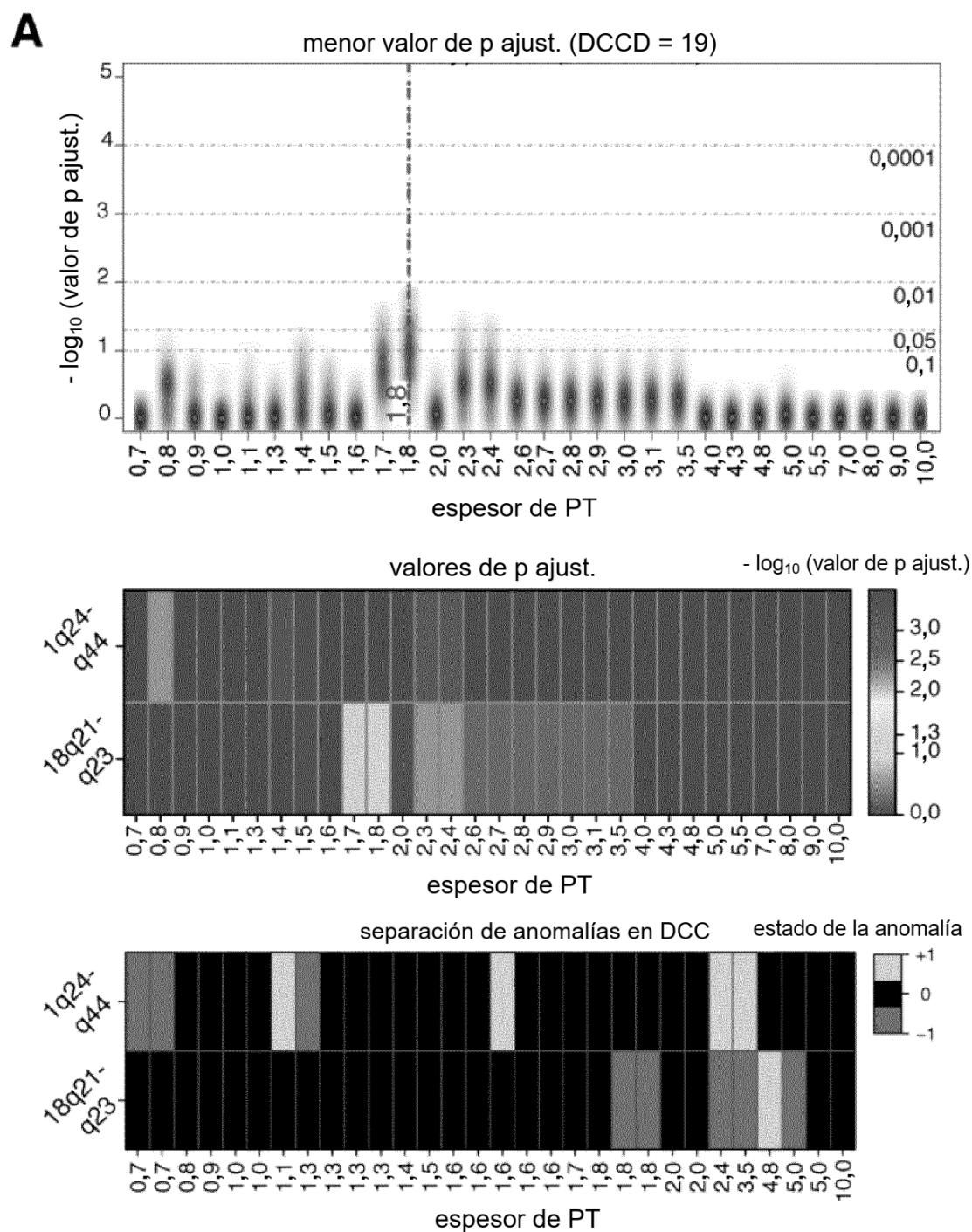
Figura 13

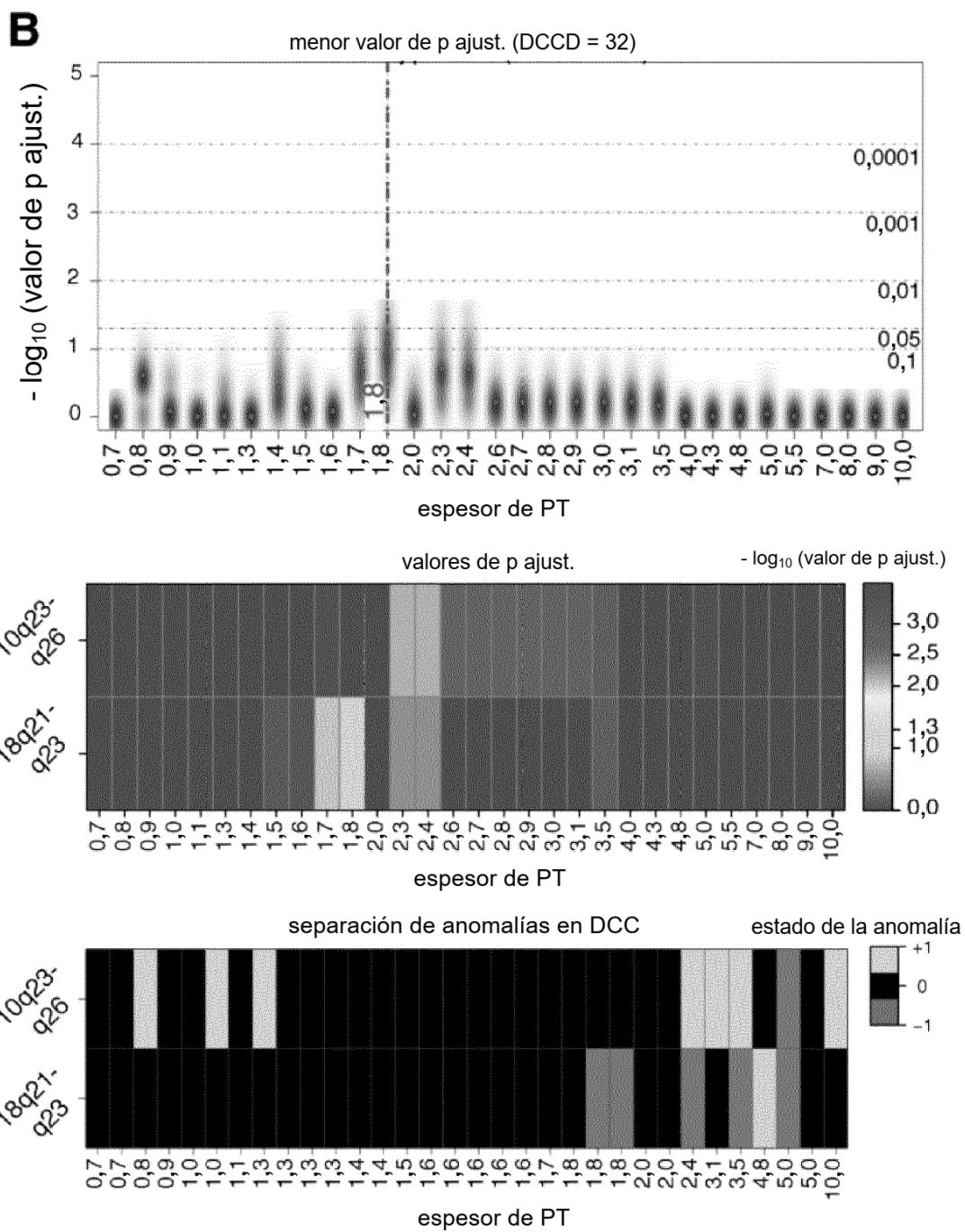
Figura 13 cont.

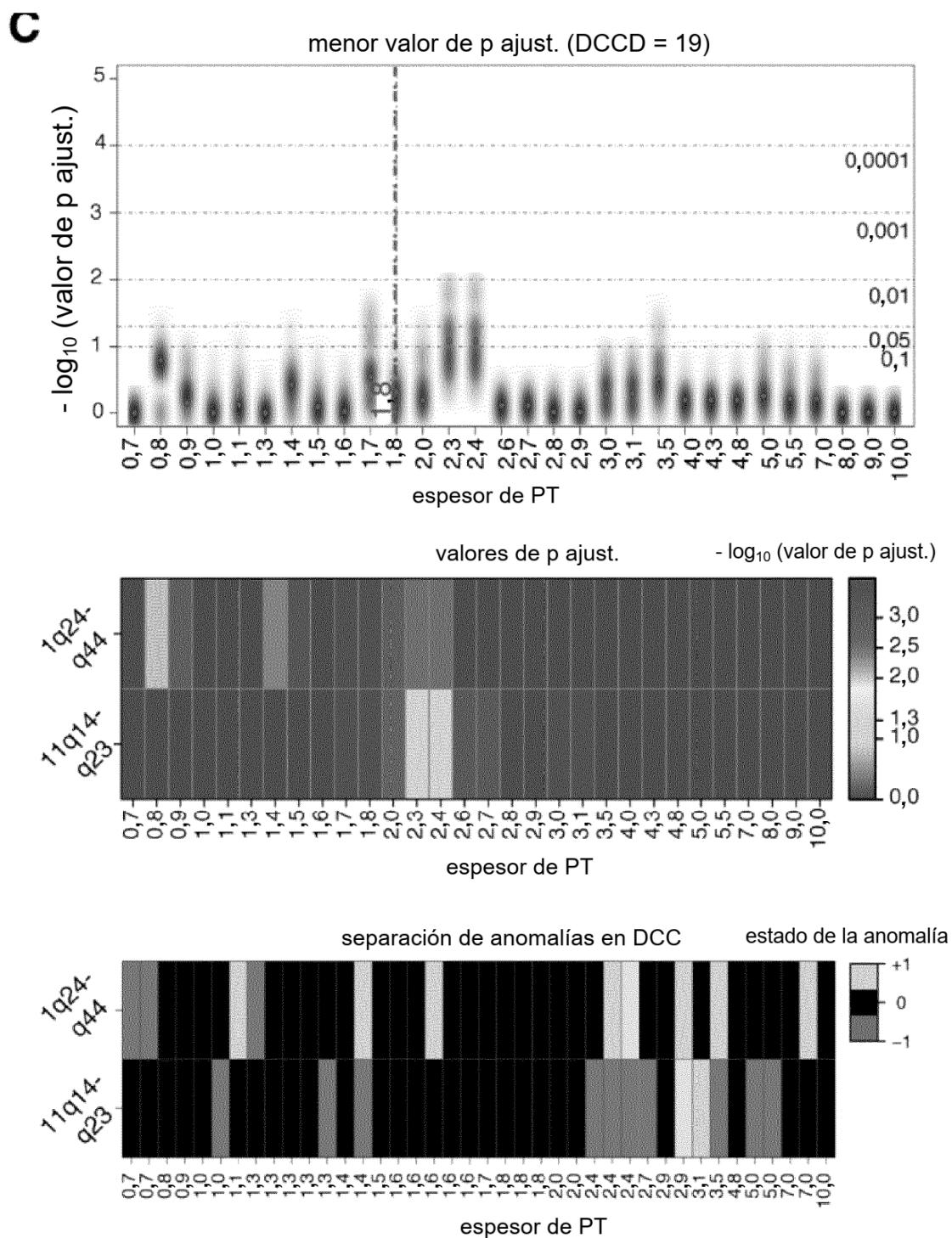
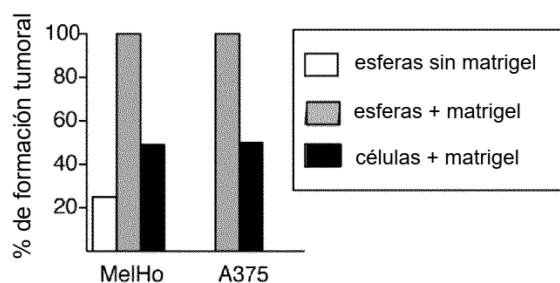
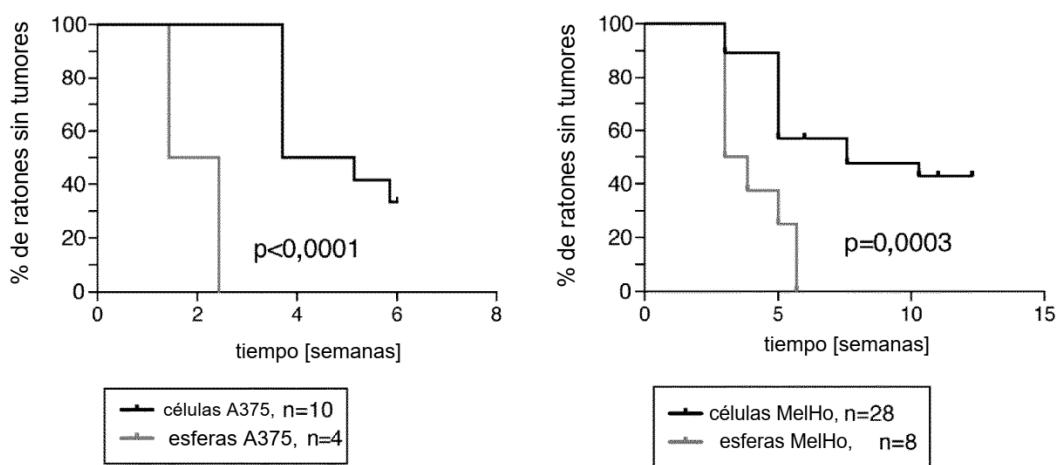
Figura 13 cont.

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 |
|--|---------------------|----------------|---------|------------|-----------------------|
| género | | | | | |
| femenino | 25 | 41 | | | |
| masculino | 36 | 59 | | | |
| edad [años] | | | 61 | 20 - 78 | 47,5 - 70 |
| Espesor de Breslow [mm] | | | | 0,6 - 10,0 | 1,3 - 4,08 |
| Ulceración | | | | | |
| no | 39 | 63,9 | | | |
| sí | 19 | 31,2 | | | |
| no especificada | 3 | 4,9 | | | |
| localización | | | | | |
| extremidades | 32 | 52,5 | | | |
| tronco o cabeza | 29 | 47,5 | | | |
| histopatología del estado de los ganglios | | | | | |
| negativa | 37 | 60,7 | | | |
| positiva | 24 | 39,3 | | | |
| DCCD | | | 32 | 800000 | 1 - 3 - 177 |
| estadio clínico | | | | | |
| 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 | | | |