

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 462**

51 Int. Cl.:

C12N 15/85 (2006.01)

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 17163115 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021 EP 3216871**

54 Título: **Ratones de cadena pesada de inmunoglobulina restringida**

30 Prioridad:

17.10.2011 US 201161547974 P

13.02.2012 US 201261597969 P

12.06.2012 US 201261658459 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
18.04.2022

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

(100.0%)

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

MACDONALD, LYNN;

MCWHIRTER, JOHN;

GURER, CAGAN;

MEAGHER, KAROLINA A. y

MURPHY, ANDREW J.

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 906 462 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

Ratones de cadena pesada de inmunoglobulina restringida

5 **Ámbito**

Animales no humanos modificados genéticamente en un locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V) (o en un transgén) para producir anticuerpos a partir de un número restringido de segmentos variables de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) (o un segmento V_H único) y/o variantes de la misma.

10 Animales no humanos que tienen un dominio variable de cadena pesada humana derivado de un segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina único, *p. ej.*, el segmento génico V_H1-69 de inmunoglobulina humana o el segmento génico V_H1-2 humano. Procedimientos para producir secuencias de anticuerpos en animales no humanos que son útiles para enlazar patógenos, incluidos patógenos humanos.

15 **Antecedentes**

Los animales no humanos, *p. ej.*, ratones, han sido modificados genéticamente para ser herramientas útiles en procedimientos de producción de secuencias de anticuerpos para utilizar en terapéutica humana basada en anticuerpos. Los ratones con loci de la región variable humanizada (*p. ej.*, los genes V_H, D_H y J_H y los genes V_L y J_L) se utilizan para generar dominios variables de cadena ligera y pesada análogas para utilizar en terapéutica de anticuerpos. También hay otros ratones que generan anticuerpos totalmente humanos con cadenas ligeras y pesadas análogas.

La terapéutica de los anticuerpos humanos se diseña en función de las características deseadas con respecto a ciertos antígenos preseleccionados. Los ratones humanizados se inmunizan con los antígenos preseleccionados y los ratones inmunizados se utilizan para generar poblaciones de anticuerpos a partir de las cuales identificar dominios variables ligeros y pesados análogos de gran afinidad con las características de enlace deseadas. Algunos ratones humanizados, como los que tienen una humanización solo de regiones variables en loci de ratón endógenos, generan poblaciones de linfocitos B que son similares en carácter y en número a las poblaciones de linfocitos B de ratón de tipo natural. Como resultado, hay una población extremadamente amplia y diversa de linfocitos B en los ratones en los que se investigan los anticuerpos, lo que refleja un gran número de reorganizaciones de inmunoglobulina diferentes, para identificar los dominios variables ligeros y pesados con las características más deseables.

Pero no todos los antígenos provocan una respuesta inmunitaria que muestre un número muy grande de reorganizaciones a partir de una amplia selección de segmentos variables (V). Es decir, la respuesta inmunitaria humoral humana a ciertos antígenos está aparentemente restringida. La restricción se refleja en la selección clónica de linfocitos B que muestra solo ciertos segmentos V que se enlazan a ese antígeno concreto con una especificidad y una afinidad suficientemente alta. Algunos de esos antígenos son clínicamente significativos, es decir, algunos son patógenos humanos bien conocidos. Surge la presunción de que el segmento V mostrado en la respuesta inmunitaria humana es un segmento V que, combinado con un segmento D humano y un segmento J humano, es más probable que genere un anticuerpo útil de elevada afinidad que un segmento V seleccionado aleatoriamente que no se haya observado en la respuesta de un anticuerpo humano a ese antígeno.

Existe la hipótesis de que la selección natural, durante milenios, ha seleccionado la base o los cimientos más eficientes con los que diseñar un arma más eficaz para neutralizar los patógenos humanos, un segmento V seleccionado clónicamente. En la tecnología se necesitan más y mejores anticuerpos que enlacen y/o neutralicen antígenos como los patógenos antes indicados. Es necesario generar de forma más rápida secuencias útiles a partir de segmentos V seleccionados, incluidos segmentos V seleccionados mutados de forma somática y/o polimórficos y para generar de forma más rápida poblaciones útiles de linfocitos B que tengan reorganizaciones de los segmentos V con distintos segmentos D y J, incluidas versiones mutadas de forma somática de los mismos y, en particular, reorganizaciones con CDR3 útiles y únicas. Se necesitan sistemas biológicos, *p. ej.*, animales no humanos (tales como, *p. ej.*, ratones, ratas, conejos, *etc.*) que puedan generar secuencias de región variable de anticuerpo terapéuticamente útiles a partir de los segmentos V pre-seleccionados con más diversidad y en mayor número que, *p. ej.*, los que se pueden lograr en los animales modificados existentes. Se necesitan sistemas biológicos modificados para tener un sistema inmunitario humoral dedicado para seleccionar clónicamente secuencias variables de anticuerpos derivadas de segmentos V restringidos y preseleccionados, incluidos, aunque no de forma limitativa, los dominios variables de cadena ligera y pesada humanas análogas, útiles en la producción de terapéuticas basadas en anticuerpos humanos contra antígenos seleccionados, incluidos ciertos patógenos humanos.

En la tecnología se necesitan anticuerpos terapéuticos que sean capaces de neutralizar antígenos virales, *p. ej.*, VIH y VHC, incluidos anticuerpos específicos de antígenos que contienen cadenas pesadas derivadas de un segmento variable humano único, y para un sistema que produce una fuente distinta de anticuerpos a partir de los cuales seleccionar secuencias de anticuerpo terapéuticas. También se necesitan más procedimientos y

animales no humanos que formen anticuerpos útiles, incluidos los anticuerpos que comprenden un repertorio de cadenas pesadas derivadas de un segmento V_H humano único y que tengan un conjunto variado de secuencias CDR, y que incluyan dichas cadenas pesadas que muestren dominios variables de cadena ligera humana análoga. Se necesitan procedimientos para seleccionar CDR para las proteínas de enlace basadas en inmunoglobulina que proporcionen una diversidad mejorada de proteínas de enlace entre las que elegir, y una diversidad mejorada de dominios variables de inmunoglobulina, incluidos los procedimientos y las composiciones para generar dominios variables de inmunoglobulina seleccionados clónicamente o mutados de forma somática para utilizar, *p. ej.*, para crear terapéuticas humanas.

Sumario

En un primer aspecto, la invención proporciona un roedor cuyo locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena está restringido de forma que comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos y que no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional, en el que el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H están enlazados operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, en el que el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H polimórfico asociado con un alto número de copias en poblaciones humanas; en el que el roedor comprende además uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana enlazados operativamente a uno o más segmentos génicos J_L humanos; y en el que el segmento génico V_H humano único es un miembro de la familia del segmento V_H3, o una variante polimórfica del mismo.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una célula o un tejido derivado del ratón del primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para producir una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que comprende las etapas de: (a) inmunizar a un roedor del primer aspecto de la invención con un antígeno de interés; (b) permitir que dicho roedor desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés; y (c) obtener una secuencia de ácido nucleico de la región V_H de inmunoglobulina que codifica un dominio de V_H humano de dicho roedor.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso de un roedor según el primer aspecto de la invención en un procedimiento de producción de una secuencia de un ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana.

Se proporcionan loci de inmunoglobulina genéticamente modificada que comprenden un número restringido de segmentos génicos de región variable de cadena pesada diferentes (*es decir*, genes V, genes V_H, segmentos génicos V_H o segmentos génicos V), *p. ej.*, no más de uno, dos o tres genes V diferentes; o no más de un miembro de la familia del segmento génico V presente, *p. ej.*, en múltiples copias o en una única copia y/o que comprende uno o más polimorfismos.

Se describen loci que son capaces de reorganizar y formar un gen que codifica un dominio variable de cadena pesada derivado a partir de un repertorio genético V_H que está restringido, *p. ej.*, que es un segmento génico V_H único que está seleccionado de una pluralidad de variantes polimórficas del segmento génico V_H único. Se proporcionan loci de inmunoglobulina modificada que incluyen loci que comprenden secuencias de inmunoglobulina humana, *p. ej.*, un segmento V humano enlazado operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina humana o (quimérica humana/no humana) no humana (y unida de forma operativa con, *p. ej.*, D y/o J). Se proporcionan loci modificados que comprenden múltiples copias de un segmento génico V_H único, en el que una o más de las copias comprenden una variante polimórfica. Se proporcionan loci modificados que comprenden múltiples copias de un segmento V_H único, enlazado operativamente a uno o más segmentos D y a uno o más segmentos J, enlazados operativamente a una secuencia constante de inmunoglobulina no humana, *p. ej.*, una secuencia de rata o ratón. También se proporcionan animales no humanos que comprenden dichos loci humanizados.

Se proporcionan animales no humanos que tienen una complejidad reducida de segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*es decir*, un número limitado de segmentos génicos variables de cadena pesada, o un repertorio genético limitado variable de cadena pesada), en el que la complejidad reducida del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina se caracteriza por la presencia de no más de uno o no más de dos segmentos génicos variables de cadena pesada, y en el que los genes variables de cadena pesada presentes están enlazados operativamente a una secuencia de región constante humana o no humana.

Se proporcionan animales no humanos que tienen una complejidad reducida del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, un segmento génico V_H único o un número limitado de segmentos génicos V_H que son variantes polimórficas de un segmento génico V_H único), en el que la complejidad reducida

del segmento génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina se caracteriza por la presencia de un segmento génico V_H único o de una pluralidad de segmentos génicos V_H que son formas polimórficas de un segmento génico V_H único (*p. ej.*, segmentos génicos V_H asociados con número de copia alto y/o polimorfismo en humanos), y en el que los genes variables de cadena pesada presentes están enlazados operativamente a una

Se proporcionan animales no humanos que comprenden un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, en un transgén o como una inserción o sustitución en un locus variable de cadena pesada animal endógena no humana) que comprende un segmento V_H único enlazado operativamente a un segmento génico D y/o J. El segmento génico V_H único puede estar enlazado operativamente a uno o más segmentos génicos D y/o a uno o más segmentos génicos J en el locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se proporcionan animales no humanos modificados en sus loci de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para eliminar todos o sustancialmente todos (*p. ej.*, todos los segmentos funcionales o casi todos los segmentos funcionales) los segmentos V_H de inmunoglobulina endógena y que comprenden un segmento V_{H1-69} humano (o un segmento V_{H1-2} humano) enlazado operativamente a un segmento D y J o a un segmento J en el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se describe también que los animales no humanos tienen modificados los loci de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina para hacer que los loci de la región variable endógena sean incapaces de reorganizarse para formar una cadena pesada funcional que comprenda segmentos génicos de la región variable endógena; en el que los animales no humanos comprenden un segmento génico variable humano único (un segmento génico V_{H1-2} humano o un segmento génico V_{H1-69} humano) enlazado operativamente a un segmento D y J o a un segmento J en el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena del animal no humano.

Se proporcionan animales no humanos que comprenden un número restringido (*p. ej.*, no más de uno o no más de dos) de segmentos génicos de cadena pesada enlazados operativamente a una secuencia de región constante humana o no humana. En un caso, los no más de uno o no más de dos segmentos génicos de cadena pesada unidos a la secuencia de la región constante están en un transgén, *p. ej.*, están en una posición distinta de la de un locus de cadena pesada endógena.

Se describen procedimientos para producir secuencias de inmunoglobulina humana en animales no humanos. En varios casos, las secuencias de inmunoglobulina humana se derivan de un repertorio de secuencias V de inmunoglobulina que consisten fundamentalmente en un segmento V humano único, *p. ej.*, V_{H1-69} o V_{H1-2} , y uno o más segmentos D y J o uno o más segmentos J. Se proporcionan procedimientos para producir secuencias de inmunoglobulina humana en células, tejidos y animales no humanos, en el que las secuencias de inmunoglobulina humana enlazan un patógeno.

Se describen los procedimientos para producir ratones caracterizados por un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en el que la restricción es con respecto al número de segmentos genéricos V_H de inmunoglobulina. En varios casos, la restricción es para uno o no más de dos, o un miembro de la familia genética V_H única (*p. ej.*, uno o más alelos V_H , variantes o variantes polimórficas de los mismos). En varios casos, el locus de cadena pesada además comprende uno o más segmentos génicos D_H y uno o más segmentos génicos J_H . En diversos casos, los segmentos génicos V_H , D_H y J_H son humanos. En diversos casos, los segmentos génicos V_H , D_H y J_H están enlazados operativamente a una región constante no humana (*p. ej.*, una IgM y/o una IgG). En diversos casos, la región constante es una región constante de una rata o un ratón.

En un caso, se proporciona un procedimiento para producir un ratón que tenga un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, que comprende la introducción de un constructo de ácido nucleico como se describe en la presente memoria en una célula madre embrionaria (ES) de ratón y la separación o identificación de una célula ES de ratón que comprende el constructo de ácido nucleico.

En un caso, el constructo de ácido nucleico comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos. En un caso, el constructo de ácido nucleico comprende uno o más puntos de recombinación específicos del lugar (*p. ej.*, un sitio *loxP* o un sitio *Frt*).

En un caso, se proporciona un ratón producido utilizando un vector objetivo, una secuencia de ácido nucleico o una célula como los descritos en la presente memoria. En varios casos, el vector objetivo, la secuencia de ácido nucleico o la célula comprenden una secuencia de ADN que contiene un segmento génico V_H humano único (o

variantes polimórficas del mismo), uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos enlazados operativamente a un gen constante no humano.

- 5 En un caso, se proporciona un procedimiento para producir un ratón que comprende un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, que comprende la sustitución de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina del ratón por una secuencia genómica humana que comprende un segmento génico V_H humano único (o variantes polimórficas del mismo), uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en el que los segmentos génicos V_H , D_H y J_H humanos son capaces de reorganizarse para formar una cadena pesada quimérica que contenga un dominio variable humano enlazado operativamente a una región constante no humana. En un caso, la región constante no humana es una región constante de una rata o un ratón.

En varios casos, los animales no humanos son roedores. En varios casos, los roedores son ratones y/o ratas.

- 15 En un caso, se proporciona un locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificada que comprende un repertorio del segmento V de cadena pesada que está restringido con respecto a la identidad del segmento V, y que comprende uno o varios segmentos D y uno o varios segmentos J o uno o varios segmentos J. En un caso, el segmento V de la cadena pesada es un segmento humano. En un caso, el uno o varios segmentos D son segmentos D humanos. En un caso, el uno o varios segmentos J son segmentos J humanos. En un caso, el uno o varios segmentos D y uno o más segmentos J son segmentos humanos D y J.

En un caso, el locus modificado es un locus no humano. En un caso, el locus no humano se modifica con al menos una secuencia de inmunoglobulina humana.

- 25 En un caso, la restricción es para un miembro de la familia del segmento V. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del miembro de la familia del segmento V). En un caso, el segmento V es un miembro de la familia del segmento V humano. En un caso, el miembro de la familia del segmento V está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto a esa variante. En un caso, el miembro de la familia del segmento V se selecciona de la Tabla 1. En un caso, el miembro de la familia del segmento V está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento V, en un número de alelos de 1 alelo para el número de alelos mostrado en la columna de la derecha de la Tabla 1.

- 35 En un caso, la restricción es para un segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso, el segmento génico V_{H1-69} humano se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el segmento génico V_{H1-69} se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del gen V_{H1-69} humano). En un caso, el segmento génico V_{H1-69} humano está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto al segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso, el segmento génico V_{H1-69} humano se selecciona de la Tabla 2. En un caso, el segmento génico V_{H1-69} humano está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento génico V_{H1-69} , en un número de alelos de un alelo para el número de alelos mostrado en la Tabla 2.

- 45 En un caso, la restricción es para un segmento génico V_{H1-2} humano. En un caso, el segmento génico V_{H1-2} humano se encuentra presente en dos o más copias. En un caso, el segmento génico V_{H1-2} se encuentra presente como dos o más variantes (*p. ej.*, dos o más formas polimórficas del gen V_{H1-2} humano). En un caso, el segmento génico V_{H1-2} humano está presente en un número de variantes que se observan en la población humana con respecto al segmento génico V_{H1-2} humano. En un caso, el segmento génico V_{H1-2} humano se selecciona de la Tabla 3. En un caso, el segmento génico V_{H1-2} humano está presente en diversas variantes mostradas, para cada segmento génico V_{H1-2} , en un número de alelos de un alelo para el número de alelos mostrado en la Tabla 3.

- 55 En un caso, se describe un locus de inmunoglobulina de cadena pesada que comprende un segmento V humano funcional único. En un caso, el segmento V humano funcional único se selecciona de los segmentos V_{H1-2} , V_{H1-3} , V_{H1-8} , V_{H1-18} , V_{H1-24} , V_{H1-45} , V_{H1-46} , V_{H1-58} , V_{H1-69} , V_{H2-5} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , V_{H3-7} , V_{H3-9} , V_{H3-11} , V_{H3-13} , V_{H3-15} , V_{H3-16} , V_{H3-20} , V_{H3-21} , V_{H3-23} , V_{H3-30} , $V_{H3-30-3}$, $V_{H3-30-5}$, V_{H3-33} , V_{H3-35} , V_{H3-38} , V_{H3-43} , V_{H3-48} , V_{H3-49} , V_{H3-53} , V_{H3-64} , V_{H3-66} , V_{H3-72} , V_{H3-73} , V_{H3-74} , V_{H4-4} , V_{H4-28} , $V_{H4-30-1}$, $V_{H4-30-2}$, $V_{H4-30-4}$, V_{H4-31} , V_{H4-34} , V_{H4-39} , V_{H4-59} , V_{H4-61} , V_{H5-51} , V_{H6-1} , V_{H7-4-1} y V_{H7-81} . En un caso, el segmento V humano funcional único es un segmento V_{H1-69} ; en un caso específico, el segmento V humano funcional único está presente en las formas polimórficas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 que se encuentran en la población humana. En un caso, el segmento V humano funcional único es un segmento V_{H1-2} ; en un caso específico, el segmento V humano funcional único está presente en las formas polimórficas 1, 2, 3, 4 o 5 que se encuentran en la población humana.

- 65 En un caso, el locus de inmunoglobulina de cadena pesada es un locus modificado de un animal no humano. En

un caso, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificada está presente en el animal no humano en la posición del genoma en la que se encuentra el locus no humano no modificado correspondiente en el animal no humano de tipo natural. En un caso, el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana modificada está presente en un transgén en un animal no humano.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único es un segmento génico V_H1-69; En un caso, el segmento génico V_H1-69 comprende el Id. de sec. n.º: 34. En un caso, el segmento génico V_H1-69 se deriva del Id. de sec. n.º: 34. En un caso, el segmento génico V_H1-69 es idéntico en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 34.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único se codifica mediante la secuencia de nucleótido de Id. de sec. n.º: 34.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único es un segmento génico V_H1-2; En un caso, el segmento génico V_H1-2 comprende el Id. de sec. n.º: 60. En un caso, el segmento génico V_H1-2 se deriva del Id. de sec. n.º: 60. En un caso, el segmento génico V_H1-2 es idéntico en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 60.

En un caso, el segmento génico V humano funcional único se codifica mediante la secuencia de nucleótido de Id. de sec. n.º: 60.

En un caso, el segmento V humano funcional único está operativamente unido a uno o más segmentos D y a uno o más segmentos J o a uno o más segmentos J. En un caso, el segmento V y uno o más segmentos D y/o J están operativamente unidos a una secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina se selecciona de una C_H1, una bisagra, una secuencia C_H2, una secuencia C_H3, y una combinación de las mismas. En un caso, C_H1, la bisagra, C_H2, C_H3, o la combinación de las mismas son secuencias constantes endógenas no humanas. En un caso, al menos una de C_H1, la bisagra, C_H2, C_H3, o la combinación de las mismas son una secuencia humana. En un caso específico, C_H1 y/o la bisagra son secuencias humanas.

En un caso, se proporciona un locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana endógena modificada, que comprende una sustitución de todos los segmentos génicos V funcionales con un segmento génico V humano único (o un segmento génico V humano único presente en múltiples formas polimórficas o número de copia), en el que el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana es incapaz de reorganizarse para formar un gen variable de cadena pesada derivado de un segmento génico V distinto del segmento génico V humano único (o una de las copias o formas polimórficas).

En un caso, el segmento génico V humano único es V_H1-69. En un caso, el segmento génico V humano único es V_H1-2.

En un caso, el locus comprende al menos un segmento génico D_H humano o no humano y un segmento génico J_H humano o no humano. En un caso específico, el locus comprende un segmento génico D_H humano y un segmento génico J_H humano. En un caso específico, el locus comprende un segmento génico V_H1-69 humano (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas variantes polimórficas), todos los segmentos génicos D_H humanos funcionales y todos los segmentos génicos J_H humanos funcionales. En otro caso específico, el locus comprende un segmento génico V_H1-2 humano (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas formas polimórficas), todos los segmentos génicos D_H humanos funcionales y todos los segmentos génicos J_H humanos funcionales. En un caso, los segmentos génicos V, D y J humanos (o los segmentos génicos V y J) están enlazados operativamente a un gen de región constante de ratón en el locus de cadena pesada de ratón endógena. En un caso específico, el locus de cadena pesada de ratón comprende un repertorio de tipo natural de secuencias de región constante de inmunoglobulina de ratón.

En un caso, se proporciona un animal no humano genéticamente modificado, en el que el segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina funcional del animal no humano se selecciona de los segmentos génicos humanos V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 y V_H7-81. En un caso, el segmento génico V de la cadena pesada es un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, el segmento génico V de la cadena pesada es un segmento génico V_H1-2 humano.

En un caso, se proporciona un animal no humano genéticamente modificado, en el que el animal no humano comprende un segmento génico V_H humano funcional único (presente como una copia única o como múltiples copias de distintas formas polimórficas), y en el que el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar

un gen de dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina reorganizado que carece del segmento génico V_H humano funcional único (o de una de las copias o formas polimórficas).

En un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en el que la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina mostrada en el animal no humano se deriva de uno de los segmentos seleccionados de los segmentos génicos humanos V_H1-2, V_H1-3, V_H1-8, V_H1-18, V_H1-24, V_H1-45, V_H1-46, V_H1-58, V_H1-69, V_H2-5, V_H2-26, V_H2-70, V_H3-7, V_H3-9, V_H3-11, V_H3-13, V_H3-15, V_H3-16, V_H3-20, V_H3-21, V_H3-23, V_H3-30, V_H3-30-3, V_H3-30-5, V_H3-33, V_H3-35, V_H3-38, V_H3-43, V_H3-48, V_H3-49, V_H3-53, V_H3-64, V_H3-66, V_H3-72, V_H3-73, V_H3-74, V_H4-4, V_H4-28, V_H4-30-1, V_H4-30-2, V_H4-30-4, V_H4-31, V_H4-34, V_H4-39, V_H4-59, V_H4-61, V_H5-51, V_H6-1, V_H7-4-1 y V_H7-81. En un caso, el segmento humano es un segmento V_H1-69; En un caso, el segmento humano es un segmento V_H1-2; En un caso, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina mostrada por el ratón deriva de un miembro de la familia del segmento V único y, en un caso, la única región variable de cadena pesada de inmunoglobulina deriva de una variante polimórfica de un miembro de la familia del segmento V único.

En un caso, se proporciona un animal no humano que comprende un repertorio de segmento génico V de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en el que el animal no humano además comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera κ de inmunoglobulina humana (Vκ). En un caso, el uno o más segmentos Vκ están enlazados operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un caso específico, los segmentos J son segmentos Jκ humanos. En otro caso específico, el animal no humano no muestra una cadena ligera λ de inmunoglobulina. En otro caso específico, el animal no humano no comprende un locus variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina endógena funcional o humana funcional.

En un caso, el animal no humano es un roedor. En un caso, el roedor es un ratón.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Vκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos Vκ endógenos funcionales por uno o más segmentos Vκ humanos funcionales. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos Vκ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Vκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Vκ endógenos funcionales por segmentos génicos Vκ humanos seleccionados de Vκ4-1, Vκ5-2, Vκ7-3, Vκ2-4, Vκ1-5, Vκ1-6, Vκ3-7, Vκ1-8, Vκ1-9, Vκ2-10, Vκ3-11, Vκ1-12, Vκ1-13, Vκ2-14, Vκ3-15, Vκ1-16, Vκ1-17, Vκ2-18, Vκ2-19, Vκ3-20, Vκ6-21, Vκ1-22, Vκ1-23, Vκ2-24, Vκ3-25, Vκ2-26, Vκ1-27, Vκ2-28, Vκ2-29, Vκ2-30, Vκ3-31, Vκ1-32, Vκ1-33, Vκ3-34, Vκ1-35, Vκ2-36, Vκ1-37, Vκ2-38, Vκ1-39, Vκ2-40 y una combinación de los mismos.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Jκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ de inmunoglobulina no humana endógena funcional por uno o más segmentos Jκ de inmunoglobulina humanos funcionales. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos Jκ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución en el locus Jκ de inmunoglobulina no humana endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos Jκ de inmunoglobulina no humana endógena funcional por los segmentos génicos Jκ humanos seleccionados de Jκ1, Jκ2, Jκ3, Jκ4, Jκ5 y una combinación de los mismos.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consisten esencialmente en un segmento V único y/o variantes polimórficas de los mismos. En un caso, el segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina único es un segmento V_H1-69 humano y, además, el animal no humano comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales, y en el que el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unida operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-69 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante del ratón.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un repertorio de segmentos V que consisten esencialmente en un segmento V único y/o variantes polimórficas de los mismos. En un caso, el segmento V de cadena pesada de

inmunoglobulina único es un segmento V_H1-2 humano y, además, el animal no humano comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales y en el que el locus de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina está unida operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana endógena. En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia V_H1-2 humana, una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante del ratón.

En un caso, se proporciona un linfocito B que comprende el gen reorganizado. En un caso específico, el linfocito B es, como se describe, de un ratón que se ha inmunizado con un antígeno de interés y el linfocito B codifica un anticuerpo que enlaza específicamente el antígeno de interés. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno. En un caso específico, el patógeno se selecciona de un virus de gripe, un virus de hepatitis (*p. ej.*, el virus de la hepatitis B o la hepatitis C), y un virus de inmunodeficiencia humana. En un caso específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de gran afinidad (*p. ej.*, aproximadamente $10^{-9} K_D$ o menor) mutado de forma somática que comprende una región variable de cadena ligera humana (*p. ej.*, una región variable de cadena ligera κ humana) que enlaza específicamente el antígeno de interés.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina restringida, en el que el animal no humano comprende uno o más segmentos variables de cadena ligera λ humana ($V\lambda$). En un caso, el uno o más segmentos $V\lambda$ humanos están enlazados operativamente a uno o más segmentos J humanos. En un caso específico, los segmentos J son segmentos $J\lambda$ humanos. En otro caso específico, el animal no humano no muestra una cadena ligera κ . En otro caso específico, el animal no humano no comprende un locus variable de cadena ligera κ no humana o humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ de inmunoglobulina no humana funcional por uno o más segmentos $V\lambda$ de inmunoglobulina humana funcional. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ de inmunoglobulina humana funcional.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ no humanos funcionales por un fragmento del grupo A del locus de cadena ligera λ humana. En un caso específico, el fragmento del grupo A del locus de cadena ligera λ humana comprende los segmentos génicos $V\lambda3-27$ a $V\lambda3-1$.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ no humanos funcionales por un fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana. En un caso específico, el fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana comprende los segmentos génicos $V\lambda5-52$ a $V\lambda1-40$.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ no humanos funcionales por un fragmento del grupo A y un fragmento del grupo B del locus de cadena ligera λ humana, en el que el resultado de la sustitución comprende los segmentos génicos $V\lambda$ humanos $V\lambda5-52$ a $V\lambda3-1$.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos $V\lambda$ no humanos funcionales por al menos 12 segmentos génicos $V\lambda$ humanos, al menos 28 segmentos génicos $V\lambda$ humanos o al menos 40 segmentos génicos $V\lambda$ humanos.

En un caso, el animal no humano comprende una sustitución de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos $J\lambda$ de inmunoglobulina no humana funcional por uno o más segmentos génicos $J\lambda$ de inmunoglobulina humana funcional. En otro caso más específico, se realiza la sustitución por todos o sustancialmente todos los segmentos génicos $J\lambda$ de inmunoglobulina humana funcional. En varios casos, los segmentos génicos $J\lambda$ humanos funcionales incluyen $J\lambda1$, $J\lambda2$, $J\lambda3$ y $J\lambda7$.

En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que comprende solo un segmento V_H único, en el que el segmento V_H único es un segmento V_H1-69 humano o un segmento V_H1-2 humano, además comprende una sustitución de todos los segmentos D_H no humanos funcionales por todos los segmentos D_H humanos funcionales y además comprende una sustitución de todos los segmentos J_H no humanos funcionales por todos los segmentos J_H humanos funcionales y en el que el locus de la región V_H está enlazado operativamente a una secuencia génica de región constante humana o no humana. En un caso específico, la secuencia génica de región constante es una secuencia génica de región constante no humana, *p. ej.*, una secuencia génica constante no humana endógena.

En un caso específico, el animal no humano reorganiza los segmentos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana para formar un gen que codifique una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia V_H1-69 humana (o una secuencia V_H1-2 humana), una secuencia D_H humana, una secuencia J_H humana y una secuencia de región constante no humana endógena.

En un caso, se proporciona un linfocito B que comprende el gen reorganizado. En un caso específico, el linfocito B es, como se describe, de un animal no humano que se ha inmunizado con un antígeno de interés y el linfocito B codifica un anticuerpo que enlaza específicamente el antígeno de interés. En un caso, el antígeno es una proteína humana seleccionada de un ligando, un receptor de superficie celular y una proteína intracelular. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno. En un caso específico, el patógeno se selecciona de un virus de gripe, un virus de hepatitis (*p. ej.*, el virus de la hepatitis B o la hepatitis C) y un virus de inmunodeficiencia humana. En un caso específico, el linfocito B codifica un anticuerpo de gran afinidad (*p. ej.*, aproximadamente 10^{-9} K_D o menor) mutado de forma somática que comprende una región variable de cadena ligera humana (*p. ej.*, una región variable de cadena ligera λ humana) que enlaza específicamente el antígeno de interés.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio de segmento V_H de inmunoglobulina restringida, en el que el animal no humano comprende un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano) en un transgén, en el que el segmento V_H1-69 humano está operativamente unido en el transgén a un segmento D_H humano o no humano y/o un segmento J humano o no humano, y el transgén además comprende un gen de la región constante humana o no humana o una región constante humana/no humana quimérica (*p. ej.*, una C_H1 , bisagra, C_H2 , C_H3 o una combinación de los mismos en el que al menos una secuencia es no humana, *p. ej.*, seleccionada de bisagra, C_H2 y C_H3 y/o bisagra). En un caso, el animal no humano es un ratón o una rata y el D , J y/o gen de la región constante no humano es un gen de rata o ratón o una rata o ratón/humano quimérico.

En un caso, el animal no humano comprende un transgén que comprende un locus de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende uno o más segmentos génicos V_λ de inmunoglobulina humana y segmentos génicos J_λ , o uno o más segmentos génicos V_k de inmunoglobulina humana y segmentos génicos J_k , y un gen de la región constante de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina humana, de tal forma que el transgén se reorganiza en el animal no humano para formar un gen de cadena ligera κ o λ de inmunoglobulina reorganizada. En varios casos, los segmentos génicos V_k y J_k humanos son los descritos en la presente memoria. En varios casos, los segmentos génicos V_λ y J_λ humanos son los descritos en la presente memoria.

En un caso específico, el animal no humano comprende un transgén que tiene un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un segmento V único que es un segmento V_H1-69 humano (o un segmento V_H1-2 humano), uno o más segmentos D humanos, uno o más segmentos J humanos y un gen constante humano enlazado operativamente al locus variable de cadena pesada, como el que muestra el ratón del transgén un anticuerpo plenamente humano derivado del segmento V_H1-69 (o del segmento V_H1-2). En un caso, el animal no humano no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional. En un caso específico, el animal no humano comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena no funcional que comprende una eliminación de un segmento J_H no humano endógeno y/o un segmento D_H no humano endógeno, de forma que el animal no humano es incapaz de reorganizar el locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena para formar un gen de anticuerpo no humano reorganizado. En un caso específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cambio unida operativamente a una región constante de cadena pesada de ratón endógeno. En un caso específico, la secuencia de cambio es una secuencia de cambio μ no humana (*p. ej.*, un ratón). En otro caso, el animal no humano además comprende la falta de un locus variable de cadena ligera endógena funcional seleccionado de un locus κ de inmunoglobulina y un locus λ de inmunoglobulina. En un caso específico, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia J_k y/o J_λ , de forma que el animal no humano es incapaz de reorganizar una región variable de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena y/o de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena para formar un gen de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena reorganizada y/o de cadena ligera de inmunoglobulina no humana endógena reorganizada.

En un caso, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena que da lugar a una inactivación funcional de cadena ligera κ de inmunoglobulina no humana endógena. En un caso, el animal no humano comprende una eliminación de una secuencia de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena que da lugar a una que da lugar a una inactivación funcional de cadena ligera λ de inmunoglobulina no humana endógena.

En un caso, el animal no humano comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcionalmente silenciada y comprende un repertorio restringido de segmentos génicos variables de cadena pesada humana (*p. ej.*, no más de uno o no más de dos). En un caso, el silenciamiento funcional comprende una modificación de un locus génico variable de cadena pesada no humana endógena seleccionado de una eliminación, una inserción, una inversión y una combinación de las mismas.

En un caso, se proporciona un roedor que comprende un repertorio V_H de inmunoglobulina derivada de no más de un segmento V_H humano o uno o más polimorfismos de los mismos, de un segmento D seleccionado de un repertorio de uno o más segmentos D y de un segmento J derivado de un repertorio de uno o más segmentos J. En un caso, el roedor reorganiza el segmento V_H humano, un segmento D humano y un segmento J humano y forma una secuencia de cadena pesada humana reorganizada que está operativamente unida a una secuencia de región constante de un roedor o de un humano. En un caso, la secuencia de región constante de roedor y/o humano se selecciona de una C_H1 , una bisagra, una C_H2 , una C_H3 y una combinación de las mismas. En un caso, el roedor muestra una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende un dominio variable humano, en el que la cadena ligera es análoga a un dominio de cadena pesada humana derivado de la secuencia de cadena pesada humana reorganizada. En un caso, el roedor no muestra una secuencia de polipéptido seleccionada de un dominio variable de cadena pesada no humana, un dominio variable de cadena ligera no humana y una combinación de los mismos.

En un caso, el segmento V_H humano está presente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 o más variantes polimórficas, en el que cada una de las variantes polimórficas está operativamente unida a un segmento D y/o J de forma que cada una de las variantes polimórficas es capaz de reorganizar y formar un dominio variable de cadena pesada reorganizada con cualquiera del uno o más segmentos D y cualquiera del uno o más segmentos J. En un caso, el roedor es un ratón o una rata. En un caso, el repertorio de segmentos D comprende dos o más segmentos D. En un caso, el repertorio de segmentos J dos o más segmentos J. En un caso, los segmentos J y/o D son segmentos humanos.

En un caso, se proporciona un constructo de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un segmento V_H de inmunoglobulina humana único y/o variantes polimórficas de la misma y una o más secuencias D_H y una o más secuencias J, en el que el constructo comprende al menos una sección homóloga a un locus variable de cadena pesada de inmunoglobulina no humana o un punto de reconocimiento de recombinasa (*p. ej.*, un punto lox). En un caso, el segmento V es un segmento V_{H1-69} o un segmento V_{H1-2} .

En un caso, se proporciona un constructo de ácido nucleico; que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un segmento V de cadena pesada de inmunoglobulina humana única, en el que el segmento V_H único es un segmento V_{H1-69} (o V_{H1-2}). En un caso, el constructo comprende un punto de reconocimiento de recombinasa específica del punto. En un caso, el constructo comprende una primera sección homóloga del ratón aguas arriba del segmento V_{H1-69} (o V_{H1-2}) y una segunda sección homóloga del ratón aguas abajo del segmento V_{H1-69} (o V_{H1-2}), y en el que la primera sección homóloga del ratón es homóloga a la región de un cromosoma de ratón inmediatamente aguas arriba de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón, pero no incluye un segmento variable de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón funcional. En un caso, el constructo comprende el Id. de sec. n.º: 3. En un caso, el constructo comprende el Id. de sec. n.º: 70.

En un caso, el segmento V_H único restringido está en un animal no humano, o el segmento V_H restringido está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana (*p. ej.*, *in situ* o en un transgén), y el animal no humano o el locus de cadena pesada de inmunoglobulina no humana se selecciona de un animal o un locus de ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (*p. ej.*, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primate (*p. ej.*, tití, mono rhesus). En un caso específico, el locus o animal no humano es un locus de rata o de ratón.

En un caso, se proporciona un tejido o célula, en el que el tejido o la célula derivan de un animal no humano como se describe en la presente memoria, y comprende un repertorio de segmento V_H restringido. En un caso, el repertorio del segmento V_H está restringido a un miembro de la familia del segmento V_H único y/o a variantes polimórficas del mismo. En un caso específico, el segmento V único es un segmento V_{H1-69} humano o un segmento V_{H1-2} humano. En un caso, la célula o el tejido derivan del bazo, de un ganglio linfático o de la médula ósea del animal no humano.

En un caso, la célula es una célula ES. En un caso, la célula es un linfocito B. En un caso, la célula es una célula germinal.

En un caso, el tejido se selecciona del tejido epitelial, nervioso, muscular y conectivo. En un caso específico, el tejido es tejido reproductivo.

En un caso, el tejido y/o la célula derivados de un ratón como se describe en la presente memoria se aíslan para utilizarlos en uno o más ensayos *ex vivo*. En varios casos, el uno o más ensayos *ex vivo* incluyen medidas de las propiedades ópticas, mecánicas, eléctricas, térmicas o físicas, un procedimiento quirúrgico, medidas de las interacciones de distintos tipos de tejidos, desarrollo de técnicas de imagen o una combinación de los mismos.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

En un caso, se proporciona un embrión no humano que comprende segmentos V_H de cadena pesada restringida como se describen en la presente memoria. En un caso, el embrión comprende una célula ES donante que

comprende el segmento V_H restringido y células del embrión hospedador.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

5 En un caso, una célula no humana comprende un cromosoma o un fragmento del mismo de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la célula no humana comprende un núcleo de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la célula no humana comprende el cromosoma o fragmento del mismo como resultado de una transferencia nuclear.

10 En un caso, se proporciona un núcleo derivado de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el núcleo es de una célula diploide que no es un linfocito B.

En un caso, se proporciona una célula totipotente, una célula pluripotente inducida o una célula pluripotente derivada de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso específico, la célula es una célula madre embrionaria (ES) de ratón.

15 En un caso, se proporciona una célula pluripotente inducida no humana que comprende un repertorio del segmento V_H restringido. En un caso, la célula pluripotente inducida se deriva de un animal no humano como se describe en la presente memoria.

20 En un caso, se proporciona un hibridoma o cuadroma, derivado de una célula de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el animal no humano es una rata o un ratón.

25 En un caso, se proporciona un linfocito de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el linfocito es un linfocito B.

En un caso, se proporcionan células de ratón y embriones de ratón, incluidos, aunque no de forma limitativa, las células ES, las células pluripotentes, y las células pluripotentes inducidas, que comprenden modificaciones genéticas como se describen en la presente memoria. Se proporcionan células que son XX y células que son XY. También se proporcionan células que comprenden un núcleo que contiene una modificación como se describe en la presente memoria, *p. ej.*, una modificación introducida en una célula mediante inyección pronuclear.

30 En un caso, se describe una secuencia de dominio variable de anticuerpo creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.

35 En un caso, se describe una terapéutica humana que comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende una secuencia derivada de un animal no humano como se describe en la presente memoria.

40 En un caso, se describe un procedimiento para obtener una secuencia de región variable de anticuerpo de un animal no humano, en el que la secuencia de la región variable del anticuerpo deriva de un segmento V_{H1-69} humano o de un segmento V_{H1-2} , en el que el procedimiento comprende (a) inmunizar un animal no humano con un antígeno de interés, en el que el animal no humano comprende una sustitución del locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena de todos o sustancialmente todos los segmentos variables no humanos por un segmento variable humano único, en el que el segmento variable humano único es un segmento V_{H1-69} o un segmento V_{H1-2} y en el que el animal no humano es sustancialmente incapaz de formar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que no derive de un segmento V_{H1-69} humano o de un segmento V_{H1-2} ; (b) permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria con respecto al antígeno de interés; e (c) identificar o aislar una secuencia de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina del animal no humano, en el que el anticuerpo enlaza el antígeno de interés.

50 En un caso, el segmento variable humano único es un segmento V_{H1-69} ;

En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo se deriva del Id. de sec. n.º: 34. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo es idéntica en al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 34. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo comprende el Id. de sec. n.º: 34.

55 En un caso, el segmento variable humano único es un segmento V_{H1-2} ;

60 En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo se deriva del Id. de sec. n.º: 60. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo es idéntica en al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 60. En un caso, la secuencia de región variable del anticuerpo comprende el Id. de sec. n.º: 60.

65 En un caso, la respuesta inmunitaria al antígeno se caracteriza por un título de anticuerpo que es

- aproximadamente 6×10^4 a aproximadamente 5×10^5 veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso específico, el título de anticuerpo es aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 2×10^5 veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso específico, el título de anticuerpo es aproximadamente $1,5 \times 10^5$ veces superior a dos veces el fondo tal y como se determina en un ensayo ELISA. En un caso, el antígeno es un receptor de superficie de célula humana.
- En un caso, se describe un procedimiento para generar un repertorio de regiones variables de anticuerpo humano en un animal no humano, en el que las regiones variables de cadena pesada humana del repertorio derivan del mismo miembro de familia genética V_H y uno de una pluralidad de segmentos D_H y uno de una pluralidad de segmentos J_H , en el que el repertorio se caracteriza por tener secuencias FR1 (marco 1), CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de inmunoglobulina de cadena pesada de un miembro de familia genética V_H único. En un caso, el repertorio se caracteriza también por tener una pluralidad de secuencias CDR3 + FR4 diferentes.
- En un caso, la familia genética V_H única se selecciona de la familia V_H 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. En un caso específico, la familia genética V_H única es la familia V_H 1. En un caso, el miembro de la familia genética V_H única se selecciona de V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 y V_H3-23 . En un caso específico, el miembro de la familia genética V_H única es V_H1-69 . En un caso específico, el miembro de la familia genética V_H única es V_H1-2 .
- En un caso, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de un segmento V_H1-69 . En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de Id. de sec. n.º: 35. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de Id. de sec. n.º: 35.
- En un caso, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de un segmento V_H1-2 . En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada derivadas de SEQ ID NO: 61. En un caso específico, el repertorio comprende secuencias FR1, CDR1, FR2, CDR2 y FR3 de cadena pesada de Id. de sec. n.º: 61.
- En un caso, se describe un sistema biológico (es decir, *in vivo*) para generar una pluralidad de secuencias CDR3 humanas diferentes que reflejen una pluralidad de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único con una pluralidad de segmentos D y J humanos, en el que el sistema genera dominios variables de cadena pesada humana caracterizados por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que son idénticas, pero con hipermutaciones somáticas, en el que los dominios variables de cadena pesada se caracterizan por tener hipermutaciones somáticas y derivar de un segmento génico V_H humano único y de una pluralidad de segmentos D y J humanos; en el que el sistema comprende un animal no humano modificado genéticamente (*p. ej.*, un roedor, *p. ej.*, un ratón o una rata) como se describe en la presente memoria.
- En un caso, el segmento génico V_H humano único se selecciona de V_H1-2 , V_H1-69 , V_H2-26 , V_H2-70 y V_H3-23 . En un caso, el segmento génico V_H humano único es V_H1-69 . En un caso, el segmento génico V_H humano único es V_H1-2 . En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la Tabla 1. En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la Tabla 2. En un caso, el segmento génico V_H humano único se identifica en la Tabla 3.
- En un caso, se describe un procedimiento *in vivo* para generar una pluralidad de secuencias CDR de cadena pesada derivadas de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único con una pluralidad de segmentos D y J humanos, en el que el procedimiento genera dominios variables de cadena pesada humana caracterizados por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que son idénticas pero con hipermutaciones somáticas, en el que los dominios variables de cadena pesada se caracterizan por tener hipermutaciones somáticas y derivar de un segmento génico V_H humano único y de una pluralidad de segmentos D y J humanos; en el que el sistema comprende un animal no humano modificado genéticamente (*p. ej.*, un roedor, *p. ej.*, un ratón o una rata) como se describe en la presente memoria.
- En un caso, el procedimiento comprende la exposición de un animal no humano como se describe en la presente memoria a un antígeno de interés, lo que permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, en el que la respuesta inmunitaria genera una pluralidad de secuencias CDR de cadena pesada derivadas de las reorganizaciones del segmento génico V_H humano único con uno de los segmentos D humanos y uno de los segmentos J humanos, y la identificación de un conjunto de CDR de cadena pesada que se enlazan al antígeno. En un caso, el procedimiento comprende el aislamiento de una secuencia de ácido nucleico del animal que codifica un dominio V_H humano que comprende CDR de cadena pesada.
- En un caso, las secuencias CDR de cadena pesada derivan de una reorganización de un segmento génico V_H1-69 humano. En un caso, las secuencias CDR de cadena pesada derivan de una reorganización de un segmento génico V_H1-2 humano.
- En un caso, se describe un procedimiento para generar una pluralidad de secuencias CDR3 y FR4 diferentes en

- un animal no humano, lo que comprende exponer un animal no humano que comprende un locus génico variable de cadena pesada de inmunoglobulina con un repertorio de segmento V_H restringido a un miembro de la familia del segmento V_H único para un antígeno de interés, lo que permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno, en el que la respuesta inmunitaria genera un repertorio de linfocito B cuyos dominios variables de cadena pesada derivan de un miembro de la familia del segmento V_H único y que comprende una pluralidad de secuencias CDR3 y FR4 diferentes.
- En un caso, el miembro de la familia del segmento V_H único es humano. En un caso, el animal no humano se selecciona de un ratón, una rata, y un conejo. En un caso, el antígeno de interés se selecciona de un ligando, un receptor, una proteína intracelular y una proteína secretada. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno humano como se describe en la presente memoria.
- En un caso, el miembro de la familia genética V_H humana única se selecciona de V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único es V_H1-69. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único es V_H1-2. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la Tabla 1. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la Tabla 2. En un caso, el miembro de la familia genética V_H humano único se identifica en la Tabla 3.
- En un caso, se describe una secuencia de nucleótido que codifica una región variable de inmunoglobulina creada en un animal no humano como se describe en la presente memoria.
- En un caso, se describe una secuencia de aminoácido de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina o de cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.
- En un caso, se describe una secuencia de nucleótido de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina o de cadena pesada de inmunoglobulina que codifica una región variable de un anticuerpo creado en un no humano como se describe en la presente memoria.
- En un caso, se describe un anticuerpo o un fragmento que se enlaza al antígeno del mismo (*p. ej.*, Fab, F(ab)₂, scFv) creado en un animal no humano como se describe en la presente memoria.
- En un caso, se describe un ratón que tiene un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida caracterizado por la presencia de un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H humanos, en el que el segmento génico V_H humano único es un locus de ratón endógeno y el segmento génico V_H está enlazado operativamente al uno o más segmentos génicos D_H humanos, el uno o más segmentos génicos J_H humanos y a un gen constante de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.
- En un caso, el ratón además comprende un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada que comprende uno o más segmentos génicos V_L humanos y uno o más segmentos génicos J_L humanos, en el que los segmentos génicos humanos V_L y J_L están enlazados operativamente a un gen de la región constante de la cadena ligera de inmunoglobulina no humana. En un caso específico, los segmentos génicos V_L y J_L humanos están en un locus de cadena ligera de ratón endógeno, y en el que el gen de región constante de cadena ligera de inmunoglobulina no humana es un gen de ratón.
- En un caso, el locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada está en un transgén, y el gen de región constante se selecciona de un ratón, una rata y un humano.
- En un caso, los segmentos génicos V_L y J_L son segmentos génicos V_k y J_k. En un caso, los segmentos génicos V_L y J_{LL} son segmentos génicos V_λ y J_λ.
- En un caso, se describe un animal no humano con un repertorio de linfocitos B que expresa dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina derivados de un miembro de la familia del segmento V único. En un caso, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 % del repertorio de linfocitos B del animal no humano con el dominio variable de la cadena pesada de inmunoglobulina expresado en el repertorio de linfocitos B se deriva del mismo miembro de la familia del segmento V. En un caso específico, el porcentaje es al menos 90 %. En un caso, el repertorio de linfocitos B consta esencialmente de linfocitos B (sanguíneos) periféricos. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B esplénicos. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B de médula ósea. En un caso, el repertorio de linfocitos B consiste fundamentalmente en linfocitos B periféricos, linfocitos B esplénicos y linfocitos B de médula ósea.
- En un caso, se describe un animal no humano genéticamente modificado, en el que más del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más del 90 % de los linfocitos B del animal no humano que expresan un

dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina derivado de un miembro de la familia del segmento génico V_H único. En un caso, al menos 75 % de los linfocitos B del animal no humano que expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, expresan un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina derivado de un miembro de la familia del segmento génico V_H único. En un caso específico, el porcentaje es al menos 90 %. En un caso, todos los linfocitos B expresan un dominio de cadena pesada derivado de un miembro de la familia genética V_H único.

En un caso, se describe un ratón genéticamente modificado que genera una población de linfocitos B específicos de antígeno en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés, en el que al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o más del 90 % de dicha población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina derivadas, todas ellas, del mismo segmento génico V_H . En un caso, al menos 75 % de la población de linfocitos B específicos de antígeno expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina derivadas del mismo segmento génico V_H . En un caso, todos los linfocitos B específicos de antígeno expresan una cadena pesada derivada del mismo segmento génico V_H .

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio restringido del segmento génico V_H , en el que la restricción es a un segmento génico humano V_{H1-69} o a un segmento génico V_{H1-69} idéntico en al menos aproximadamente 75,5 %, 76,5 %, 86,7 %, 87,8 %, 94,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % a un segmento génico $V_{H1-69*01}$. En un caso específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes de V_{H1-69} de la FIG. 15.

En un caso, se describe un animal no humano que comprende un repertorio restringido del segmentogénico V_H , en el que la restricción es a un segmento génico humano V_{H1-2} o a un segmento génico V_{H1-2} idéntico al menos 94,9 %, 95,9 %, 96,9 %, 98 % o 99 % a un segmento génico V_{H1-2} . En un caso específico, el repertorio restringido se selecciona de una o más de las variantes de V_{H1-2} de la FIG. 18.

En un caso, el animal no humano es un ratón.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo que tiene como característica una mayor proporción de linfocitos B maduros a inmaduros, en comparación con un ratón de tipo natural. En un caso específico, la relación se calcula a partir de los linfocitos B recolectados del bazo. En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B maduros de aproximadamente 1×10^7 . En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B inmaduros de aproximadamente $0,5 \times 10^7$. En un caso, el ratón muestra una relación de linfocitos B maduros a inmaduros en el bazo que es aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 2 veces mayor que la que muestra un ratón de tipo natural.

En un caso, la relación se calcula a partir de los linfocitos B recolectados de la médula ósea. En un caso específico, el ratón muestra una población de linfocitos B maduros de aproximadamente 3×10^5 . En un caso, el ratón muestra una población de linfocitos B inmaduros de aproximadamente 7×10^5 . En un caso, el ratón muestra una relación de linfocitos B maduros a inmaduros en la médula ósea que es aproximadamente de 3 o aproximadamente 3,3 veces mayor que la que muestra un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo que tiene como característica un mayor número de prolinfocitos B en la médula ósea, en comparación con un ratón de tipo natural. En un caso específico, el ratón muestra una población de prolinfocitos B en la médula ósea que es aproximadamente de 2,5 a aproximadamente 3 veces mayor que la que muestra en la médula ósea un ratón de tipo natural. En un caso específico, el ratón muestra una población de prolinfocitos B en la médula ósea que es aproximadamente 2,75 veces mayor que la que muestra en la médula ósea un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón muestra un inmunofenotipo con una característica seleccionada del grupo formado por una población de linfocitos B esplénicos $CD19^+$ con aproximadamente un 80 % por linfocitos B de tipo natural, una población de linfocitos T esplénicos $CD3^+$ aproximadamente igual a la del ratón de tipo natural, y una combinación de las mismas.

En un caso, el ratón comprende una población de linfocitos en la que el porcentaje de linfocitos B $CD19^+$ B en el bazo es aproximadamente igual a la del ratón de tipo natural. En un caso, el número de linfocitos B $CD19^+$ B por bazo del ratón es al menos aproximadamente 50 % del número de linfocitos B $CD19^+$ B por bazo de un ratón de tipo natural.

En un caso, el animal no humano comprende al menos aproximadamente 75 % a aproximadamente 80 % de linfocitos B $CD19^+$ B en la médula ósea, en comparación con un ratón de tipo natural.

En un caso, el número total de células óseas $CD19^+$ por fémur del ratón no es inferior a aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 75 % del número total de las células de médula ósea $CD19^+$ en un ratón de tipo natural.

En un caso, el ratón expresa IgD e IgM a aproximadamente el mismo nivel observado en un ratón de tipo natural.

En un caso, se describe un ratón que comprende un repertorio restringido de segmento V_H humano y un locus de segmento variable de cadena ligera de inmunoglobulina humanizada, en el que la relación entre las cadenas ligeras λ a κ expresada en el ratón es aproximadamente igual que en el ratón de tipo natural.

En un caso, se describe un ratón que comprende un locus restringido de cadena pesada de inmunoglobulina, caracterizado por la presencia de un segmento génico V_H único, uno o más segmentos génicos D_H , y uno o más segmentos génicos J_H , en el que el segmento génico V_H único es un segmento génico V_H polimórfico.

En un caso, el segmento génico V_H polimórfico es un segmento génico V_H humano asociado a un elevado número de copias en las poblaciones humanas. En un caso, el segmento génico V_H humano se selecciona de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} , V_{H3-23} o una variante polimórfica de los mismos. En un caso específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-69} . En otro caso específico, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-2} .

En un caso, el segmento génico V_H único está enlazado operativamente a un gen de región constante de inmunoglobulina humana/de ratón quimérica, de ratón, humana. En un caso específico, el gen de región constante de inmunoglobulina es un gen de región constante de ratón. En un caso, el gen constante de inmunoglobulina comprende una secuencia humana seleccionada de una C_H1 humana, una bisagra humana, una C_H2 humana, una C_H3 humana y una combinación de las mismas. En un caso, el gen constante del ratón está en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En un caso, el ratón también además comprende un segmento génico V_L de inmunoglobulina humana enlazado operativamente a un segmento génico J y a un gen constante de la cadena ligera. En un caso específico, el segmento génico V_L y/o el segmento génico J se seleccionan de un segmento génico κ humano y un segmento génico λ humano. En un caso, los segmentos génicos J y/o V_L son segmentos génicos κ humanos.

En varios casos, el ratón comprende una eliminación de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos.

En varios casos, el animal no humano comprende un locus génico variable de cadena pesada endógena inactivada. En varios casos, el locus génico variable de la cadena pesada endógena inactivada no está enlazado operativamente a un gen endógeno de la región constante de la cadena pesada.

En un caso, se describe un ratón caracterizado por la expresión de inmunoglobulina sérica formada, en más de un 80 %, por un dominio variable de cadena pesada humana y un dominio variable de cadena ligera humana análoga, en el que el dominio variable de cadena pesada humana se deriva de un repertorio de segmento génico V_H compuesto esencialmente por un segmento génico V_H humano único y/o variantes polimórficas del mismo.

En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_{H1-69} humano y/o una variante polimórfica del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_{H1-2} humano y/o una variante polimórfica del mismo.

En un caso, se describe un ratón que comprende, en su línea germinal, una sustitución en un locus endógeno de cadena pesada de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos por un segmento génico V_H humano único y/o variantes polimórficas del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_{H1-69} humano y/o una variante polimórfica del mismo. En un caso, el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_{H1-2} humano y/o una variante polimórfica del mismo.

En un caso, el ratón además comprende una sustitución en un locus endógeno de cadena ligera de inmunoglobulina de todos o sustancialmente todos los segmentos génicos V_H endógenos por uno o más segmentos génicos V_H humanos. En un caso específico, el ratón además comprende uno o más segmentos génicos J_L humanos enlazados operativamente a los segmentos génicos V_L humanos.

En un caso, se describe el uso de un ratón en la presente memoria para crear una secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia comprende un segmento génico V_{H1-69} reorganizado. En un caso, la secuencia comprende un segmento génico V_{H1-2} reorganizado.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso específico, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 34. En varios casos, el segmento génico V_{H1-69} humano se identifica en la Tabla 2.

En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina codifica una secuencia de aminoácido que es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 35.

5 En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al segmento génico V_H1-2 humano. En un caso específico, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 60. En varios casos, el segmento génico V_H1-2 humano se identifica en la Tabla 3.

10 En un caso, la secuencia de nucleótido de región variable de inmunoglobulina codifica una secuencia de aminoácido que es idéntica en al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 98 % al Id. de sec. n.º: 61.

15 En un caso, se describe el uso de un ratón para crear un fragmento Fab totalmente humano o un fragmento F(ab)₂ totalmente humano como se describe en la presente memoria. En un caso, los fragmentos Fab o F(ab)₂ totalmente humanos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado. En un caso, los fragmentos Fab o F(ab)₂ totalmente humanos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

20 En un caso, se describe el uso de un ratón para crear una línea celular inmortalizada como se describe en la presente memoria.

25 En un caso, se describe el uso de un ratón para crear un hibridoma o un cuadroma como se describe en la presente memoria.

En un caso, se describe el uso de un ratón para crear una biblioteca de fagos que contiene las regiones variables de cadena pesada humana y de cadena ligera humana como se describe en la presente memoria.

30 En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.º: 34, Id. de sec. n.º: 36, Id. de sec. n.º: 38, Id. de sec. n.º: 40, Id. de sec. n.º: 42, Id. de sec. n.º: 44, Id. de sec. n.º: 46, Id. de sec. n.º: 48, Id. de sec. n.º: 50, Id. de sec. n.º: 52, Id. de sec. n.º: 54, Id. de sec. n.º: 56 e Id. de sec. n.º: 58.

35 En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-69 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.º: 35, Id. de sec. n.º: 37, Id. de sec. n.º: 39, Id. de sec. n.º: 41, Id. de sec. n.º: 43, Id. de sec. n.º: 45, Id. de sec. n.º: 47, Id. de sec. n.º: 49, Id. de sec. n.º: 51, Id. de sec. n.º: 53, Id. de sec. n.º: 55, Id. de sec. n.º: 57 e Id. de sec. n.º: 59.

40 En un caso, todas regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.º: 60, Id. de sec. n.º: 62, Id. de sec. n.º: 64, Id. de sec. n.º: 66 e Id. de sec. n.º: 68.

45 En un caso, las regiones variables de cadena pesada humana se derivan de un segmento génico V_H1-2 humano que comprende una secuencia seleccionada del Id. de sec. n.º: 61, Id. de sec. n.º: 63, Id. de sec. n.º: 65, Id. de sec. n.º: 67 e Id. de sec. n.º: 69.

50 En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar un linfocito del ratón inmunizado en (a), (c) exponer al linfocito a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable, del linfocito, y generar así una secuencia de la región variable.

55 En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla del bazo del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de un ganglio linfático del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de la médula ósea del ratón. En un caso, el linfocito se obtiene o se aísla de la sangre del ratón.

60 En un caso, el anticuerpo marcado es un anticuerpo conjugado con un fluoróforo. En un caso, se seleccionan el uno o más anticuerpos conjugados con un fluoróforo de IgM, IgG y/o una combinación de las mismas.

En un caso, el linfocito es un linfocito B.

65 En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable comprende una secuencia de la región variable de cadena pesada. En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región

variable comprende una secuencia de la región variable de cadena ligera. En un caso específico, la secuencia de la región variable de la cadena ligera es una secuencia de la región variable de la cadena ligera κ de inmunoglobulina. En un caso, la una o más secuencias de ácidos nucleicos de la región variable comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera κ y una cadena pesada.

5

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena ligera κ y de cadena pesada para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar el bazo del ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B del bazo a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ , del linfocito B, y generar así secuencias de la región variable de la cadena ligera κ y la cadena pesada.

10

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar uno o más ganglios linfáticos del ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B de los ganglios linfáticos a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ , del linfocito B, y generar así secuencia de la región variable de la cadena pesada y la cadena ligera κ .

15

20

En un caso, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena ligera κ y de cadena pesada para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, que comprende: (a) inmunizar a un ratón como se describe en la presente memoria, con un antígeno de interés, (b) aislar la médula ósea del ratón inmunizado en (a), (c) exponer los linfocitos B de la médula ósea a uno o más anticuerpos marcados, (d) identificar a un linfocito B de (c) que sea capaz de unirse al antígeno de interés, y (e) amplificar una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada y una secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera κ , del linfocito B, y generar así secuencias de la región variable de la cadena ligera κ y la cadena pesada. En varios casos, se seleccionan el uno o más anticuerpos marcados de IgM, IgG y/o una combinación de las mismas.

25

30

En varios casos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, incluidos, *p. ej.*, un antígeno viral. Los patógenos virales son, *p. ej.*, los de las familias Adenoviridae, bacteria Picornaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Papovaviridae, Polyomavirus, Rhabdoviridae y Togaviridae. Estos ejemplos de virus tienen habitualmente una longitud de 20-300 nanómetros. En varios casos, el antígeno de interés es un antígeno viral seleccionado de un virus de la hepatitis (*p. ej.*, VHC, VHB, *etc.*), un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o un virus de la gripe (*p. ej.*, el H1N1).

35

40

En varios casos, se describe el uso de un ratón para generar una secuencia de región variable de cadena pesada y cadena ligera κ para crear un anticuerpo humano como se describe en la presente memoria, lo que además comprende fusionar las secuencias amplificadas de la región variable de cadena pesada y cadena ligera con secuencias de región constante de cadena pesada y cadena ligera humanas, expresar las secuencias de cadena pesada y cadena ligera fusionadas en una célula, y recuperar las secuencias de cadena pesada y cadena ligera expresadas, generando así un anticuerpo humano.

45

En varios casos, las regiones constantes de cadena pesada humana se seleccionan de IgM, IgD, IgA, IgE e IgG. En varios casos específicos, la IgG se selecciona de una IgG1, una IgG2, una IgG3 y una IgG4. En varios casos, la región constante de cadena pesada humana comprende una secuencia C_H1 , una bisagra, una secuencia C_H2 , una secuencia C_H3 , una secuencia C_H4 o una combinación de las mismas. En varios casos, la región constante de cadena ligera es una región constante κ de inmunoglobulina. En varios casos, la célula se selecciona de una célula HeLa, una célula DU145, una célula Lncap, una célula MCF-7, una célula MDA-MB-438, una célula PC3, una célula T47D, una célula THP-1, una célula U87, una célula SHSY5Y (neuroblastoma humano), una célula Saos-2, una célula Vero, una célula CHO, una célula GH3, una célula PC12, una célula de retina humana (*p. ej.*, una célula PER.C6™) y una célula MC3T3. En un caso específico, la célula es una célula CHO.

50

55

En un caso, se describe un procedimiento para generar un anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunización de un ratón con el antígeno como se describe en la presente memoria, el aislamiento de al menos una célula del ratón que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, el cultivo de al menos una célula que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, y la obtención de dicho anticuerpo.

60

En un caso, el anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano comprende un dominio variable de cadena pesada

65

humana fusionado con un gen constante de cadena pesada de ratón o de rata, y un dominio variable de cadena ligera humana fusionado con un gen constante de cadena ligera de ratón, de rata o humano. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada humana contiene un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado o un segmento génico V_H1-2 humano.

5

En un caso, el cultivo de al menos una célula productora del anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno se lleva a cabo en al menos una célula de hibridoma generada de al menos una célula aislada del ratón.

10

En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

15

En un caso, se describe un procedimiento para generar un anticuerpo totalmente humano específico contra un antígeno de interés, que comprende las etapas de inmunización de un ratón con el antígeno como se describe en la presente memoria, el aislamiento de al menos una célula del ratón que produzca un anticuerpo quimérico inverso de ratón-humano específico contra el antígeno, la generación de al menos una célula que produzca un anticuerpo totalmente humano a partir del anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno, y el cultivo de al menos una célula que produzca el anticuerpo totalmente humano, y la obtención de dicho anticuerpo totalmente humano.

20

En varios casos, la al menos una célula aislada del ratón y productora de un anticuerpo quimérico inverso de roedor-humano específico contra el antígeno es un esplenocito o un linfocito B.

25

En varios casos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

En varios casos, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que contiene un segmento génico V_H1-69 humano reorganizado o un segmento génico V_H1-2 humano.

30

En varios casos, la inmunización con el antígeno de interés se lleva a cabo con proteínas, ADN, una combinación de ADN y proteínas, o células que expresan el antígeno. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

35

En un caso, se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para crear una secuencia de ácido nucleico que codifique una región variable de inmunoglobulina o un fragmento de la misma. En un caso, se utiliza la secuencia de ácido nucleico para crear un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En un caso, el ratón se utiliza para crear una proteína de unión a antígeno seleccionada de un anticuerpo, un anticuerpo multiespecífico (*p. ej.*, un anticuerpo biespecífico), un scFv biespecífico, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, un V-NAR, un V_{HH}, un V_L, un F(ab), un F(ab)₂, una DVD (*es decir*, una proteína de unión a antígeno con dos dominios variables), y una SVD (*es decir*, una proteína de unión a antígeno con un dominio variable único) o un captador biespecífico de linfocitos T (BiTE).

40

En un caso, se describe un procedimiento para crear una proteína de unión a antígeno humana, que comprende exponer a un animal no humano genéticamente modificado a un antígeno de interés, como se describe en la presente memoria, para permitir que el animal no humano genéticamente modificado desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno; obtener del animal no humano genéticamente modificado una secuencia de ácido nucleico del dominio variable de cadena pesada que codifica un dominio variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés; la clonación de la secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada en una secuencia de región constante humana; y la expresión en una célula de mamífero de un anticuerpo que comprende la secuencia de dominio variable de cadena pesada humana y la secuencia de región constante humana. En un caso, la célula de mamífero es una célula CHO. En un caso, el animal no humano genéticamente modificado comprende un repertorio de segmentos génicos V_H humanos que consiste específicamente en un segmento génico V_H humano único, presente de forma opcional en dos o más variantes polimórficas del mismo, enlazado operativamente a uno o más segmentos D y/o J humanos. En un caso, el repertorio de segmento génico V_H humano está en un locus de segmento V_H endógeno no humano. En un caso, el repertorio de segmento génico V_H humano está en un locus que no es un locus de segmento V_H endógeno. En un caso, el segmento génico V_H humano se reorganiza con un segmento D humano y un segmento J humano para formar un gen VDJ humano reorganizado enlazado operativamente a una secuencia de región constante, en el que la secuencia de región constante se selecciona de una secuencia humana y una secuencia de roedor (*p. ej.*, una secuencia de ratón, rata o hámster). En un caso, la secuencia de región constante comprende una secuencia seleccionada de una C_H1, una bisagra, una C_H2, una C_H3 y una combinación de las mismas. En un caso específico, la secuencia de región constante comprende una C_H1, una bisagra, una C_H2 y una C_H3. En un caso, el dominio variable humano y la secuencia constante se expresan en la célula de mamífero con un dominio variable de cadena ligera humana análoga obtenida del mismo ratón (*p. ej.*, una secuencia obtenida del mismo linfocito B que la secuencia de dominio variable humana); en un caso, la secuencia que codifica el dominio variable de cadena ligera humana, obtenida del ratón, se fusiona a

65

continuación con una secuencia que codifica una secuencia constante de cadena ligera humana, y la secuencia de cadena ligera y la secuencia de cadena pesada se expresan en la célula de mamífero.

5 En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

10 En un caso, se describe un procedimiento para crear un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo que se une a un antígeno de interés, que comprende expresar en una sola célula (a) una primera secuencia V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en el que la primera secuencia V_H se fusiona con una secuencia génica C_H ; y (b) una secuencia génica V_L de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en el que la secuencia génica V_L se fusiona con una secuencia génica C_L humana; manteniendo la célula en condiciones suficientes para expresar un anticuerpo; y aislando el dominio variable de cadena pesada de anticuerpo. En un caso, la secuencia génica V_L es análoga a la primera secuencia V_H .

15 En un caso, la célula comprende una segunda secuencia génica V_H de un animal no humano inmunizado como se describe en la presente memoria, en el que la segunda secuencia génica V_H se fusiona con una secuencia génica C_H , en el que la primera secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un primer epítipo, y la segunda secuencia génica V_H codifica un dominio V_H que se une específicamente a un segundo epítipo, que no es idéntico al primer epítipo.

20 En un caso, todas las secuencias de región constante son secuencias de región constante humanas. En un caso, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a seres humanos, como se describe en la presente memoria.

25 En un caso, se describe un procedimiento para crear un anticuerpo biespecífico humano, que comprende crear el anticuerpo biespecífico utilizando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano, como se describe en la presente memoria.

30 En un caso, el procedimiento comprende (a) identificar un linfocito seleccionado clónicamente de un animal no humano previamente expuesto a un antígeno de interés y al que se ha permitido desarrollar una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, y en el que el linfocito expresa un anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés; (b) obtener del linfocito o del anticuerpo una secuencia de nucleótidos que codifique una región variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés, y (c) emplear la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada humana que se une específicamente al antígeno de interés para crear el anticuerpo biespecífico. En un caso específico, la región variable de cadena pesada humana comprende un segmento génico V_H1-2 o V_H1-69 reorganizado.

40 En un caso, las etapas (a) a (c) se llevan a cabo la primera vez para un primer antígeno de interés, con el fin de generar una primera secuencia de región variable de cadena pesada humana, y las etapas (a) a (c) se llevan a cabo una segunda vez para un segundo antígeno de interés, con el fin de generar una segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana; en el que la primera secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una primera región constante de cadena pesada humana para formar una primera cadena pesada humana, la segunda secuencia de región variable de cadena pesada humana se expresa fusionada con una segunda región constante de cadena pesada humana para formar una segunda cadena pesada humana, en el que la primera y la segunda cadenas pesadas humanas se expresan en presencia de una cadena ligera humana única expresada a partir de un segmento génico V_k1-39 humano reorganizado o un segmento génico V_k3-20 humano. En un caso específico, la cadena ligera humana única comprende una secuencia de línea germinal.

50 En un caso, el procedimiento comprende (a) clonar regiones variables de cadena pesada de linfocitos B de un animal no humano como se describe en la presente memoria que se ha expuesto a un primer antígeno de interés, y del mismo animal no humano, o de un animal no humano diferente que sea genéticamente igual y se haya expuesto a un segundo antígeno de interés; y (b) expresar en una célula las regiones variables de cadena pesada con (a) la misma región constante de cadena pesada y la misma cadena ligera para formar un anticuerpo biespecífico.

55 En un caso, se describe un uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria, para obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69 .

60 En un caso, se describe un uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria, para obtener una célula que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_H1-2 y V_H1-69 .

65

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un dominio variable de anticuerpos humanos. En un caso, el dominio variable comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .

- 5 En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un anticuerpo humano, que comprende la formación del anticuerpo utilizando secuencias génicas de región variable humanas de linfocitos B de un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, el anticuerpo humano es un anticuerpo biespecífico humano. En un caso específico, el anticuerpo biespecífico comprende un dominio variable de cadena pesada derivado de un segmento génico V_{H1-2} o V_{H1-69} humano reorganizado. En un caso, las secuencias génicas de regiones variables humanas comprenden un segmento génico V_{H1-2} o V_{H1-69} humano reorganizado.

- 10 En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para seleccionar un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_{H1-2} y V_{H1-69} .

- 15 En un caso, se describe el uso del ratón como se describe en la presente memoria para la elaboración de un medicamento (*p. ej.* una proteína fijadora de antígenos), o para la elaboración de una secuencia que codifica una secuencia variable de un medicamento (*p. ej.* una proteína fijadora de antígenos), para el tratamiento de una enfermedad o trastorno humano. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_H humano polimórfico. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso, la secuencia variable de un medicamento comprende un segmento génico V_{H1-2} humano.

- 20 En un caso, se describe una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina formado en un ratón como se describe en la presente memoria. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En otro caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reorganizado. En otro caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reorganizado.

- 25 En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que es análogo a un dominio variable de cadena pesada humana que comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera λ que es análogo a un dominio variable de cadena pesada humana que comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reorganizado.

- 30 En un caso, se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para formar una construcción de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_k humano reorganizado seleccionado de V_{k4-1} , V_{k5-2} , V_{k7-3} , V_{k2-4} , V_{k1-5} , V_{k1-6} , V_{k3-7} , V_{k1-8} , V_{k1-9} , V_{k2-10} , V_{k3-11} , V_{k1-12} , V_{k2-13} , V_{k3-15} , V_{k1-16} , V_{k1-17} , V_{k2-18} , V_{k2-19} , V_{k3-20} , V_{k6-21} , V_{k1-22} , V_{k1-23} , V_{k2-24} , V_{k3-25} , V_{k2-26} , V_{k1-27} , V_{k2-28} , V_{k2-29} , V_{k2-30} , V_{k3-31} , V_{k1-32} , V_{k1-33} , V_{k3-34} , V_{k1-35} , V_{k2-36} , V_{k1-37} , V_{k2-38} , V_{k1-39} y V_{k2-40} .

- 35 En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reorganizado.

- 40 En un caso se describe el uso de un ratón como se describe en la presente memoria para formar un dominio variable de inmunoglobulina humana. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera κ que comprende un segmento génico V_k humano reorganizado seleccionado de V_{k4-1} , V_{k5-2} , V_{k7-3} , V_{k2-4} , V_{k1-5} , V_{k1-6} , V_{k3-7} , V_{k1-8} , V_{k1-9} , V_{k2-10} , V_{k3-11} , V_{k1-12} , V_{k1-13} , V_{k2-14} , V_{k3-15} , V_{k1-16} , V_{k1-17} , V_{k2-18} , V_{k2-19} , V_{k3-20} , V_{k6-21} , V_{k1-22} , V_{k1-23} , V_{k2-24} , V_{k3-25} , V_{k2-26} , V_{k1-27} , V_{k2-28} , V_{k2-29} , V_{k2-30} , V_{k3-31} , V_{k1-32} , V_{k1-33} , V_{k3-34} , V_{k1-35} , V_{k2-36} , V_{k1-37} , V_{k2-38} , V_{k1-39} y V_{k2-40} .

- 45 En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_H humano reorganizado seleccionado de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} . En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-69} humano reorganizado. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada comprende un segmento génico V_{H1-2} humano reorganizado.

En un caso se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana. En un caso, el dominio variable de cadena pesada humana se caracteriza por tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas que se derivan de un segmento génico V_H humano polimórfico. En un caso específico, el segmento génico V_H humano se selecciona de un segmento génico V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} humano. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-2} humano.

En un caso, se describe un procedimiento para formar una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano, cuyo procedimiento comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés y obtener de ahí una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que se une al antígeno de interés. En un caso, el procedimiento además comprende la formación de una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_L humano que es análogo al dominio V_H humano, y comprende aislar un linfocito B que codifica el dominio V_H humano y el dominio V_L humano y obtener de ahí la secuencia de los dominios variables de cadena pesada y ligera. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano reorganizado. En diversos casos, el dominio V_H humano se selecciona de un dominio V_k humano o V_λ humano.

En un caso, se describe el uso de un animal no humano como se describe en la presente memoria para formar un producto terapéutico humano, que comprende inmunizar al animal no humano con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria y obtener del animal una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une al antígeno de interés, y emplear el dominio variable de inmunoglobulina en un producto terapéutico humano. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano reorganizado. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable de cadena ligera se deriva de un segmento génico V_k humano o V_λ humano reorganizado.

En un caso, se describe un procedimiento para formar un producto terapéutico humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria y obtener del animal una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une al antígeno de interés, y emplear el dominio variable de inmunoglobulina en un producto terapéutico humano. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena pesada. En un caso específico, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano reorganizado. En un caso, el dominio variable es un dominio variable de cadena ligera. En un caso específico, el dominio variable de cadena ligera se deriva de un segmento génico V_k humano o V_λ humano reorganizado.

En un caso, se describe un procedimiento para formar una proteína humana fijadora de antígenos, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal desarrolle una respuesta inmunitaria, obtener del ratón una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de inmunoglobulina que se une específicamente al antígeno de interés, clonar la secuencia de ácido nucleico en un vector adecuado para la expresión del ácido nucleico, en el que la secuencia de ácido nucleico se clona en un marco con una secuencia de ácido nucleico que codifica una región constante de inmunoglobulina humana o un fragmento funcional de la misma, e insertar el vector en una célula de mamífero, y mantener la célula en condiciones adecuadas para expresar una proteína fijadora de antígenos que comprende el dominio variable de inmunoglobulina y la región constante de inmunoglobulina o el fragmento funcional de la misma. En un caso, la proteína fijadora de antígenos es un anticuerpo humano. En un caso específico, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera obtenidos de un ratón como se describe en la presente memoria. En un caso específico, el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada obtenido de un ratón como se describe en la presente memoria. En diversos casos, el dominio variable de cadena pesada se deriva de un segmento génico V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano reorganizado.

En un caso, se describe una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio humano fijador de antígenos formado en un animal no humano como se describe en la presente memoria. En un caso, la secuencia de ácido nucleico codifica un dominio V_H de inmunoglobulina humana. En un caso, la secuencia de ácido nucleico codifica un dominio V_H de inmunoglobulina humana y un dominio V_L humano análogo. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_{H1-69} humano o V_{H1-2} humano reorganizado.

En un caso, se describe un procedimiento para la preparación de un anticuerpo humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria, extraer un linfocito (p. ej., un linfocito B) del

animal inmunizado, fusionar el linfocito con una célula de mieloma para formar una célula de hibridoma, obtener de la célula de hibridoma una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano y un dominio V_L humano, clonar la secuencia de ácido nucleico en un marco (*es decir*, en unión operativa) con una secuencia de región constante humana para crear una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, y expresar las cadenas pesada y ligera en una célula capaz de expresar el anticuerpo plenamente humano. En un caso, la célula es una célula CHO. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o de un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En un caso se describe un procedimiento para la preparación de un anticuerpo humano, que comprende inmunizar a un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, permitir que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria, extraer un linfocito (*p. ej.*, un linfocito B) del animal inmunizado, obtener del linfocito una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano y un dominio V_L humano, clonar la secuencia de ácido nucleico en un marco (*es decir*, en unión operativa) con una secuencia de región constante humana para crear una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, y expresar las cadenas pesada y ligera en una célula capaz de expresar el anticuerpo plenamente humano. En un caso, el linfocito se obtiene del bazo de un animal no humano. En un caso, la célula es una célula CHO. En diversos casos, el dominio V_H humano se deriva de un segmento génico V_H1-69 humano o de un segmento génico V_H1-2 humano reorganizado.

En diversos casos, el antígeno de interés es un patógeno que afecta a sujetos humano como se describe en la presente memoria. En diversos casos, el antígeno de interés es un virus capaz de infectar a un ser humano. Entre los ejemplos de antígenos que se pueden emplear en los procedimientos y usos descritos en la presente memoria se incluyen microbios o microorganismos como un virus, bacteria, prion u hongo o cualquier otro patógeno que provoque enfermedades en el ser humano. Un experto, tras leer la descripción, valorará los patógenos humanos que serán aplicables para los procedimientos y usos descritos en la presente memoria. Los diversos casos se pueden utilizar juntos, salvo que se indique expresamente lo contrario o el contexto impida claramente el uso conjunto.

Breve descripción de las figuras

En la **FIG. 1** se muestra una ilustración general, que no está a escala, de una serie de pasos de direccionamiento y manipulación molecular empleados para formar un vector de direccionamiento para la construcción de un locus de cadena pesada modificado que contiene un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En la **FIG. 2** se muestra una ilustración general, que no está a escala, de una serie de pasos de direccionamiento y manipulación molecular empleados para formar un vector de direccionamiento para la construcción de un locus de cadena pesada modificado que contiene un segmento génico V_H1-2 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena.

En la **FIG. 3** se muestran gráficos de perfiles de esplenocitos con fijación de ventana para linfocitos aislados y teñidos para CD19 (linfocito B) y CD3 (linfocito T) de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **FIG. 4A** se muestra, a la izquierda, el porcentaje de linfocitos B CD19⁺ en bazos obtenidos de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO). A la derecha se muestra el número de linfocitos B CD19⁺ por bazo tanto para los ratones de tipo natural (WT) como para los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **FIG. 4B** se muestra, a la izquierda, el porcentaje de linfocitos B CD19⁺ B en médula ósea obtenida del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO). A la derecha se muestra el número de linfocitos B CD19⁺ por fémur tanto para los ratones de tipo natural (WT) como para los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **FIG. 5** se muestran gráficos de perfiles de esplenocitos con fijación de ventana para linfocitos B CD19⁺ y teñidos para la expresión de Igλ⁺ e Igκ⁺ de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_H$ HO).

En la **FIG. 6** se muestran gráficos de perfiles de esplencitos con fijación de ventana para linfocitos B CD19⁺ y teñidos para inmunoglobulina D (IgD) e inmunoglobulina M (IgM) de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 7** se muestra el número de linfocitos B de transición (CD19⁺IgM^{hi}IgD^{int}), linfocitos B maduros (CD19⁺IgM^{int}IgD^{hi}), y la proporción de linfocitos B maduros a inmaduros en bazo obtenidos de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 8** se muestran gráficos de perfiles de médula ósea con fijación de ventana para singuletes teñidos para inmunoglobulina M (IgM) y B220 de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 9** se muestra el número total de linfocitos B inmaduros (B220^{int}IgM⁺) y maduros (B220^{hi}IgM⁺) en médula ósea aislada del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 10** se muestran gráficos de perfiles de médula ósea con fijación de ventana para linfocitos B CD19⁺ y teñidos para ckit⁺ y CD43⁺ de un ratón de tipo natural (WT) y de un ratón homocigótico para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 11A** se muestra el porcentaje de linfocitos CD19⁺ en poblaciones de linfocitos pro-B (CD19⁺CD43⁺ckit⁺) y pre-B (CD19⁺CD43⁺ckit⁻) en médula ósea obtenida del fémur de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 11B** se muestra el número absoluto de linfocitos por fémur en probaciones de linfocitos pro-B (CD19⁺CD43⁺ckit⁺) y pre-B (CD19⁺CD43⁺ckit⁻) en médula ósea obtenida de ratones de tipo natural (WT) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO).

En la **FIG. 12** se muestra la expresión relativa de ARNm (eje y) en linfocitos B esplénicos purificados de cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 en un ensayo de RCP cuantitativo utilizando una sonda específica para el segmento génico V_H1-69 humano en ratones homocigóticos para una sustitución de la cadena pesada endógena V_H, D_H, J_H, y una sustitución de la cadena ligera endógena V_k y segmentos génicos J_k con segmentos génicos V_H, D_H, J_H, V_k y J_k humanos (Hk), ratones de tipo natural (WT), ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HET) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena (1hV_H HO). Las señales están normalizadas a la expresión del Ck de ratón.

En la **FIG. 13** se muestra la alineación de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69 humano. Las bases en minúscula indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-69*01 (Id. de sec. n.º: 34); V_H1-69*02 (Id. de sec. n.º: 36); V_H1-69*03 (Id. de sec. n.º: 38); V_H1-69*04 (Id. de sec. n.º: 40); V_H1-69*05 (Id. de sec. n.º: 42); V_H1-69*06 (Id. de sec. n.º: 44); V_H1-69*07 (Id. de sec. n.º: 46); V_H1-69*08 (Id. de sec. n.º: 48); V_H1-69*09 (Id. de sec. n.º: 50); V_H1-69*10 (Id. de sec. n.º: 52); V_H1-69*11 (Id. de sec. n.º: 54); V_H1-69*12 (Id. de sec. n.º: 56); V_H1-69*13 (Id. de sec. n.º: 58).

En la **FIG. 14** se muestra la alineación de proteínas de la secuencia génica variable de la cadena pesada madura para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. V_H1-69*01 (Id. de sec. n.º: 35); V_H1-69*02 (Id. de sec. n.º: 37); V_H1-69*03 (Id. de sec. n.º: 39); V_H1-69*04 (Id. de sec. n.º: 41); V_H1-69*05 (Id. de sec. n.º: 43); V_H1-69*06 (Id. de sec. n.º: 45); V_H1-69*07 (Id. de sec. n.º: 47); V_H1-69*08 (Id. de sec. n.º: 49); V_H1-69*09 (Id. de sec. n.º: 51); V_H1-69*10 (Id. de sec. n.º: 53); V_H1-69*11 (Id. de sec. n.º: 55); V_H1-69*12 (Id. de sec. n.º: 57); V_H1-69*13 (Id. de sec. n.º: 59).

En la **FIG. 15** se muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los trece alelos registrados para el gen V_H1-69

humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-69 está indicado encima de las casillas sombreadas y el porcentaje de similitud está indicado debajo de las casillas sombreadas. Las puntuaciones del porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se obtuvieron mediante el instrumento de alineación ClustalW (v1.83) utilizando el software MacVector (MacVector, Inc., Carolina del Norte).

En la **FIG. 16** se muestra la alineación de nucleótidos del segundo exón para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. Las bases en minúscula indican diferencias de nucleótidos en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. $V_H1-2*01$ (Id. de sec. n.º: 60); $V_H1-2*02$ (Id. de sec. n.º: 62); $V_H1-2*03$ (Id. de sec. n.º: 64); $V_H1-2*04$ (Id. de sec. n.º: 66); $V_H1-2*05$ (Id. de sec. n.º: 68).

En la **FIG. 17** se muestra la alineación de proteínas de la secuencia génica variable de la cadena pesada madura para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. Los aminoácidos en minúscula indican diferencias en la línea germinal entre los alelos. Las regiones determinantes de la complementariedad (RDC) se indican con casillas en torno a la secuencia. Los guiones indican espacios artificiales para la correcta alineación de la secuencia. $V_H1-2*01$ (Id. de sec. n.º: 61); $V_H1-2*02$ (Id. de sec. n.º: 63); $V_H1-2*03$ (Id. de sec. n.º: 65); $V_H1-2*04$ (Id. de sec. n.º: 67); $V_H1-2*05$ (Id. de sec. n.º: 69).

En la **FIG. 18** se muestra una matriz de porcentaje de identidad/porcentaje de similitud para las secuencias de proteínas alineadas del gen variable maduro para cada uno de los cinco alelos registrados para el gen V_H1-2 humano. El porcentaje de identidad entre los alelos V_H1-2 está indicado encima de las casillas sombreadas y el porcentaje de similitud está indicado debajo de las casillas sombreadas. Las puntuaciones del porcentaje de identidad y el porcentaje de similitud se obtuvieron mediante el instrumento de alineación ClustalW (v1.83) utilizando el software MacVector (MacVector, Inc., Carolina del Norte).

La **FIG. 19** muestra el título de anticuerpo de ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena ligera κ humana y pesada humana ($H\kappa$; $n=4$) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_HHO$; $n=10$) inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

La **FIG. 20** muestra el título de anticuerpo de ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena ligera κ humana y pesada humana ($H\kappa$; $n=5$) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena ($1hV_HHO$; $n=5$) inmunizados con dos vacunas distintas de gripe.

La **FIG. 21** muestra el porcentaje (eje y) de cadenas pesadas imprimadas de IgM que tengan una longitud de aminoácido especificada para la región CDR3 de V_H (eje x) de los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena y homocigóticos para una sustitución de loci variables de cadena ligera κ endógena por loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

La **FIG. 22** muestra el porcentaje (eje y) de cadenas pesadas imprimadas de IgG que tengan una longitud de aminoácido especificada para la región CDR3 de V_H (eje x) de los ratones homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano único, veintisiete segmentos génicos D_H humanos y seis J_H humanos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena y homocigóticos para una sustitución de loci variables de cadena ligera κ endógena por loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humana (Antígeno A).

Descripción detallada

La invención no se limita a procedimientos particulares, y las condiciones experimentales descritas, tanto los procedimientos como las condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir solo casos particulares, y no pretende ser limitante, dado que el ámbito de la presente invención se define en las reivindicaciones.

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos y expresiones utilizados en la presente memoria incluyen los significados que los términos y expresiones han adquirido en la técnica, a no ser que lo contrario se indique o se evidencie claramente a partir del contexto en el que se usa el término o expresión. Aunque se puede utilizar cualquier procedimiento o material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o en la prueba de la presente invención, ahora se describen materiales y procedimientos particulares.

La frase “sustancial” o “sustancialmente” cuando se utiliza para referirse a una cantidad de segmentos génicos

(*p. ej.*, “sustancialmente todos” los segmentos génicos V) incluye tanto los segmentos génicos funcionales como los no funcionales e incluye, en varios casos, *p. ej.*, 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más o 99 % o más de los segmentos génicos; en varios casos, “sustancialmente todos” los segmentos génicos incluyen, *p. ej.*, al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de los segmentos génicos funcionales (es decir, no pseudogenes).

El término “sustitución” incluye en el que se encuentra situada una secuencia de ADN en un genoma de una célula de forma que sustituya una secuencia dentro del genoma con una secuencia heteróloga (*p. ej.*, una secuencia humana en un ratón), en el locus de la secuencia genómica. La secuencia de ADN así colocada puede incluir una o más secuencias regulatorias que forman parte del ADN de origen utilizado para obtener la secuencia así colocada (*p. ej.*, promotores, potenciadores, regiones no traducidas 5' o 3', secuencias de señal de recombinación apropiada, *etc.*). Por ejemplo, en varios casos, la sustitución es una sustitución de una secuencia endógena para una secuencia heteróloga que da lugar a la creación de un producto genético de la secuencia del ADN así colocada (que comprende la secuencia heterológica), pero sin expresión de la secuencia endógena; la sustitución es la de una secuencia genómica endógena por una secuencia de ADN que codifica una proteína que tiene una función similar a la de una proteína codificada por la secuencia genómica endógena (*p. ej.*, la secuencia genómica endógena codifica un dominio o un gen de inmunoglobulina, y el fragmento de ADN codifica uno o más dominios o genes de inmunoglobulina humana). En varios casos, se sustituye un fragmento o un gen endógeno del mismo por un fragmento o gen humano correspondiente del mismo. Un fragmento o un gen humano correspondiente del mismo es un fragmento o un gen humano que es un ortólogo de, un homólogo de o es sustancialmente idéntico o el mismo en estructura y/o función, que el fragmento o gen endógeno del mismo que se sustituye.

Se realizó una sustitución precisa e *in situ* de seis megabases de las regiones variables de los loci de inmunoglobulina de cadena pesada de ratón (V_H-D_H-J_H) con un locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana restringida, al tiempo que deja las secuencias de ratón complementarias intactas y funcionales dentro de los loci híbridos, incluidos todos los genes de cadena constante del ratón y las regiones de control transcripcional del locus (FIG. 1 y FIG. 2). Específicamente, se introdujeron un V_H humano único, 27 D_H y seis segmentos génicos J_H mediante vectores objetivo BAC quiméricos en células ES de ratón usando la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (ver, *p. ej.*, patente US- 6.586.251 y Valenzuela y col., 2003, High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis, *Nat Biotechnol* 21:652-659).

Animales no humanos con segmentos génicos V_H de inmunoglobulina restringida

Se describen animales no humanos que comprenden loci de inmunoglobulina que comprenden un número restringido de genes V_H y uno o más genes D y uno o más genes J, al igual que los procedimientos para crearlos y utilizarlos. Al inmunizarlos con un antígeno de interés, los animales no humanos generan poblaciones de linfocitos B con regiones variables de anticuerpo derivadas únicamente del gen V_H preseleccionado y restringido o del conjunto de genes V_H (*p. ej.*, un gen V_H preseleccionado y variantes del mismo). En varios casos, se proporcionan animales no humanos que generan poblaciones de linfocitos B que muestran dominios variables de anticuerpos humanos que son dominios variables de cadena pesada humana, junto con dominios variables de cadena ligera humana análogos. En varios casos, los animales no humanos reorganizan segmentos génicos variables de cadena pesada humana y segmentos génicos variables de cadena ligera humana a partir de loci de inmunoglobulina de ratón endógenos modificados que comprende una sustitución o una inserción de las secuencias de región variable no reorganizada no humana con secuencias de región variable no reorganizada humana.

Los primeros trabajos sobre la organización, estructura y función de los genes de inmunoglobulina se llevaron a cabo en parte en ratones con loci endógenos desactivados y se modificaron para tener loci transgénicos (colocados de forma aleatoria) con genes de inmunoglobulina humana parciales, *p. ej.*, un repertorio parcial genético de cadena pesada humana unidos a un gen constante humano, insertados aleatoriamente en el genoma, en presencia o en ausencia de un transgén de cadena ligera humana. Aunque estos ratones eran en cierto modo poco óptimos para crear anticuerpos de gran afinidad útiles, facilitaron ciertos análisis funcionales de los loci de inmunoglobulina. Algunos de estos ratones tienen tan solo dos o tres, o incluso un solo gen variable de cadena pesada.

Se han encontrado ratones que muestran cadenas pesadas de inmunoglobulina totalmente humana derivadas de un gen V_H5-51 humano único y 10 genes D_H humanos y seis genes J_H humanos, con genes constantes μ y γ 1 humanos, en un transgén insertado aleatoriamente (y loci de inmunoglobulina endógenos desactivados) (Xu and Davis, 2000, Diversity in the CDR3 Region of V_H Is Sufficient for Most Antibody Specificities, *Immunity* 13:37-45). Las cadenas pesadas de inmunoglobulina totalmente humana de estos ratones se pueden expresar principalmente con tan solo una de las dos cadenas ligeras λ totalmente de ratón derivadas del locus de cadena ligera λ de ratón endógeno (solo V λ 1-J λ 1 o V λ 2-J λ 2) y no pueden expresar ninguna cadena ligera κ (los ratones son Ig κ ^{-/-}). Estos ratones muestran una disfunción severamente anómala en el desarrollo de linfocitos B y en la expresión del anticuerpo. Los números de los linfocitos B son, según se dice, un 5-10 % de tipo natural, los

niveles IgM un 5-10 % de tipo natural y los niveles IgG1 son solo un 0,1-1 % de tipo natural. El repertorio IgM observado puso de manifiesto una diversidad de unión altamente restringida. Las cadenas pesadas totalmente humanas muestran una longitud de CDR3 largamente idéntica en los antígenos, el mismo uso de J_H (J_{H2}) en los antígenos y un residuo Q de unión inicial, reflejando así una cierta falta de diversidad CDR3. Casi todas las cadenas ligeras λ completamente de ratón tienen una sustitución W96L en Jλ1 como residuo de unión inicial. Se ha indicado que los ratones no son capaces de generar ningún tipo de anticuerpo contra polisacáridos bacterianos. Dado que los dominios variables humanos se acoplan con las cadenas ligeras del ratón, la utilidad de las regiones variables humanas está muy limitada.

Se ha informado de otros ratones que solo tienen un gen V_H3-23 humano único, genes D_H y J_H humanos y genes de cadena ligera de ratón, pero muestran una diversidad limitada (y, por tanto, una utilidad limitada) debido en parte a un posible acoplamiento erróneo entre dominios V_H humano y V_L de ratón (ver, *p. ej.*, Mageed y col., 2001, Rearrangement of the human heavy chain variable region gene V3-23 in transgenic mice generates antibodies reactive with a range of antigens on the basis of V_HCDR3 and residues intrinsic to the heavy chain variable region, *Clin. Exp. Immunol.* 123:1-5). Del mismo modo, los ratones que llevan dos genes V_H (3-23 y 6-1) junto con genes D_H y J_H humanos en un transgén que contiene el gen constante μ humano (Bruggemann y col., 1991, Human antibody production in transgenic mice: expression from 100 kb of the human IgH locus, *Eur. J. Immunol.* 21:1323-1326) y los muestran en cadenas IgM humanas con cadenas ligeras de ratón pueden mostrar un repertorio limitado debido a un acoplamiento erróneo (Mackworth-Young y col., 2003, The role of antigen in the selection of the human V3-23 immunoglobulin heavy chain variable region gene, *Clin. Exp. Immunol.* 134:420-425).

También se ha informado de otros ratones transgénicos que muestran cadenas pesadas humanas totalmente restringidas de V_H de un transgén humano insertado aleatoriamente en el genoma, con un repertorio λ humano limitado expresado a partir de un transgén insertado aleatoriamente completamente humano (ver, *p. ej.*, Taylor y col., 1992, A transgenic mouse that expresses a diversity of human sequence heavy and light chain immunoglobulins, *Nucleic Acids Res.* 20(23):6287-6295; Wagner y col., 1994, Antibodies generated from human immunoglobulin miniloci in transgenic mice, *Nucleic Acids Res.* 22(8):1389-1393). Sin embargo, se sabe que los ratones transgénicos que expresan anticuerpos totalmente humanos a partir de transgenes integrados aleatoriamente en el genoma del ratón, y que comprenden loci endógenos dañados, presentan diferencias sustanciales en la respuesta inmunitaria en comparación con los ratones de tipo natural lo que afecta a la diversidad de los dominios variables de anticuerpo que se pueden obtener de dichos ratones.

Los animales no humanos útiles que generan una población variada de linfocitos B que expresan dominios variables de anticuerpos humanos a partir de un repertorio genético V_H restringido y uno o más genes D y uno o más genes J serán capaces de generar, preferiblemente en algunos casos, repertorios genéticos de región variable reorganizada que serán suficientemente diversos. En varios casos, la diversidad incluye diversidad de unión, hipermutación somática y diversidad polimórfica en la secuencia génica V_H (para casos donde los genes V_H están presentes en formas polimórficas). La diversidad de combinatoria se produce en el emparejamiento de los genes V_H con uno de la pluralidad de dominios variables de cadena ligera humana análoga (que, en varios casos, comprende diversidad de unión y/o hipermutaciones somáticas).

Los animales no humanos que comprenden un repertorio genético V_H humano restringido y un repertorio genético V_L humano completo o sustancialmente completo generarán, en varios casos, poblaciones de linfocitos B que reflejan las distintas fuentes de diversidad, tales como diversidad de unión (*p. ej.*, VDJ, unión VJ, adiciones P, adiciones N), diversidad combinatoria (*p. ej.*, cadena ligera humana, cadena pesada humana restringida de V_H análoga) e hipermutaciones somáticas. En casos que comprenden una restricción del repertorio V_H para un gen V_H humano, el gen V_H humano se puede presentar en dos o más variantes. En varios casos, la presencia de dos o más formas polimórficas de un gen V_H enriquecerá la diversidad de los dominios variables de la población de linfocitos B.

Las variaciones en las secuencias de la línea germinal de los segmentos génicos (*p. ej.*, genes V) contribuyen a la diversidad de la respuesta del anticuerpo en humanos. La contribución relativa a la diversidad debido a las diferencias de secuencia génica V varía entre los genes V. El grado de polimorfismo varía entre las familias genéticas, y se refleja en la pluralidad de haplotipos (tramos de secuencia con polimorfismos coheredados) capaces de generar una mayor diversidad tal y como se observa en las diferencias de haplotipo V_H entre parientes y no parientes en la población humana (ver, *por ejemplo*, Souroujon y col., 1989, Polymorphisms in Human H Chain V Region Genes from the V_HIII Gene Family, *J. Immunol.* 143(2):706-711). Algunos sugieren, en base a los datos de, principalmente, las familias genéticas V_H humanas polimórficas, que la diversidad del haplotipo en la línea germinal es el principal contribuyente a la heterogeneidad del gen V_H en la población humana, que se refleja en la gran diversidad de genes V_H de distinta línea germinal en la población humana (ver, Sasso y col., 1990, Prevalence and Polymorphism of Human V_H3 Genes, *J. Immunol.* 145(8):2751-2757).

Aunque la población humana muestra una gran diversidad de haplotipos con respecto al repertorio genético V_H debido al extendido polimorfismo, ciertos polimorfismos se muestran en alelos prevalentes (*es decir*,

conservados) observados en la población humana (Sasso y col., 1990). El polimorfismo V_H se puede describir en dos formas principales. La primera es la variación que surge de la variación de los alelos asociada a diferencias en la secuencia del nucleótido entre alelos del mismo segmento génico. La segunda surge de las numerosas duplicaciones, inserciones y/o eliminaciones que se han producido en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina. Esto ha provocado una situación única en la que los genes V_H derivados de la duplicación de genes idénticos difieran de sus respectivos alelos en una o más sustituciones de nucleótidos. Esto también influye directamente en el número de copia de los genes V_H en el locus de cadena pesada.

Los alelos polimórficos de los segmentos génicos variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana (genes V_H) han sido en gran medida el resultado de la inserción/eliminación de segmentos génicos y de diferencias de nucleótido único en las regiones de codificación, teniendo ambos el potencial de producir consecuencias funcionales en la molécula de inmunoglobulina. La Tabla 1 muestra los genes V_H funcionales enumerados según la familia genética V_H humana y el número de alelo identificado para cada gen V_H en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina humana. Existen ciertos hallazgos que sugieren que los genes V_H polimórficos están implicados en la susceptibilidad de ciertas enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide, aunque en otros casos la relación entre V_H y la enfermedad es menos clara. Esta ambigüedad se le ha atribuido al número de copia y a la presencia de diversos alelos en distintas poblaciones humanas. De hecho, varios genes V_H humanos muestran variación en el número de copia (*p. ej.*, V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} y V_{H3-23}). En varios casos, los ratones humanizados se describen en la presente memoria con repertorios V_H restringidos que comprenden múltiples variantes polimórficas de un miembro de la familia V_H individual (*p. ej.*, dos o más variantes polimórficas de V_{H1-2} , V_{H1-69} , V_{H2-26} , V_{H2-70} o V_{H3-23} , que sustituyen todos o sustancialmente todos los segmentos V_H de ratón funcionales en un locus de ratón endógeno). En un caso específico, las dos o más variantes polimórficas de los ratones descritos en la presente memoria son en número hasta e incluyen el número indicado para el miembro de la familia V_H correspondiente en la Tabla 1 (*p. ej.*, para V_{H1-69} , 13 variantes; para V_{H1-2} , cinco variantes; *etc.*).

Las variantes habitualmente observadas de genes V_H humanos particulares son conocidas en la técnica. Por ejemplo, uno de los polimorfismos más complejos en el locus V_H pertenece al gen V_{H1-69} . El gen V_{H1-69} humano presenta 13 alelos (Sasso y col., 1993, A fetally expressed immunoglobulin V_{H1} gene belongs to a complex set of alleles, *Journal of Clinical Investigation* 91:2358-2367; Sasso y col., 1996, Expression of the immunoglobulin V_H gene 51p1 is proportional to its germline gene copy number, *Journal of Clinical Investigation* 97(9):2074-2080) y existe en al menos tres haplotipos que conllevan duplicidad del gen V_{H1-69} , lo que da lugar a múltiples copias del gen V_H en un locus determinado. Estos alelos polimórficos incluyen diferencias en las regiones de determinación de la complementariedad (CDR), que pueden influir drásticamente en la especificidad del antígeno. La Tabla 2 muestra los alelos registrados para V_{H1-69} humano y los Id. de sec. n.º para el ADN y las secuencias de proteína de las regiones variables de cadena pesada madura. La Tabla 3 muestra los alelos registrados para los genes V_{H1-2} humano y los Id. de sec. n.º para el ADN y las secuencias de proteína de las regiones variables de cadena pesada madura.

El ADN genómico representativo y las secuencias de proteína de longitud completa de un gen V_{H1-69} se muestran en el Id. de sec. n.º: 1 y Id. de sec. n.º: 2, respectivamente. La FIG. 13 y la FIG. 14 muestran, respectivamente, el ADN y las alineaciones de proteína de los trece alelos V_{H1-69} indicados. El ADN representativo y las secuencias de proteína de un gen V_{H1-2} se muestran en el Id. de sec. n.º: 60 y Id. de sec. n.º: 61, respectivamente. La FIG. 16 y la FIG. 17 muestran, respectivamente, el ADN y las alineaciones de proteína de los cinco alelos V_{H1-2} registrados. La FIG. 15 y la FIG. 18 muestran, respectivamente, un porcentaje de la matriz de identidad/similitud para las secuencias de proteína alineadas correspondientes a los trece alelos V_{H1-69} humanos registrados y a los cinco alelos V_{H1-2} humanos registrados. En varios casos, el locus modificado comprende un gen V_H seleccionado de la Tabla 1, presente en dos o más números de copia, en el que el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1. En un caso, el locus modificado de la invención comprende un gen V_{H1-69} seleccionado de la Tabla 2, presente en dos o más números de copia, en el que el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1. En un caso, el locus modificado de la invención comprende un gen V_{H1-2} seleccionado de la Tabla 3, presente en dos o más números de copia, en el que el número de copia incluye hasta e incluye el número de alelos mostrados en la Tabla 1.

Aunque se han tratado ampliamente los casos de uso de un repertorio V_H humano restringido en un ratón, también se proporcionan otros animales no humanos que expresan un repertorio V_H humano restringido. Dichos animales no humanos incluyen cualquiera que se pueda modificar genéticamente para expresar un repertorio V_H humano restringido según se describe en la presente memoria, incluidos, *p. ej.*, ratón, rata, conejo, cerdo, bovino (*p. ej.*, vaca, toro, búfalo), ciervo, oveja, cabra, pollo, gato, perro, hurón, primate (*p. ej.*, tití, mono rhesus), *etc.* Por ejemplo, para aquellos animales no humanos para los que las células ES modificables genéticamente adecuadas no se encuentran disponibles, se emplean otros procedimientos para crear un animal no humano que comprenda la modificación genética. Dichos procedimientos incluyen, por ejemplo, modificar el genoma de una célula no ES (*p. ej.*, un fibroblasto o una célula pluripotente inducida) y emplear la transferencia nuclear para transferir el genoma modificado a una célula adecuada, *p. ej.*, un oocito, y gestar la célula modificada (*p. ej.*, el

oocito modificado) en un animal no humano en las condiciones adecuadas para formar un embrión. Los procedimientos para modificar un genoma de animal no humano (*p. ej.*, un genoma de cerdo, de vaca, de roedor, de pollo, *etc.*) incluyen, *p. ej.*, el uso de nucleasas con dedos de zinc (ZFN) o activadores de transcripción similares a nucleasa efectora (TALEN) para modificar un genoma para que incluya un repertorio V_H humano restringido. Así, en un caso se describe un procedimiento para editar un genoma de animal no humano para que incluya un repertorio V_H humano restringido, que comprende un paso para editar el genoma empleando ZFN o TALEN que incluyan no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos (o variantes polimórficas de los mismos), donde ese no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos están operativamente unidos a una secuencia génica constante de inmunoglobulina. En un caso, la secuencia génica constante se selecciona de una secuencia constante de cadena pesada humana y una secuencia constante de cadena pesada no humana. En un caso, la secuencia constante es no humana y no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos están operativamente unidos a una secuencia génica constante no humana en un locus de inmunoglobulina no humana endógeno.

En un caso, el animal no humano es un pequeño mamífero, *p. ej.*, de la superfamilia Dipodoidea o Muroidea. En un caso, el animal genéticamente modificado es un roedor. En un caso, el roedor se selecciona de un ratón, una rata, y un hámster. En un caso, el roedor se selecciona de la superfamilia Muroidea. En un caso, el animal modificado genéticamente procede de una familia seleccionada de Calomyscidae (*p. ej.*, hámsteres similares a ratones), Cricetidae (*p. ej.*, hámster, ratas y ratones del Nuevo Mundo, topillos), Muridae (ratones y ratas auténticos, jerbos, ratones espinosos, ratas de crin), Nesomyidae (ratones trepadores, ratones de abazón de las rocas, ratas coliblancas, ratas y ratones de Madagascar), Platacanthomyidae (*p. ej.*, lirón espinoso de Malabar), y Spalacidae (*p. ej.*, ratas topo, ratas de bambú, y zocos). En un caso específico, el roedor genéticamente modificado se selecciona de un ratón o rata auténtico (familia Muridae), un jerbo, un ratón espinoso, y una rata de crin. En un caso, el ratón genéticamente modificado es un miembro de la familia Muridae.

En un caso, el animal no humano es un roedor que es un ratón de una cepa C57BL. En un caso, la cepa C57BL se selecciona de C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6N, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr y C57BL/Ola. En otro caso, el ratón es una cepa 129. En otro caso, la cepa 129 se selecciona del grupo que es 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1 (*p. ej.*, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129S6 (129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 (ver, *p. ej.*, Festing y col. (1999) Revised nomenclature for strain 129 mice, Mammalian Genome 10:836, ver también, Auerbach y col. (2000) Establishment and Chimera Analysis of 129/SvEv- and C57BL/6-Derived Mouse Embryonic Stem Cell Lines). En otro caso, el ratón modificado genéticamente es una mezcla de una cepa 129 anteriormente mencionada y una cepa C57BL (*p. ej.*, una cepa C57BL/6) anteriormente mencionada. En otro caso, el ratón es una mezcla de cepas 129 anteriormente mencionadas, o una mezcla de cepas C57BL/6 anteriormente mencionadas. En otro caso, la cepa 129 de la mezcla es una cepa 129S6 (129/SvEvTac). En otro caso, el ratón es una mezcla de una cepa 129/SvEv- y una cepa derivada de la C57BL/6. En otro caso específico, el ratón es una mezcla de una cepa 129/SvEv- y una cepa derivada de la C57BL/6 como se describe en Auerbach y col. 2000 *BioTechniques* 29:1024-1032. En otro caso, el ratón es una cepa BALB, *p. ej.*, una cepa BALB/c. En otro caso, el ratón es una mezcla de una cepa BALB (*p. ej.*, BALB/c) y otra cepa anteriormente mencionada.

En un caso, el animal no humano es una rata. En un caso, la rata se selecciona de una rata Wistar, una cepa LEA, una cepa Sprague Dawley, una cepa Fischer, F344, F6, y Dark Agouti. En un caso, la cepa de la rata es una mezcla de dos o más de las cepas seleccionadas del grupo que consiste en Wistar, LEA, Sprague Dawley, Fischer, F344, F6 y Dark Agouti.

Tabla 1

Familia V _H	Gen V _H	Alelos	Familia V _H	Gen V _H	Alelos
V _H 1	1-2	5	V _H 4	4-4	7
	1-3	2		4-28	6
	1-8	2		4-30-1	1
	1-18	3		4-30-2	5
	1-24	1		4-30-4	6
	1-45	3		4-31	10
	1-46	3		4-34	13
	1-58	2		4-39	7
	1-69	13		4-59	10
				4-61	8
V _H 2	2-5	10	V _H 5	5-51	5
	2-26	1			
	2-70	13			

			V _H 6	6-1	2
		3-7	3		
		3-9	2	V _H 7	7-4-1
5		3-11	4		7-81
		3-13	4		1
		3-15	8		
		3-16	2		
10		3-20	1		
		3-21	4		
		3-23	5		
		3-30	19		
		3-30-3	2		
15	V _H 3	3-30-5	1		
		3-33	6		
		3-35	1		
		3-38	2		
20		3-43	2		
		3-48	4		
		3-49	5		
		3-53	4		
25		3-64	5		
		3-66	4		
		3-72	2		
		3-73	2		
30		3-74	3		

Tabla 2

	Alelo IgHV1-69	Número de ingreso	Id. de sec. n.º: (ADN/Proteína)
35	IgHV1-69*01	L22582	34/35
	IgHV1-69*02	Z27506	36/37
	IgHV1-69*03	X92340	38/39
40	IgHV1-69*04	M83132	40/41
	IgHV1-69*05	X67905	42/43
	IgHV1-69*06	L22583	44/45
	IgHV1-69*07	Z29978	46/47
	IgHV1-69*08	Z14309	48/49
45	IgHV1-69*09	Z14307	50/51
	IgHV1-69*10	Z14300	52/53
	IgHV1-69*11	Z14296	54/55
	IgHV1-69*12	Z14301	56/57
50	IgHV1-69*13	Z14214	58/59

Tabla 3

	Alelo IgHV1-2	Número de ingreso	Id. de sec. n.º: (ADN/Proteína)
55	IgHV1-2*01	X07448	60/61
	IgHV1-2*02	X62106	62/63
	IgHV1-2*03	X92208	64/65
60	IgHV1-2*04	Z12310	66/67
	IgHV1-2*05	HM855674	68/69

Uso del gen V_H dependiente del antígeno

65 El uso preferente dependiente del antígeno de los genes V_H se puede aprovechar para el desarrollo de

terapéuticas humanas enfocadas a antígenos clínicamente significativos. La posibilidad de generar un repertorio de dominios variables de anticuerpos usando un gen V_H particular puede proporcionar una ventaja significativa en la búsqueda de dominios variables de anticuerpos de gran afinidad para utilizarlos en terapéuticas humanas. Los estudios sobre el uso del gen V_H humano y del inocente ratón en dominios variables de anticuerpos revelan que la mayoría de los dominios variables de cadena pesada no derivan de cualquier gen V_H usado de forma dominante o único concreto. Por otra parte, los estudios sobre la respuesta de los anticuerpos a ciertos antígenos ponen de manifiesto que en algunos casos una respuesta de anticuerpo particular muestra un uso sesgado de un gen V_H particular en el repertorio de linfocito B después de la inmunización.

Aunque el repertorio V_H humano es bastante diverso, se estima que la frecuencia esperada de uso de cualquier gen V_H dado, asumiendo una selección aleatoria de genes V_H , es aproximadamente 2 % (Brezinschek y col., 1995, Analysis of the Heavy Chain Repertoire of Human Peripheral B Cells Using Single-Cell Polymerase Chain Reaction, *J. Immunol.* 155:190-202). Pero el uso de V_H en linfocitos B periféricos en humanos está sesgado. En un estudio, la abundancia genética V funcional seguía el patrón $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H2} > V_{H5} > V_{H6}$ (Davidkova y col., 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human Lymphocyte Repertoires, *Scand. J. Immunol.* 45:62-73). Uno de los primeros estudios estimó que la frecuencia de uso de la familia V_{H3} era de aproximadamente 0,65, mientras que la frecuencia de uso de la familia V_{H1} era aproximadamente 0,15; estas y otras observaciones sugieren que la complejidad de la línea germinal del repertorio V_H humano no se refleja de forma precisa en los linfocitos B periféricos en humanos que tienen un repertorio V_H de línea germinal normal, una situación que es similar a la observada en el ratón, es decir, la expresión del gen V_H es no estocástica (Zouali and These, 1991, Probing V_H Gene-Family Utilization in Human Peripheral B Cells by *In Situ* Hybridization, *J. Immunol.* 146(8):2855-2864). Según un informe, el uso del gen V_H en humanos, de mayor a menor, es $V_{H3} > V_{H4} > V_{H1} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H6}$; las reorganizaciones en los linfocitos B periféricos revelan que el uso de la familia V_{H3} es superior al esperado en base al número relativo de genes V_{H3} de la línea germinal (Brezinschek y col., 1995). Según otro informe el uso de V_H en humanos sigue el patrón $V_{H3} > V_{H5} > V_{H2} > V_{H1} > V_{H4} > V_{H6}$, en base al análisis de linfocitos B inmunocompetentes pequeños periféricos activados por mitogen de hierba carmín (Davidkova y col., 1997, Selective Usage of V_H Genes in Adult Human B Lymphocyte Repertoires, *Scand. J. Immunol.* 45:62-73). Un informe afirma que entre los miembros de la familia V_{H3} usados con más frecuencia están 3-23, 3-30 y 3-54 (Brezinschek et al., 1995). En la familia V_{H4} , se determinó que los miembros 4-59 y 4-4b eran relativamente más frecuentes (*Id.*), al igual que 4-39 y 4-34 (Brezinschek y col., 1997, Analysis of the Human V_H Gene Repertoire, *J. Clin. Invest.* 99(10):2488-2501). Otros postulan que el repertorio de cadena pesada activada se inclina a favor de la expresión V_{H5} mayor y la expresión V_{H3} menor (Van Dijk-Hard and Lundkvist, 2002, Long-term kinetics of adult human antibody repertoires, *Immunology* 107:136-144). Otros estudios afirman que el gen V_H usado con más frecuencia en el repertorio de humanos adultos es V_{H4} -59, seguido de V_{H3} -23 y V_{H3} -48 (Amaout et al., 2001, High-Resolution Description of Antibody Heavy-Chain Repertoires in Humans, *PLoS ONE* 6(8):108). Aunque los estudios de uso se basan en números de muestra relativamente bajos y por tanto muestran una gran varianza, tomados en conjunto, los estudios sugieren que la expresión genética V no es puramente estocástica. De hecho, los estudios con antígenos particulares han establecido que, en ciertos casos, la base es sólida a favor de ciertos usos y en contra de otros.

Con el paso del tiempo, resultó evidente que el repertorio observado de dominios variables humanos de cadena pesada en respuesta a determinados antígenos es muy restringido. Algunos antígenos están relacionados casi exclusivamente con anticuerpos neutralizantes que solo tienen determinados genes V_H , en el sentido de que los anticuerpos neutralizantes efectivos se derivan esencialmente de un único gen V_H . Así ocurre con algunos patógenos humanos clínicamente importantes.

Se han observado cadenas pesadas derivadas de V_{H1} -69 en diversos repertorios de anticuerpos de antígenos específicos que tienen importancia terapéutica. Por ejemplo, con frecuencia se ha observado el gen V_{H1} -69 en transcripciones de cadena pesada de un repertorio IgE de linfocitos de sangre periférica en niños pequeños con enfermedades atópicas (Bando et al., 2004, Characterization of $V_{H\epsilon}$ gene expressed in PBL from children with atopic diseases: detection of homologous V_{H1} -69 derived transcripts from three unrelated patients, *Immunology Letters* 94:99-106). También aparecen cadenas pesadas derivadas de V_{H1} -69 con un alto grado de hipermutación somática en los linfomas de células B (Perez et al., 2009, Primary cutaneous B-cell lymphoma is associated with somatically hypermutated immunoglobulin variable genes and frequent use of V_{H1} -69 and V_{H4} -59 segments, *British Journal of Dermatology* 162:611-618), mientras que se han observado algunas cadenas pesadas derivadas de V_{H1} -69 con secuencias esencialmente de línea germinal (es decir, con ninguna o casi ninguna hipermutación somática) entre los autoanticuerpos de pacientes con trastornos de la sangre (Pos et al., 2008, V_{H1} -69 germline encoded antibodies directed towards ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7:421-428).

Además, se ha determinado que anticuerpos neutralizantes contra antígenos virales como el VIH, la gripe y la hepatitis C (VHC) utilizan secuencias derivadas de V_{H1} -69 de línea germinal o mutadas somáticamente (Miklos et al., 2000, Salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin V_H genes show frequent use of $V1$ -69 with distinctive CDR3 features, *Blood* 95(12):3878-3884; Kunert et al., 2004, Characterization of molecular features, antigen-binding, and *in vitro* properties of IgG and IgM variants of 4E10,

an anti-HIV type I neutralizing monoclonal antibody, *Aids Research and Human Retroviruses* 20(7):755-762; Chan *et al.*, 2001, V_H1-69 gene is preferentially used by hepatitis C virus-associated B cell lymphomas and by normal B cells responding to the E2 viral antigen, *Blood* 97(4):1023-1026; Carbonari *et al.*, 2005, Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of V_H1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: A model of infection-driven lymphomagenesis, *Journal of Immunology* 174:6532-6539; Wang and Palese, 2009, Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins?, *Nature Structural & Molecular Biology* 16(3):233-234; Sui *et al.*, 2009, Structural and functional bases for broad-spectrum neutralization of avian and human influenza A viruses, *Nature Structural & Molecular Biology* 16(3):265-273; Marasca *et al.*, 2001, Immunoglobulin Gene Mutations and Frequent Use of V_H1-69 and V_H4-34 Segments in Hepatitis C Virus-Positive and Hepatitis C Virus-Negative Nodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma, *Am. J. Pathol.* 159(1):253-261).

También se observa sesgo de uso del V_H en la respuesta inmunitaria humoral a la *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib PS) en humanos. Algunos estudios apuntan que la familia V_HIII (la subfamilia V_HIIIb en particular, V_H9.1) caracteriza de forma exclusiva la respuesta humoral humana a la Hib PS, con genes D y J diversos (Adderson *et al.*, 1991, Restricted Ig H Chain V Gene Usage in the Human Antibody Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, *J. Immunol.* 147(5):1667-1674; Adderson *et al.*, 1993, Restricted Immunoglobulin V_H Usage and VDJ Combinations in the Human Response to *Haemophilus influenzae* Type b Capsular Polysaccharide, *J. Clin. Invest.* 91:2734-2743). Human J_H genes also display biased usage; J_H4 and J_H6 are observed at about 38-41 % in peripheral B cells in humans (Brezinschek *et al.*, 1995).

Se dice que el uso de V_H en humanos infectados por VIH-1 está sesgado contra el uso de V_H3 y a favor de las familias genéticas V_H1 y V_H4 (Wisniewski *et al.*, 1996, Human Antibody Variable Region Gene Usage in HIV-1 Infection, *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 11(1):31-38). Sin embargo, el análisis de ADNc de la médula ósea de pacientes afectados revela un uso significativo de V_H3 no expresado en el repertorio de linfocitos B funcionales donde los Fabs que reflejan el uso de V_H3 presentan una neutralización *in vitro* efectiva del VIH-1 (*Id.*). Cabe proponer que la respuesta inmunitaria humoral a la infección por VIH-1 puede verse atenuada por la restricción V_H; por tanto, los animales no humanos modificados descritos en la presente memoria (no infectables por VIH-1) podrían ser útiles para generar dominios de anticuerpos neutralizantes derivados de genes V_H concretos presentes en los animales modificados genéticamente descritos en la presente memoria, pero derivados de genes V_H diferentes de los observados en el repertorio restringido de los humanos afectados.

En consecuencia, la capacidad de generar dominios variables de anticuerpos humanos de alta afinidad en ratones de V_H restringido, *p. ej.* (restringido, *p. ej.* a un miembro de la familia V_H3 y polimorfos del mismo) inmunizados con VIH-1 podrían constituir un buen recurso para diseñar terapéuticas eficaces de neutralización del VIH-1 en humanos mediante una minería exhaustiva del repertorio restringido (*p. ej.* restringido a un miembro de la familia V_H3 o variantes del mismo) de dicho ratón inmunizado de este modo.

La restricción de la respuesta de los anticuerpos humanos a determinados patógenos podría reducir la probabilidad de obtener regiones variables de anticuerpos de humanos afectados que puedan servir como trampolín para diseñar anticuerpos neutralizantes de alta afinidad contra el patógeno. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria humana a la infección por VIH-1 está clónicamente restringida durante toda la infección por VIH-1 y en la progresión a SIDA (Muller *et al.*, 1993, B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally restricted antibody response in HIV-1 infection, *Scand. J. Immunol.* 38:327-334; Wisniewski *et al.*, 1996). Además, los genes V_H no están en general presentes en ninguna forma polimórfica en ningún individuo concreto; algunos individuos de algunas poblaciones poseen una variante, mientras que algunos individuos de otras poblaciones poseen una variante diferente. Por tanto, la disponibilidad de un sistema biológico restringido a un gen V_H único y sus variantes en varias realizaciones permite disponer de una fuente de diversidad no explotada hasta ahora para generar regiones variables de anticuerpos (*p. ej.*, dominios pesados y ligeros humanos análogos) basadas en un gen V_H restringido. De este modo, en un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente que comprende una pluralidad de variantes polimórficas de no más de uno o no más de dos miembros de la familia del segmento génico V_H humano. En un caso, los no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H están operativamente unidos a uno o más segmentos génicos D_H humanos, uno o más segmentos génicos J_H humanos y un segmento génico de región constante humano o no humano. En un caso, la región constante está en un locus génico endógeno constante de inmunoglobulina no humana. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico derivada de una secuencia de V_L humano, *p. ej.* un segmento génico V_L humano reorganizado o no reorganizado o una secuencia V_L/J_L humana reorganizada. En un caso, la secuencia de ácido nucleico derivada de la secuencia V_L humana está en un locus génico V_L no humano endógeno. En un caso, la secuencia de ácido nucleico derivada de la secuencia de V_L humana está en un transgén. En un caso específico, el animal no humano es incapaz de expresar un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprenda a su vez un segmento génico V_L o J_L endógeno y comprenda no más de uno o no más de dos genes de cadena ligera que codifiquen dominios de V_L humanos reorganizados (es decir, de no más de una o no más de dos secuencias V_L/J_L humanas reorganizadas).

Los ratones modificados genéticamente que expresan regiones variables de cadena pesada humana con un uso

del segmento génico V_H restringido son útiles para generar un repertorio relativamente grande de regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana de alta afinidad juncionalmente diversas, combinatoriamente diversas y somáticamente mutadas de un repertorio por lo demás restringido. Un repertorio restringido, en un caso, se refiere a una limitación predeterminada del número y/o identidad de genes de línea germinal que hace que el ratón no pueda formar un gen de cadena pesada reorganizada que se derive de un gen V que no sea un gen V preseleccionado. En los casos que emplean un gen V preseleccionado, pero no un gen D y/o J preseleccionado, el repertorio está restringido con respecto a la identidad del gen V pero no del gen D y/o J (*p. ej.*, el repertorio consiste esencialmente en no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H (y/o polimorfos del mismo); y una pluralidad de segmentos génicos D y una pluralidad de segmentos génicos J). La identidad del gen V preseleccionado (y de cualquier gen D y/o J preseleccionado) no se limita a un gen V concreto.

Diseñando un ratón para que reorganice un gen V_H único (presente como un segmento único o un conjunto de variantes) con una variedad de segmentos génicos D y/o J humanos (*p. ej.* segmentos D_H y J_H) se obtiene una máquina de permutación de diversidad juncional/diversidad combinatorial/hipermutación somática *in vivo* que puede utilizarse para iterar mutaciones que generan secuencias de región variable de cadena pesada reorganizadas (*p. ej.* V/D/J o V/J, según el caso). En un ratón de este tipo, el proceso de selección clónica opera para seleccionar regiones variables adecuadas que se enlacen a un antígeno de interés y basadas en un gen V_H único preseleccionado (o variantes del mismo). Dado que los componentes de selección clónica del ratón están dedicados a la selección basada en el segmento génico V_H único preseleccionado, se erradica en gran medida el ruido de fondo (*p. ej.* una gran variedad de dominios de V_H que no se enlazan a antígenos derivados de muchos segmentos génicos de línea germinal). Con una selección juiciosa del segmento génico V_H , se puede analizar un número relativamente mayor de anticuerpos de antígenos específicos seleccionados clónicamente en menos tiempo que con un ratón con una gran diversidad de segmentos V.

Al preseleccionar un repertorio limitado y restringir un ratón a un único segmento V, se obtiene un sistema para permutar uniones V/D/J a una velocidad que en varios casos es mayor que la observada en ratones que por lo demás tienen hasta 40 o más segmentos V que recombinar con regiones D y J. Al eliminar otros segmentos V se libera el locus para formar más combinaciones V/D/J para el segmento V preseleccionado que las observadas de otro modo. Gracias al mayor número de transcripciones que se generan con la recombinación del V preseleccionado con uno de una pluralidad de segmentos D y uno de una pluralidad de segmentos J se alimentan esas transcripciones en el sistema de selección clónica en forma de linfocitos pre-B y de este modo se dedica el sistema de selección clónica a ciclar linfocitos B que expresan la región V preseleccionada. De esta manera, el organismo puede analizar más reorganizaciones de la región V única derivada del segmento V preseleccionado que las que hubieran sido posibles en un periodo de tiempo concreto.

En varios casos, se describen ratones que aumentan la diversidad juncional de las recombinaciones V/D/J para la región V preseleccionada, porque todas o sustancialmente todas las recombinaciones del locus variable de cadena pesada de la inmunoglobulina será del segmento V preseleccionado y de los segmentos D y J que se implanten en dichos ratones. Por consiguiente, los ratones constituyen un procedimiento para generar una diversidad de segmentos CDR3 utilizando un repertorio genético V_H base o restringido.

En un caso, se describe un animal no humano, en el que la población de linfocitos B del animal no humano expresa cadenas pesadas de inmunoglobulina que se derivan de no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos. En un caso, cada uno de los no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos se presentan en dos o más formas polimórficas. En un caso, el segmento génico V_H se presenta en tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 formas polimórficas. En un caso, el animal no humano expresa un dominio variable de cadena ligera humana derivado de un segmento génico V_L humano.

En un caso, se describe un procedimiento para generar una población de linfocitos B en un animal no humano, en el que la población de linfocitos B expresa cadenas pesadas humanas derivadas de un segmento génico V_H humano único de línea germinal y dos o más segmentos génicos D humanos y dos o más segmentos génicos J humanos; el procedimiento comprende una fase de inmunización de un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, y permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, en el que la respuesta inmunitaria comprende expresar las cadenas pesadas humanas en la superficie de los linfocitos B de la población de células B. En un caso, el animal no humano es un roedor (*p. ej.* un ratón o rata). En un caso, el segmento génico V_H humano, el segmento génico D_H humano y el segmento génico J_H humano están enlazados operativamente a un gen de región constante no humano. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_L humano. En un caso, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio V_L humano está unida a una secuencia génica de región constante de cadena ligera no humana.

En un caso, se describe un procedimiento para crear un animal no humano que exprese una población de inmunoglobulina caracterizada por que las inmunoglobulinas tienen cadenas pesadas derivadas de una

pluralidad de reorganizaciones de un segmento génico V_H humano único (o miembro de la familia genética V_H humano único) y uno de una pluralidad de segmentos génicos D_H y uno de una pluralidad de segmentos génicos J_H . En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-69} humano. En un caso, el segmento génico V_H humano es un segmento génico V_{H1-2} humano.

En un caso, se describe un procedimiento para generar una población de dominios variables de cadena pesada de inmunoglobulina humana cuyos CDR1 y CDR2 se derivan del mismo segmento génico V_H de línea germinal, y cuyo CDR3 se deriva del segmento génico de línea germinal y dos o más segmentos D humanos y dos o más segmentos J humanos; el procedimiento comprende la inmunización de un animal no humano como se describe en la presente memoria con un antígeno de interés, y permite que el animal no humano desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés, en el que la respuesta inmunitaria comprende expresar los dominios variables de cadena pesada humana en el contexto de un dominio variable de cadena ligera. En un caso, el animal no humano es un roedor (*p. ej.* una rata o un ratón). En un caso, el segmento génico V_H humano, el segmento génico D humano y el segmento génico J humano están enlazados operativamente a un gen de región constante no humano. En un caso, el animal no humano además comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio VL humano. En un caso, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio VL humano está unida a una secuencia génica de región constante de cadena ligera no humana.

En un caso, se describe un animal no humano modificado genéticamente, en el que el animal no humano es incapaz de expresar un dominio V_H no humano, y en el que cada cadena pesada de inmunoglobulina de la población de cadenas pesadas expresadas en el animal comprende un dominio V_H humano que comprende un CDR1 y un CDR2 que son idénticos salvo por una o varias hipermutaciones somáticas, y en el que la población de cadenas pesadas comprende una pluralidad de secuencias CDR3 derivada de una pluralidad de reorganizaciones con una pluralidad de segmentos D y J .

En un caso, se describe un sistema biológico para generar variación en la identidad y longitud del CDR3, que comprende un animal no humano modificado genéticamente como se describe en la presente memoria, en el que el animal no humano comprende no más de uno o no más de dos segmentos génicos V_H humanos, y dos o más segmentos génicos D y uno o más segmentos génicos J , en el que el animal no humano además comprende un locus de cadena ligera de inmunoglobulina humanizado. En varios casos, el animal no humano en respuesta a la inmunización con un antígeno de interés genera una respuesta inmunitaria que comprende la expresión de una población de cadenas pesadas de inmunoglobulina que se caracteriza porque cada cadena pesada tiene unos CDR1 y CDR2 que solo se diferencian por su hipermutación somática, y unos CDR3 que se diferencian por su reorganización e hipermutación somática. En un caso, el sistema biológico es un ratón modificado genéticamente como se describe en la presente memoria. En un caso, el segmento génico V_H humano y el segmento génico V_L humano se encuentran respectivamente en los locus de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera endógenos del ratón. En un caso, uno o más de los segmentos génicos V_H humanos y el segmento génico V_L humanos están en transgenes (es decir, en un locus que no es un locus de inmunoglobulina endógeno).

Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos con el fin de describir a al experto en la técnica cómo elaborar y utilizar procedimientos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Salvo que se indique lo contrario, la temperatura se indica en grados centígrados y la presión es atmosférica o casi atmosférica. En los ejemplos precedentes, cuando se indica el uso de equipos y reactivos de diversos proveedores, todos los procedimientos se han llevado a cabo según las especificaciones del fabricante.

Ejemplo 1 Construcción de loci de cadena pesada restringidos

Se creó un locus de cadena pesada humana diseñado de manera única que contiene un segmento génico V_H humano único situado aguas arriba de todos los segmentos génicos D_H y J_H por medio de una serie de reacciones de recombinación homólogas en células bacterianas (BHR) utilizando ADN cromosómico artificial bacteriano (BAC). Se construyeron varios constructos recombinantes para la creación de un único locus de cadena pesada con V_H utilizando la tecnología de ingeniería genética VELOCIGENE® (véase, *p. ej.* US-6.586.251 y Valenzuela, D.M. *et al.* (2003) High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. *Nature Biotechnology* 21(6): 652-659).

Construcción de un locus de cadena pesada restringido de V_{H1-69} humano. Dicho sucintamente, se realizaron cuatro modificaciones utilizando ADN BAC humano para crear un constructo recombinante con un segmento génico V_{H1-69} con todos los segmentos D_H y J_H humanos (FIG. 1). En la primera modificación, un BAC humano modificado que contenía múltiples segmentos génicos V_H distales (5') humanos, incluido el V_{H1-69} , un casete de selección de higromicina aguas arriba y un brazo de homología de ratón de 5' se recombinó con un segundo casete de espectinomomicina, que también contenía una secuencia de señales de recombinación

modificada (RSS; BHR 1, FIG. 1, arriba a la izquierda). Esta secuencia de señales de recombinación modificada (RSS) introdujo dos mutaciones puntuales (T-A y G-A) en la región RSS 3' del gen V_H1-69 humano que cambiaba el nonúmero RSS a la secuencia de consenso óptima. De este modo, la primera modificación (BHR 1) creó un fragmento genómico que contenía el segmento génico V_H1-69 humano con una RSS 3' modificada, un punto de restricción AsiSI único situado aproximadamente 180 pb aguas abajo de la RSS y un casete de espectinomicina (FIG. 1, centro a la izquierda).

La segunda modificación (BHR 2) incluía el uso de un casete de neomicina (Neo) flanqueado por puntos Frt para eliminar el casete de higromicina y los segmentos génicos V_H humanos de 5' aguas arriba del segmento génico V_H1-69. Esta modificación se recombinó 5' con el segmento génico V_H1-69 humano para dejar intactos aproximadamente 8,2 kb de la región promotora del V_H1-69 humano y del brazo de homología de ratón de 5' (FIG. 1, abajo a la izquierda).

La tercera modificación (BHR 3) incluía otro casete de espectinomicina flanqueado por puntos PI-SceI de 5' y puntos AsiSI de 3' diseñados de manera única recombinados con un fragmento genómico humano que contenía los tres primeros segmentos funcionales génicos V_H humanos y los segmentos génicos D_H y J_H humanos (FIG. 1, centro a la derecha). El fragmento genómico humano se recombinó anteriormente con un casete de neomicina y contenía brazos de homología de 5' y 3' que contenían la secuencia genómica de ratón 5' y 3' del locus de cadena pesada endógeno, incluido el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM. Esta modificación eliminó la secuencia genómica de ratón de 5' y los segmentos génicos V_H humanos, dejando unos 3,3 kb de la región intergénica V_H-D_H aguas arriba del segmento génico D_H1-1 humano, todos los segmentos D_H y J_H humanos, y el fragmento genómico de ratón de 3' que contenía el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM (FIG. 1, abajo a la derecha).

La cuarta modificación se consiguió empleando los puntos PI-SceI y AsiSI únicos (anteriormente descritos) para ligar los dos BAC modificados de BHR 2 y BHR 3 (FIG. 1, abajo en el centro), con lo que se obtuvo el constructo recombinante final. El constructo recombinante final para la creación de un locus de cadena pesada modificado con un segmento génico V_H humano único y todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos en células ES contenía, de 5' a 3', un brazo de homología de 5' que contenía aproximadamente 20 de la secuencia genómica de ratón aguas arriba del locus de cadena pesada endógeno, un punto Frt de 5', un casete de neomicina, un punto Frt de 3', aproximadamente 8,2 kb del promotor de V_H1-69 humano, el segmento génico V_H1-69 humano con una RSS de 3' modificada, 27 segmentos génicos D_H humanos, seis segmentos de J_H humano, y un brazo de homología de 3' con aproximadamente 8 kb de secuencia genómica de ratón aguas abajo de los segmentos génicos J_H de ratón incluido el potenciador intrónico de 3' y el gen IgM (FIG. 1, abajo). El vector objetivo de V_H1-69 humano (Id. de sec. n.º: 3) se linealizó y electroporó en las células ES de ratón heterocigotas para eliminar el locus de cadena pesada endógeno.

Ejemplo de referencia: Construcción de un locus de cadena pesada restringido de V_H1-2 humano.

Siguiendo las etapas antes descritas, se emplean otros segmentos génicos V_H polimórficos en el contexto de regiones constantes de cadena pesada del ratón para construir una serie de ratones que tienen un número restringido de segmentos V de cadena pesada de inmunoglobulina (*p. ej.*, 1, 2, 3, 4 o 5), en el que los segmentos V son variantes polimórficas de un miembro de la familia genética V. Los segmentos polimórficos ejemplares génicos V_H se derivan de segmentos génicos V_H humanos, incluidos, *p. ej.* V_H1-2, V_H2-26, V_H2-70 y V_H3-23. Dichos segmentos génicos V_H humanos se obtienen, *p. ej.* mediante síntesis de novo (*p. ej.*, Blue Heron Biotechnology, Bothell, WA) utilizando secuencias disponibles en bases de datos publicadas. Así, los fragmentos de ADN que codifican cada gen V_H se generan en algunos casos de manera independiente para incorporarse a vectores objetivo, como se describe en la presente memoria. De esta manera, se diseñan múltiples locus de cadena pesada de inmunoglobulina modificada que comprenden un número restringido de segmentos génicos V_H en el contexto de regiones constantes de cadena pesada de ratón. La FIG. 2 presenta una estrategia recombinante ejemplar para crear un locus de cadena pesada humanizado restringido con un segmento génico V_H1-2 humano, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

En resumen, un clon BAC humano modificado que contiene tres segmentos génicos V_H humanos (V_H6-1, V_H1-2, V_H1-3), 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos (véase documento USSN 13/404,075; presentado el 24 de febrero de 2012) se utiliza para crear un locus de cadena pesada humanizada restringida que contiene un segmento génico V_H1-2 humano. Este clon BAC modificado enlaza funcionalmente los segmentos génicos de cadena pesada humana anteriormente mencionados con el amplificador intrónico de ratón y la región constante de IgM. El locus de cadena pesada basado en V_H1-2 humano restringido se consigue mediante dos recombinaciones homólogas utilizando el clon BAC humano modificado descrito anteriormente.

Para la primera recombinación homóloga, 205 pb del segmento génico V_H6-1 humano (desde aproximadamente 10 pb aguas arriba (5') del codón iniciador V_H6-1 en el exón 1 hasta aproximadamente 63 pb aguas abajo (3') del inicio del exón 2) del clon BAC humano modificado se suprime mediante recombinación homóloga bacteriana utilizando un casete de espectinomicina (aadA) flanqueado por sitios de restricción PI-SceI únicos (FIG. 2, BHR 1). Esto permite la posterior eliminación del casete de aadA sin alterar otros segmentos génicos humanos dentro

del locus de cadena pesada restringida.

Para la segunda recombinación homóloga, el extremo 5' del clon humano modificado BAC que incluye el segmento génico V_H1-3 humano completo y aproximadamente 60 pb aguas abajo 3' del segmento génico se suprime mediante recombinación homóloga utilizando un casete de higromicina que contiene sitios de restricción 5' AsiSI y 3' AscI flanqueadores (FIG. 2, BHR 2). Como se ha descrito anteriormente, el casete de espectomicina se elimina opcionalmente tras la confirmación del vector objetivo final que incluye la delección de los dos segmentos génicos V_H humanos que flanquean el segmento génico V_H1-2 humano (FIG. 2, abajo). Se describe un vector objetivo V_H1-2 humano a modo de ejemplo en el Id. de sec. n.º: 70.

Emplear segmentos génicos V_H polimórficos de un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida representa un planteamiento novedoso para generar anticuerpos, poblaciones de anticuerpos y poblaciones de linfocitos B que expresan anticuerpos que tienen cadenas pesadas con diversos CDR derivados de un segmento génico V_H humano único. Explotar la maquinaria de hipermutación somática del animal hospedador junto con la asociación combinatoria con dominios variables de cadena ligera de inmunoglobulina humana reorganizada da lugar a la construcción de cadenas pesadas únicas y de pares V_H/V_L únicos que expanden el repertorio inmunológico de los animales modificados genéticamente y mejoran su utilidad como plataforma de siguiente generación para elaborar terapéuticas humanas, especialmente útiles como plataforma para elaborar anticuerpos neutralizantes específicos para patógenos humanos.

Por consiguiente, utilizar la estrategia descrita anteriormente para incorporar segmentos génicos V_H adicionales y/u otros segmentos génicos V_H polimórficos en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina de ratón permite la generación de nuevos repertorios de anticuerpos para su uso en la neutralización de patógenos humanos que, de lo contrario, podrían invadir eficazmente el sistema inmunitario hospedador.

Las células ES diana anteriormente descritas se utilizaron como células ES donantes y se introdujeron en un embrión de ratón en la fase de 8 células mediante el procedimiento VELOCIMOUSE® (*supra*). Los ratones portadores de un locus de cadena pesada humanizada que contienen un segmento génico V_H único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente a los genes de región constante de inmunoglobulina de ratón se identificaron mediante genotipado utilizando una modificación del ensayo de alelos (Valenzuela y *col.*, *supra*) que detectaba la presencia del casete de neomicina, el segmento génico V_H humano y una región dentro de los segmentos génicos D_H y J_H humanos, así como secuencias de cadena pesada endógena. La Tabla 4 describe los cebadores y las sondas utilizados en este ensayo para confirmar los ratones que albergan un locus de cadena pesada restringida que contienen un segmento génico V_H1-69 humano único, 27 segmentos génicos D_H humanos y seis segmentos génicos J_H humanos.

Los ratones portadores de un locus de cadenas pesadas modificado que contiene un segmento génico V_H humano único pueden criarse para crear una cepa de ratones supresores de FLPe (véase, *p. ej.*, Rodríguez, C.I. y *col.* (2000) High-efficiency deleter mice show that FLPe is an alternative to Cre-loxP. *Nature Genetics* 25: 139-140) con el fin de eliminar cualquier casete de neomicina Frt^{ed} introducido por el vector objetivo que no se ha eliminado, *p. ej.*, en la etapa de células ES ni en el embrión. Opcionalmente, el casete de neomicina queda retenido en los ratones.

Las crías se genotipan y una cría heterocigoto para un locus de cadena pesada humanizada que contiene un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos D_H y J_H humanos enlazados operativamente a genes constantes de inmunoglobulina de ratón endógena se selecciona para caracterizar el repertorio de cadena pesada de inmunoglobulina.

Tabla 4

Nombre (Región detectada)	Secuencia (5'-3')	Id. de sec. n.º:
hyg (casete de higromicina)	Hacia adelante: TGCGGCCGAT CTTAGCC	4
	Inverso: TTGACCGATT CCTTGCGG	5
	Sonda: ACGAGCGGGT TCGGCCCAT C	6
neo (casete de neomicina)	Hacia adelante: GGTGGAGAGG CTATTCGGC	7
	Inverso: GAACACGGCG GCATCAG	8
	Sonda: TGGGCACAAC AGACAATCGG CTG	9
hIgH9T (secuencia genómica D _H – J _H humana)	Hacia adelante: TCCTCCAACG ACAGGTCCC	10
	Inverso: GATGAACTGA CGGGCACAGG	11
	Sonda: TCCCTGGAAC TCTGCCCCGA CACA	12
77h3 (segmento génico V _H 1-69 humano)	Hacia adelante: CTCTGTGGAA AATGGTATGG AGATT	13
	Inverso: GGTAAGCATA GAAGGTGGGT ATCTTT	14
	Sonda: ATAGAACTGT CATTGGTCC AGCAATCCCA	15

5	mlgHA7 (secuencia genómica D _H – J _H de ratón)	Hacia adelante: TGGTCACCTC CAGGAGCCTC	16
		Inverso: GCTGCAGGGT GTATCAGGTG C	17
		Sonda: AGTCTCTGCT TCCCCCTTGT GGCTATGAGC	18
10	88710T (secuencia genómica 3' V _H de ratón)	Hacia adelante: GATGGGAAGA GACTGGTAAC ATTTGTAC	19
		Inverso: TTCCTCTATT TCACTCTTTG AGGCTC	20
		Sonda: CCTCCACTGT GTTAATGGCT GCCACAA	21
15	mlgHd10 (secuencia genómica 5' V _H de ratón)	Hacia adelante: GGTGTGCGAT GTACCCTCTG AAC	22
		Inverso: TGTGGCAGTT TAATCCAGCT TTATC	23
		Sonda: CTAAAAATGC TACACCTGGG GCAAAACACC TG	24
20	mlgHp2 (secuencia genómica J _H de ratón)	Hacia adelante: GCCATGCAAG GCCAAGC	25
		Inverso: AGTTCTTGAG CCTTAGGGTG CTAG	26
		Sonda: CCAGGAAAAT GCTGCCAGAG CCTG	27

Ejemplo 2 Caracterización de ratones que expresan cadenas pesadas derivadas de un segmento génico V_H humano único

Ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único en el locus de cadena pesada endógena como se describe en el ejemplo 1 se evaluaron con respecto a la expresión y el desarrollo de linfocitos B utilizando citometría de flujo.

En resumen, se recolectaron bazos y médulas óseas de tipo natural (n=3 por grupo; de seis semanas de edad, machos y hembras) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente con regiones constantes de cadena pesada de ratón. Los glóbulos rojos de los bazos se lisaron con un tampón para lisis ACK (Lonza Walkersville) y seguidamente se lavaron con un medio RPMI completo.

Citometría de flujo. Se incubaron células (1x10⁶) con CD16/CD32 anti-ratón (2.4G2, BD PHARMINGEN™) en hielo durante 10 minutos, seguidamente se marcaron con los siguientes paneles de anticuerpos durante 30 minutos en hielo. Panel de médula ósea: FITC-CD43 anti-ratón (1B11, BioLegend), PE-ckit (2B8, BIOLEGEN®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEN®), APC-eFluor 780-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-CD19 (MB19-1, EBIOSCIENCE®). Panel de médula ósea y bazo: FITC-Igk anti-ratón (187.1, BD Biosciences), PE-Igλ (RML-42, BIOLEGEN®), PeCy7-IgM (II/41, EBIOSCIENCE®), PerCP-Cy5.5-IgD (11-26c.2a, BIOLEGEN®), Pacific Blue-CD3 (17A2, BIOLEGEN®), APC-B220 (RA3-6B2, EBIOSCIENCE®), APC-H7-CD19 (ID3, BD Biosciences). Médula ósea: linfocitos B inmaduros (B220^{int}IgM⁺), linfocitos B maduros (B220^{hi}IgM⁺), linfocitos pro-B (CD19⁺ckit⁺CD43⁺), linfocitos pre-B (CD19⁺ckit⁺CD43⁻), linfocitos B Igk⁺ inmaduros (B220^{int}IgM⁺Igk⁺Igλ⁻), linfocitos B Igλ⁺ inmaduros (B220^{int}IgM⁺Igk⁻Igλ⁺), linfocitos B Igk⁺ maduros (B220^{hi}IgM⁺Igk⁺Igλ⁻), linfocitos B Igλ⁺ maduros (B220^{hi}IgM⁺Igk⁻Igλ⁺). Bazo: linfocitos B (CD19⁺), linfocitos B maduros (CD19⁺IgD^{hi}IgM^{int}), linfocitos B transicionales/inmaduros (CD19⁺IgD^{int}IgM^{hi}). Médula ósea y bazo: linfocitos B Igk⁺ (CD19⁺Igk⁺Igλ⁻), linfocitos B Igλ⁺ (CD19⁺Igk⁻Igλ⁺).

Tras la tinción, las células se lavaron y se fijaron en formaldehído al 2 %. La adquisición de datos se realizó con un citrómetro de flujo LSRII y se analizaron con el software FLOWJO™ (Tree Star, Inc.). Los resultados para el compartimento esplénico se muestran en las Figs.3, 4A y 5 – 7. Los resultados para el compartimento de médula ósea se muestran en las Figs. 4B y 8 – 11B.

Expresión del V_H humano. La expresión del segmento génico V_H1-69 humano se determinó para ratones heterocigóticos y homocigóticos para un segmento génico V_H1-69 humano, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos enlazados operativamente con regiones constantes de cadena pesada de ratón mediante un ensayo PCR cuantitativo utilizando sondas TAQMAN®.

En resumen, se purificaron linfocitos B CD19⁺ de los bazos de grupos de ratones (n=3 por grupo) utilizando microesferas CD19 de ratón (Miltenyi Biotec) según las especificaciones del fabricante. Se purificó el ARN total utilizando el kit RNEASY™ Mini (Qiagen) y se eliminó el ARN genómico utilizando un tratamiento en columna de DNasa sin RNasa (Qiagen). Aproximadamente 200 ng de ARNm se transcribió a la inversa en ADNc utilizando el kit de síntesis de ADNc First Stand (Invitrogen), seguidamente se amplificó con TAQMAN® Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) utilizando el sistema de detección de secuencia ABI 7900 (Applied Biosystems). Se utilizaron combinaciones únicas de cebador/sonda para determinar específicamente la expresión de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 humano (Tabla 5). La expresión relativa se normalizó respecto a la región constante κ de ratón (mCk). Los resultados se muestran en la Fig 12.

Tabla 5

Nombre	Secuencia (5'-3')	Id. de sec. n.º:
--------	-------------------	------------------

	Sentido: AACTACGCAC AGAAGTTCCA GG	28
hlgHV1-69	Antisentido: GCTCGTGGAT TTGTCCGC	29
	Sonda: CAGAGTCACG ATTACC	30
5	Sentido: TGAGCAGCAC CCTCACGTT	31
mCk	Antisentido: GTGGCCTCAC AGGTATAGCT GTT	32
	Sonda: ACCAAGGACG AGTATGAA	33

10 Ejemplo 3 Respuesta inmunitaria humoral en ratones que expresan cadenas pesadas derivadas de un segmento génico V_H humano único

La respuesta inmunitaria humoral se determinó para ratones homocigóticos para loci génicos variables de cadena pesada y ligera κ humanas (H κ) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) mediante inmunización comparativa utilizando un receptor de superficie celular humano (antígeno A).

Inmunización. Se recogió suero de los grupos de ratones antes de la inmunización con el antígeno anterior. Se administró antígeno (2,35 μ g cada uno) en una inmunización de sensibilización inicial mezclado con 10 μ g de oligonucleótido CpG (Invivogen) y 25 μ g de Adju-phos (Brenntag) como adyuvantes. El inmunógeno se administró a través de la almohadilla plantar (f.p.) en un volumen de 25 μ l por ratón. A continuación, los ratones se estimularon vía f.p. con 2,3 μ g de antígeno junto con 10 μ g de CpG y 25 μ g de Adju-Phos como adyuvantes los días 3, 6, 11, 13, 17 y 20 hasta alcanzar un total de seis inyecciones. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la cuarta y sexta inyección, respectivamente, y se analizaron los antisueros en cuanto a los títulos de anticuerpos frente al antígeno A.

Los títulos de anticuerpos se determinaron en los sueros de los ratones inmunizados utilizando un ensayo ELISA. Placas de microtitulación de noventa y nueve pocillos (Thermo Scientific) se recubrieron con antígeno A (1 μ g/ml) en una solución salina con tampón fosfato (PBS, Irvine Scientific) durante la noche a 4 °C. El siguiente día las placas se lavaron con una solución salina con tampón fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % (PBS-T, Sigma-Aldrich) cuatro veces utilizando un lavaplaques (Molecular Devices). Entonces, las placas se bloquearon con 250 μ l de albúmina de suero bovino al 1 % (BSA, Sigma-Aldrich) en PBS y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron cuatro veces con PBS-T. Los sueros de ratones inmunizados y los sueros preinmunización se diluyeron en serie con un factor de diez en PBS-T BSA al 0,1 % empezando con 1:100 y se añadieron a las placas bloqueadas por duplicado y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Los últimos dos pocillos se dejaron vacíos para utilizarlos como control de anticuerpo secundario. Las placas se volvieron a lavar cuatro veces con PBS-T en un lavaplaques. Se añadió una dilución 1:5000 de anticuerpo secundario conjugado de peroxidasa de rábano picante IgG-Fc anti-ratón de cabra (HRP, Jackson Immunoresearch) a las placas y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Las placas se volvieron a lavar ocho veces con PBS-T y se revelaron utilizando TMB/H₂O₂ como sustrato. El sustrato se incubó durante veinte minutos y la reacción se paró con H₂SO₄ 1 N (VWR). Las placas se leyeron en un espectrómetro (Victor, Perkin Elmer) a 450 nm. Los títulos de anticuerpos se calcularon utilizando GRAPHPAD PRISM™ (GraphPad Software, Inc).

El título de suero se calculó como dilución de suero dentro del rango de titulación experimental a la señal del equivalente de enlace del antígeno hasta dos veces por encima de la señal de fondo. El título de anticuerpos para la respuesta inmunitaria humoral frente a un receptor de superficie celular humano (antígeno A) se presenta en la FIG. 19.

En un experimento similar, la respuesta inmunitaria humoral se determinó para ratones homocigóticos para loci genéticos variables de cadena pesada y ligera κ humanas (H κ) y ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único, todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) mediante inmunización comparativa utilizando vacunas víricas de gripe FLUVIRIN® (Novartis Vaccines) y FLUMIST® (MedImmune LLC).

En resumen, se recogió suero de los grupos de ratones antes de la inmunización con el antígeno anterior (como se ha descrito anteriormente). Ratones (n=5) homocigóticos para un segmento génico V_H humano único (V_H1-69), todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) se inmunizaron por vía intranasal (*i.n.*) con FLUMIST® (vacuna antigripal atenuada viva) a 1/3 de la dosis normal/ratón. Una dosis normal de FLUMIST® contiene 10^{6,5-7,5} UFF (unidades de focos fluorescentes) de vacuna antigripal atenuada viva. Por lo tanto, cada ratón se estimuló con 70 μ l de FLUMIST® el día 1 seguido por administraciones *i.n.* los días 3, 6, 11, 13, 17, 20 hasta un total de 6 administraciones. En esta inmunización no se utilizaron coadyuvantes. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la 4ª y 6ª administración, respectivamente, y se analizaron los antisueros en cuanto a los títulos de anticuerpos frente a FLUMIST® (como se ha descrito anteriormente).

De un modo similar, en las inmunizaciones con FLUVIRIN® se recogió serum preinmunización de ratones antes del inicio de la inmunización. Ratones (n=5) homocigóticos para un segmento génico V_H humano único (V_H1-69), todos los segmentos génicos D_H y J_H humanos operativamente enlazados a regiones constantes de cadena pesada de ratón (1hV_H HO) se inmunizaron con FLUVIRIN® (vacuna antigripal inactivada trivalente) a través de la almohadilla plantar (*f.p.*) con 0,75 µg cada uno de hemaglutinina/ratón/inyección. Los ratones se estimularon el día 1 seguido por administraciones *f.p.* los días 3, 6, 11, 13, 17, 20 hasta un total de 6 administraciones. En esta inmunización no se utilizaron coadyuvantes. Se sacó sangre a los ratones los días 15 y 22 después de la 4ª y 6ª administración, respectivamente, y se analizaron los antisueros para los títulos de anticuerpos frente a FLUVIRIN® (como se ha descrito anteriormente).

El título de suero se calculó como dilución de suero dentro del rango de titulación experimental a la señal del equivalente de enlace del antígeno hasta dos veces por encima de la señal de fondo. El título de anticuerpos para la respuesta inmunitaria humoral frente a FLUMIST® y FLUVIRIN® se presenta en la FIG. 20.

Como se muestra en este ejemplo, los títulos de anticuerpos generados en ratones 1hV_H HO fueron comparables a aquellos generados en ratones que tienen una pluralidad de segmentos génicos V_H humanos (Hk) tanto para un receptor de superficie celular humano como para un antígeno vírico (*p. ej.*, gripe). Por consiguiente, los ratones que tienen loci de cadena pesada de inmunoglobulina restringida a un segmento génico V_H único son capaces de desarrollar una respuesta inmunitaria robusta frente a antígenos de un modo comparable a los ratones que tienen loci de cadena pesada de inmunoglobulina que contiene una pluralidad de segmentos génicos V_H humanos (*p. ej.*, 80 V_H).

Ejemplo 4 Análisis del uso génico de anticuerpos y longitud de la CDR3 en ratones que tienen un locus de cadena pesada de inmunoglobulina restringida

Esplenocitos recolectados de ratones homocigóticos para un segmento génico V_H humano único en el locus de cadena pesada endógena y homocigóticos para una sustitución de los loci variables de cadena ligera κ endógena con loci variables de cadena ligera κ humana inmunizados con un receptor de superficie celular humano (antígeno A) se analizaron en cuanto al uso de segmento génico de cadena pesada y ligera mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en ARNm de linfocitos B esplénicos.

En resumen, se recolectaron bazo y se homogeneizaron en 1xPBS (Gibco) utilizando portaobjetos de cristal. Las células se granularon en una centrífuga (500 xg durante 5 minutos), y los glóbulos rojos se lisaron en un tampón para lisis ACK (Gibco) durante 3 minutos. Las células se lavaron una vez con PBS y se filtraron utilizando un filtro para células de 0,7 µm. Los linfocitos B se aislaron de las células del bazo utilizando una selección positiva magnética MACS para CD19 (Miltenyi Biotec). El ARN total se aisló de los linfocitos B granulados utilizando el kit RNeasy Plus Kit (Qiagen). El ARNm PolyA⁺ se aisló del ARN total utilizando el minikit Oligotex® Direct mRNA (Qiagen).

Se preparó ADNc de cadena doble a partir de ARNm de linfocitos B esplénicos mediante 5'-RACE utilizando el kit SMARTer™ Pico cDNA Synthesis Kit (Clontech) con la sustitución de la transcriptasa inversa suministrada y los dNTP por Superscript® II y dNTP (Invitrogen). Se amplificaron los repertorios de anticuerpos V_H y V_K a partir de ADNc utilizando cebadores específicos para las regiones constantes de gM, IgG o Igk y el cebador 5'-RACE SMARTer™ (Tabla 6). Los productos de PCR se purificaron utilizando el kit QIAquick® PCR Purification Kit (Qiagen). Se realizó una segunda ronda de PCR utilizando el mismo cebador 5'-RACE y un cebador 3' anidado específico para las regiones constantes de IgM, IgG o Igk (Tabla 7). Los productos de PCR de la segunda ronda se purificaron utilizando el sistema SizeSelect™ E-Gel® (Invitrogen). Se realizó una tercera PCR con cebadores que añadieron 454 adaptadores y códigos de barras. Se purificaron los productos de PCR de la tercera ronda utilizando esferas Agencourt® AMPure® XP Beads (Beckman Coulter). Los productos de PCR purificados se cuantificaron mediante SYBR® qPCR utilizando un kit de cuantificación KAPA Library Quantification Kit (KAPA Biosystems). Las bibliotecas obtenidas se sometieron a PCR en emulsión (PCRem) utilizando un kit 454 GS Junior Titanium Series Lib-A emPCR Kit (Roche Diagnostics) y a secuenciación bidireccional utilizando un instrumento Roche 454 GS Junior según con las especificaciones del fabricante.

Análisis bioinformático. Las 454 secuencias se clasificaron en base a la coincidencia perfecta del código de barras de muestra y se recortaron por cuestiones de calidad. Las secuencias se marcaron en base al alineamiento de las secuencias de inmunoglobulina reorganizada respecto a la base de datos del segmento V(D)J de la línea germinal humana utilizando la instalación local de Igblast (NCBI, v2.2.25+). Una secuencia se marcó como ambigua y se eliminó del análisis cuando se detectaron múltiples mejores coincidencias con puntuación idéntica. Se desarrolló una serie de scripts PERL para analizar los resultados y almacenar datos en la base de datos mysql. Se definió una región CDR3 entre el codón C conservado y el motivo FGXG para cadenas ligeras y el motivo WGXXG para cadenas pesadas. Se determinó la longitud de CDR3 utilizando solo anticuerpos productivos. A partir de las secuencias de ácido nucleico y las secuencias de aminoácido predichas de los anticuerpos, se identificó el uso génico para las secuencias iniciadas por IgM (15.650), iniciadas por IgG (18.967)

e iniciadas por Igk (26.804). Los resultados se muestran en la Tabla 8, la Tabla 9, la FIG. 21 y la FIG. 22.

La Tabla 8 presenta el porcentaje de segmentos génicos D_H y J_H humanos observados utilizados entre las secuencias de región variable de cadena pesada derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgM (15.650 secuencias) e iniciadas por IgG (18.967 secuencias). Los segmentos génicos D_H4-4/D_H4-11 humano y D_H5-5/D_H5-18 humano se presentan juntos en la Tabla 8 debido a la identidad idéntica de la secuencia entre los respectivos pares de segmentos génicos D_H. La Tabla 9 presenta el porcentaje de segmentos génicos V_k y J_k humanos observados entre el cognado de cadenas ligeras (26.804 secuencias) con regiones variables de cadena pesada derivadas de V_H1-69. Los porcentajes de las tablas 8 y 9 representan valores redondeados y en algunos casos puede que no sumen un total de 100 %.

En la FIG. 21 se muestra la longitud de aminoácidos de la región CDR3 de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgM. En la FIG. 22 se muestra la longitud de aminoácidos de la región CDR3 de las cadenas pesadas derivadas de V_H1-69 iniciadas por IgG.

Como se muestra en las tablas 8 y 9, los ratones según la invención generan anticuerpos específicos al antígeno que contienen cadenas pesadas derivadas de V_H1-69, lo cual demuestra una variedad de reorganizaciones de un segmento génico V_H1-69 humano con una variedad de segmentos D_H humanos y segmentos J_H humanos. Además, los anticuerpos específicos frente al antígeno contienen cognados de cadenas ligeras humanas que contienen dominios V_k humanos que resultan de una variedad de reorganizaciones de segmentos génicos V_k y J_k humanos.

Tabla 6

Cebador	Secuencia (5'-3')	
3' Cg1 exterior	GGAAGGTGTG CACACCGCTG GAC	(Id. de sec. n.º: 71)
3' Cg2ac exterior	GGAAGGTGTG CACACCACTG GAC	(Id. de sec. n.º: 72)
3' Cg2b exterior	GGAAGGTGTG CACACTGCTG GAC	(Id. de sec. n.º: 73)
3' Cg3 exterior	AGACTGTGCG CACACCGCTG GAC	(Id. de sec. n.º: 74)
3' mIgM CH1 exterior	TCTTATCAGA CAGGGGGCTC TC	(Id. de sec. n.º: 75)
3' mIgkC exterior	AAGAAGCACA CGACTGAGGC AC	(Id. de sec. n.º: 76)

Tabla 7

Cebador	Secuencia (5'-3')	
3' mIgG1/2b CH1 interior	AGTGGATAGA CWGATGGGGG TG	(Id. de sec. n.º: 77)
3' mIgG2a/2c CH1 interior	AGTGGATAGA CCGATGGGGC TG	(Id. de sec. n.º: 78)
3' mIgG3 CH1 interior	AAGGGATAGA CAGATGGGGC TG	(Id. de sec. n.º: 79)
3' mIgM CH1 interior	GGAAGACATT TGGGAAGGAC TG	(Id. de sec. n.º: 80)
3' mIgkC-2 interior	GGAAGATGGA TACAGTTGGT GC	(Id. de sec. n.º: 81)

Tabla 8

D _H humano	IgM	IgG	J _H humano	IgM	IgG
1-1	1,2	6,0	1	7,5	1,5
1-7	39,9	9,0	2	3,3	4,2
1-14	0,5	2,3	3	22,2	12,8
1-20	2,3	1,4	4	51,5	36,4
1-26	3,5	5,7	5	10,5	9,5
2-2	1,1	3,2	6	4,9	29,4
2-8	0,7	0,6			
2-15	0,3	1,2			
2-21	0,7	0,3			
3-3	6,3	5,2			
3-9	0,6	0,6			
3-10	0,9	10,3			
3-16	0,9	2,0			
3-22	5,1	2,7			
4-4/4-11	1,5	4,0			
4-17	1,5	4,7			

ES 2 906 462 T3

	4-23	11,5	2,4
	5-12	1,1	1,8
	5-5/5-18	1,3	3,2
5	5-24	0,3	3,3
	6-6	1,8	4,5
	6-13	6,1	7,4
	6-19	3,0	5,1
10	6-25	0,1	0,6
	7-27	3,3	7,3

Tabla 9

	Vk humano	% observado	Jk humano	% observado
15	1-5	3,4	1	28,1
	1-6	1,3	2	25,3
	1-8	0	3	12,1
20	1-9	1,3	4	22,5
	1-12	1,0	5	11,1
	1-13	0		
	1-16	2,5		
	1-17	3,6		
25	1-22	0		
	1-27	0,5		
	1-32	0		
	1-33	14,3		
30	1-35	0		
	1-37	0		
	1-39	1,6		
	2-4	0		
35	2-10	0		
	2-14	0		
	2-18	0		
	2-19	0		
40	2-23	0		
	2-24	0,7		
	2-26	0		
	2-28	0		
	2-29	0		
45	2-30	1,9		
	2-36	0		
	2-38	0		
	2-40	1,5		
50	3-7	0		
	3-11	2,7		
	3-15	3,9		
	3-20	41,2		
55	3-25	0		
	3-31	0		
	3-34	0		
	4-1	13,2		
	5-2	0,1		
60	6-21	0		
	7-3	0		

65

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Macdonald, Lynn
 McWhhirter, John
 Gurer, Cagan
 Hosiawa, Karolina A.
 Murphy, Andrew J.

10 <120> Cadena pesada de inmunoglobulina restringida
 Ratones

15 <130> 1370A-WO
 <150> 61/658.459
 <151> 12-06-2012

20 <150> 61/597.969
 <151> 13-02-2012

25 <150> 61/547.974
 <151> 17-10-2011

30 <160> 81
 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
 <210> 1
 <211> 872
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> sintética

40 <400> 1
 gcaggatttta gggcttggtc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60
 gttttctttc tcatcgtaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcatatg 120
 caaataacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180
 taacaaccac attcctcctc taaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240
 40 gacctggagg ttcctctttg tgggtggcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtcctaa 300
 ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcaccctg tgcctctcc 360
 acaggtgtcc agtcccaggt gcagctggtg cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420
 tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480
 tgggtgcgac agggccctgg acaagggtt gagtggatgg gagggatcat ccctatcttt 540
 45 ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacgaatcc 600
 acgagcacag cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660
 tgtgcgagag acacagtgtg aaaaccacaca tcctgagagt gtcagaaaacc ctgagggaga 720
 aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca gggtttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780
 atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc ctctaatttt 840
 50 aagataatta ttccattcaa gagtcgtaat at 872

55 <210> 2
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <223> sintética

65 <400> 2
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 20 25 30
 65 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 35 40 45

ES 2 906 462 T3

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
 65 70 75 80
 5 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 85 90 95
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 100 105 110
 10 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 115

<210> 3
 <211> 99294
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> sintética

<400> 3
 aagcttatct ctctgttgc cagactcatc taggaatttc agaaatttct gttctagcat 60
 ctcttccagc ttttgtctcc aaccctcatt ctcttcttcc tttttttttt taaattatat 120
 25 gttctctgtc tttttaaaaa acttttttaa attaggtatt tatgtcattt acatttccaa 180
 tgctatccca aaagtcccac ccacgctccc caaccacta tcccaccac ccactccac 240
 ttcttgccc tggcattcac agtgtactga gacatataaa gtttgcaaa ccaatgggcc 300
 tctctttcca ctgatggccg actaggccat ctctgatac atatgcagct agagacacga 360
 gattctgggg gtactggtta gttcatattg ttgttccacc tatagggttg cagatccttt 420
 tagctccttg ggtactttct ctactcctc cattgggggc cctgtgatcc atccaatagc 480
 30 tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct agggcccaga tagtctcaca agagacagct 540
 atatctgggt cctttcagca aaatcttgct agtgtatgca acgggtgcag agtttggag 600
 ctgattatgg gatggatccc cggatatggc attctctagt tggttcatcc ttttgtctca 660
 gctccaaact ttgtctctgt aactccttcc atgggtgttt tgttcccagt tctaaggagg 720
 ggcaaagtat ccacactttg gtcttcattc ttcttgagtt tcatgtgttt tgcaaattgt 780
 35 atcttatatc ttgggtattc taagtttctg ggctaataac cacttatcag tgagtacaca 840
 ttgtgtgagt tcttttgta ttgggttacc tctactcagta tgatgccctc caggtccatc 900
 catttgccca ggaatttcat aaattcattc tttttaatag ctcatagta ctccattgtg 960
 tagatgtacc acattttctg tattcattcc tctgttgagg ggcattctggg ttctttccag 1020
 ctcttggtca ttataaataa ggctgctatg aacatagtgg agcatgtgac ctctttaccg 1080
 40 gttgggacat ctcttgata tatgccagc agaggattg ctggatcttc cggtagtact 1140
 atgtccaatt ttctgaggaa ctgacaaact gatttccaga gtgggttagta ccagcttgca 1200
 atccaccaa caatgagagg agtggtcgtc ttctccaca tctcaccag catgctgctg 1260
 tcacctgaat ttttgatgct tagccattct gactggtgtg aggtggaatc tcagggtgtg 1320
 tttgatttgt atttccctga tgattaagga tgcagaacat tttctcaggt gcttctcagc 1380
 45 cattcagat tcttttagtg agaattcttt gtttagctct aagccccatt tttttaatgg 1440
 gggtatttga tttctggag tccaccttct tgagtttttt ttccatttt ttattacata 1500
 atttccctca ttacatttcc aatgctatcc caaaagtccc ccataccctc cccccccaa 1560
 ttccctaccc accccttccc atttttttgg ccctggcgtt ccctgtact ggggcatata 1620
 aagtttgtgt gtccaatggg ctctcttttc cagtgatggc tgactaggcc atcttttgat 1680
 50 acatatgcag cttagagtaa gagctcccgg gtactggtta gttcataatg ttgttccacc 1740
 tatagggttg cagatccctt tagcttcttg ggtactttct ctactcctc cattgggagc 1800
 cctgtgatcc atccaatagc tgactgtgag catccacttc tgtgtttgct agggcccggc 1860
 atagtctcac aagagacagc tacatctggg tccttttgat aaaatcttgc tagtgtatgc 1920
 aagggtgtca gcatttgga gctgattatg ggggtggatcc ctggatatgg cagtctctac 1980
 55 atgggtccatc cttttgtctc agctccaaac ttgtctctg taacttcttc catgagtgtt 2040
 ttgttcccaa ttctaaggag gggcatagtg tccacacttc attcttcatt ctcttgagt 2100
 ttcatgtgtt tagcaaattg tatcttatac ctgtgggtatc ctagggtttg ggctaataac 2160
 cacttatcag tgagtacata ttgtgtgagt tcctttgtaa atgtgttacc tctactcagga 2220
 tgacgcccctc caggctccatc catttggtca ggaatttcat aaattcattc tttttaatag 2280
 60 ctgagtagta ctccattgtg taaatgtacc acattttctg tactcattcc tctgttgagg 2340
 ggcattctggg ttctttatag gttctggcta ttataaataa ggttgctatg aacatagtgg 2400
 agcatgtgtc ctctttaccg gttgagacat ctcttgata tatgccagg cgaggatttg 2460
 ctggatcctc cggtagtact atgtccaatt ttctgaggaa ctgccagact gatttccaga 2520
 gtggtgtgtac aagcctgcac tctcaccac aatggaggag tgttcctctt tctccacatc 2580
 65 cagccagca tctgctgtca cctgaatttt tgatcttagc cattctgact ggtgtgaggt 2640
 ggaatctcag ggttggtttg atttgcattt cctgatgat taaggatgtt gaacattttt 2700

ES 2 906 462 T3

	ttcaggtgct	tctctgccat	tcggtattcc	tcaggtgaga	attctttgtt	cagttctgag	2760
	ccccattttt	taatgggggt	atlttgatttt	ctgaagtcca	ccttcttgag	ttctttatat	2820
	atgttgata	ttagtcccct	atctgattta	cgataggtaa	agatcctttc	ccaatctgtt	2880
	ggtggtcttt	ttctcttatt	gacggtgtct	tttgccctgc	agaaactttg	gagtgagttc	2940
5	tttatatata	ttggatatta	gtcccctatc	tgatttagga	taggtaaaga	tcctttccca	3000
	atctgttggt	gacctttttg	tcttattgac	ggtgtctttt	gccttgacga	atctttgcaa	3060
	ttttatgagg	tcgcattttgt	caattctcga	tcttacagca	caagtcattg	ctgttctgtt	3120
	caggaatttt	tcctctgtgc	ccatatcttc	gaggccttta	cctgctttct	cctctatatg	3180
	tttgagtgtc	tctggtttaa	tgtggagttc	cttaatccac	ttagatttga	ccttagtaca	3240
10	aggagatagg	aatggatcaa	ttcgcattct	tctacatgat	aaccgctagt	tgtgccagca	3300
	ccatttgttg	ataatgctgt	cttttttcca	ctggatggtt	tttgctccct	tgtctaagat	3360
	caagtgacca	taggtgtgtg	ggttcatttc	tgggtcttca	attctatttc	attggtctac	3420
	ttgtctgttg	ttatccagt	accatgcaga	ttttatcaca	attgctctgt	agtagagttt	3480
	taggtcaggc	atggtgatta	caccagaggt	tttttttata	cttgagcaga	gtttttgtcta	3540
15	tcctaggttt	tgtgttattt	cagatgaatt	tgcagattgc	cctttccagt	tcgttgaaga	3600
	attgagttgg	aattttgatg	gggattgcat	tgaatctgta	gattgctttg	gcaatatagc	3660
	catttttact	atattgatcc	tgccaatcca	tgagcatggg	agatcctttc	atcttctcaa	3720
	atcttcttta	atlttctttct	tcagagactt	gaagtctctg	tcatacagat	ctttcacttc	3780
	cttagttaga	gtcacgctaa	ggtattttat	attattttgtg	actattgaga	agggtgttgt	3840
20	ttccctaatt	tctttctcag	cctgtttatc	ctttgtgtac	agaaaagcca	ttgactttgtg	3900
	ttagttaatc	tcatatccag	ctacttcact	gaagcggttt	atcaggttta	ggagtctctc	3960
	ggtgttaatt	ttagggtcac	tcatatatac	tatcatatca	tctgcaaaaa	gtgacatttt	4020
	gacttcttcc	tttccaattt	gtatcccctt	gatctccttt	tgttgtcgaa	ttgctctggc	4080
	aaggacatca	agtactatat	tgaataggta	gggagaaaa	cggcaccctt	gtctagtccc	4140
25	tgattttagt	aggattgctt	caagtttctc	accatttact	ttgatgttgg	ctactggttt	4200
	gctgttgaat	gctttttatc	atgttttagt	atgggccttg	aattcctgat	ctttccaaga	4260
	cttttatcat	gaaagggtgt	tggattttgt	caaagtcttt	ctccagcctt	tcattctgag	4320
	gttgtgtctg	tctttttccc	tgagatgggt	ttcctgtaag	cagcaaaatg	ttgggtcctg	4380
	tttgtgtagc	cgtctgttta	ttctatgtct	ttttattggg	gagttgagtc	cattgatatt	4440
30	aagatatatt	aagggaaaagt	aattgttgct	tcctattatt	tttgttttta	aagttggcat	4500
	tctgttcttg	tggtctgtct	cttttaggtt	tgttgaagga	ttcctttctt	gctttttcta	4560
	ggtcgtgggt	tccatccttg	tattcatltt	ttttctgtta	ttatcctttg	aaggactgga	4620
	ttcatggata	gataatgtgt	gaatttggtt	ttgtcttgga	atacttttgt	ttctccatct	4680
	acggtaattg	agagtttggc	tggttatagt	agcctgggct	ggcaattgtg	ttgtcttagt	4740
35	gtctatataa	tgtctgtcca	ggatcttctg	gctttcatag	tctgtggtga	aaaatctggg	4800
	gtaattctga	taggcttgcc	tttatatgtt	acttgaattt	ttcacttact	gcttttaata	4860
	ttctttcttt	atlttagtgca	tttgttggtc	tgattattat	gtgtcgggag	gaatttcttt	4920
	tctgggtccag	tctattttgga	gttctgtagg	cttcttgat	gttcacgggc	atctctttct	4980
	ttaggtttgg	gaagttttct	tctataattt	tgttgaagat	atttgctggc	ccttcaagtt	5040
40	gaaaatgttc	attctctatc	actcctatta	ttcgtatggt	tggtcttctc	attgtgtcct	5100
	ggatttctctg	gatgttttga	gttaggatct	ttttgcattt	tcatttttct	ttgattgttg	5160
	tgcagatgtt	ctctatggaa	tcttctgcac	ctgatattct	ctcttccatc	tcttgtagtc	5220
	tgttgcctgat	gctcgcatct	atggttcca	atlttctttc	tagggtttct	atctccagtg	5280
	ttgccccact	ttgggttttc	tgtatagtgt	ctacttccct	ttttagatct	agtatggttt	5340
45	tgttcatttc	catcacctgt	ttgggtgtgt	tttctgtttt	ttcttttaaag	acttgcaact	5400
	cttttagcaga	gttctcctgt	atttaagtga	gttatttaaag	tccttcttga	tgtccagtac	5460
	cataattgtg	agatatgcct	ttaaatccaa	gtctaggttt	ttgggtgtgt	tgggggtgcc	5520
	tggactggct	gagttgggag	tgtctgattc	tgatgatggg	gagtggtctt	ggtttctgct	5580
	agtaagattc	ttacatctgc	ctttcgccat	ctggtaatct	ctggagtcag	ttgttaaagt	5640
50	tgtctctggt	taaagcttgt	tcctctctgt	attctgttat	tctcttccag	cagacctggg	5700
	agactagctc	tttctctgag	ttcagtgggt	agagcactct	ctgcaggcag	gatttctctc	5760
	ttcagggaag	gtgcacagat	atctggtgtt	cagatttgcc	tcctggcaga	agatgatggc	5820
	ctgaaacagg	acctgcacca	gaagctgtta	gcttctgtag	tcaacactgt	cacctgtgca	5880
	gactagtctc	ggtggagctc	gggaaccaag	atgtctcctg	cagatgctct	ggcattccct	5940
55	tctgggcccgg	gtgatcacct	ctcctctggc	agggaagggt	ccctgggtgt	tggaaaccga	6000
	aaagggggct	gcctcagaag	ctctgtgggt	actgcctgtc	ccagaagctg	ttagcttctg	6060
	tagtccacac	tctcacctgt	gcagactagt	cttgggtggag	tctgggaacc	aagatgtctc	6120
	cgcagatgc	tccagccatt	ctcctctttt	tgttgccttat	tttgacctat	gaaatcctgg	6180
	acataagt	ctagtgttgc	ttgtaacttc	ttttctaagc	caaggaattt	tttttatcta	6240
60	gggcacaatc	ttttgagaag	acataattaaa	tcaagagaat	aaatattgca	agaccaataa	6300
	atgataaggt	atctatltttc	tttaaattcca	tgcgtgtcaa	accattcaaa	atctcctcac	6360
	ataaagccaa	aaagatattt	attgtgtttc	ccatcttagt	tgagttcaag	tcaatatttt	6420
	ggtgccattt	tgttgcagta	aatctctaac	acaaatatgc	ctgggcaatg	aaaacacaac	6480
	tcagttaata	tgaatacaga	ttgttcagat	ctaccactac	actaccatct	tcttcatcta	6540
65	agagaccctt	tagaacttgc	agtttctcca	ggccttgtgc	ttctgcgctg	cttttcttct	6600
	tcttctctt	ctacattgct	tctctcataa	acctacttct	tttttccct	ccttctgttc	6660

ES 2 906 462 T3

	catcttccct	tttatctgcc	caatcattag	ctctccttta	ttttacaaat	taaggtgtga	6720
	agccgggttc	taggaaatca	cctgagtgtc	gacttggtcc	ttgttcagag	ccacgcacag	6780
	gagaacagaa	ttaacatcaa	atataattat	ccccagggct	atccacaaca	cgtgcatcct	6840
	ataagatcac	cacggactaa	tgctgggtctt	caattacaac	ataaacaaca	aaaaccccac	6900
5	atatatgtgg	aaacaaatcg	aactatacaa	agaatcaatg	aaaccaggag	cttggtcttt	6960
	gagaaaaatc	aacaagatag	ataaacctt	agccagacta	accagagggc	acagagacag	7020
	tatccaaatt	aataaagtca	gaaatgaaag	gaagacataa	caatgaaata	tatcttaaaa	7080
	taattaatct	gtttgttagac	tattagcagt	tgaaaatatt	aaaatcatgt	tctacaaacg	7140
	tggaattatt	attgataatt	ttctcactgt	gcttgaaatt	agcattttct	taatgtttaa	7200
10	cttcaaagag	tttttgctat	tttgaaatat	taaacatata	cttactgata	aaataatttc	7260
	cctcctaaca	acactgataa	tcttttttta	agtaaactga	ttattagaca	atgtacacag	7320
	atatataatg	tgttttaaat	actctcccac	tgctcagggtg	tatcatatag	ggccttttga	7380
	tatattttta	aatgtattat	ttgtaaatat	tttggtctc	tcctatgctt	atttctgaaa	7440
	gaatatTTTg	tatgttttga	aacaatttag	tatttaacat	tagatatagg	atcctcagtt	7500
15	atggatagta	ttaaataattc	attaatgata	tttttaaggt	ataaaaggat	atgaatataa	7560
	aagtttaaca	aattttatgt	attattttgat	tctaaaaata	ctcaatatta	ttaatatgtt	7620
	tgatgtttta	aatgcattta	aataataaaa	acattttaaaa	aaataaaaatc	aagaaatgag	7680
	gttctaagca	gaggtcaagg	aaaatgagga	atagaaaaat	agtaaaaatc	aatatgtcca	7740
	tttattcaag	gaaagctcct	acatagacat	tgccaccagat	tagcaaatat	tatggtcctc	7800
20	atattagttt	aagtttaggag	actatgctta	tgttatctat	ttacatttcta	aggagcctag	7860
	acatttgtga	atggattaca	ttataagagg	aggatgtcta	cttaagtagg	catgaacgcc	7920
	tgtgcattgc	accctatgag	ttccatcagc	attccatgat	tggagtatga	agaacagcat	7980
	tatagacatt	acccagaacc	ttagtgggtc	tagaatgcca	agataaaaaca	atctaaccct	8040
	ctggatagta	gggataaatg	ttcctatatc	atcagaattc	actggtgccc	tgaggatgtt	8100
25	accctgctaa	ctgacaattc	acaggacatc	acatggattc	tgataagttg	cagaaaagag	8160
	gagatgcatt	caattggctc	tcctccttct	aagctgcaat	attaggtgca	tccaatttgt	8220
	gaacttcaat	ttagattaca	atagacatga	ataatctgaa	ttcatgtagt	acataattttt	8280
	gttttaatat	gagttaccat	tgttcagaaa	attaaataca	catgatcaca	tattcctaca	8340
	tagtgctggt	agtttttcac	atctctggga	caatattcca	aatatctcct	tcattagtga	8400
30	aaatatcaac	tactgtaaag	cttagctaac	atgcctttgc	aggaataaga	acatcctgga	8460
	ttgaaagcta	cacagggaga	tgtaaaaactt	tctaagcaca	cacattctcc	atccattagg	8520
	atcatggtcc	atgagatttt	tctctctctc	ttcttcccat	taaatgcatg	tacatgcagg	8580
	ttgggaaaca	tattgtgttg	cagaatacat	ttgttgatt	tcacttccct	tctcaatgca	8640
	aatatttttg	aagtgttaat	tttgctgtga	gtaccacagt	ggttccttgct	ctttctgttg	8700
35	actcctgtct	gtgaatgttc	caggaattca	cacatggaca	cacgtggggc	tgcatctgag	8760
	ctccagactc	actgttgctc	ttctgtcctc	agctgtctctg	gccagggcac	agcctcgtga	8820
	attcaacaaa	gaccctgatc	tctcttggtt	acacctcatt	acaaatggga	actgttagag	8880
	gtggacccaa	ctgcatttcc	atgaggaaaag	cacatgagtt	tgagaggggtc	gttgatgata	8940
	aggtagaaac	aactttaatt	cataggctga	gatatcagtc	atcacctcca	gataaacaag	9000
40	agccatttct	tccctgcatt	gagccctgta	agcacactag	ctttaggaat	atgttactgc	9060
	tgaagtcaga	ttgggcaact	tcatagtata	caatagaaaa	tctacctgca	gatgagttca	9120
	gaaccagcag	ggggcacaat	ggggccaaga	atccctagca	gagagatgtg	gtgtgtgtgc	9180
	aggggactct	gcattcctctg	tggtttccct	tcttaactta	catgtacctg	tagtgattga	9240
	catgtaacgt	ttccacgctc	aaacactgtg	aagatacttt	gctaaacact	tcaaagattt	9300
45	atgttttctt	gatgtgtgca	tgtgtgtatt	cttttttggt	tttagacaca	gggttttctc	9360
	gtgtagtcct	ggctgcctcg	gaactcactc	tgtagaccag	gctggcctcg	aactcagaaa	9420
	tctgcctgct	tctgcctccc	aagtgtctgaa	gttaaagaca	tgtgccacca	ttgcctggcc	9480
	atgtgtgtat	tcttgatgca	ctcttctggt	gacagataca	cagtttattt	ccataattta	9540
	tttattgtga	tgggtctgca	ataatcactt	atgtacaaat	gtttctgaag	tatatttagt	9600
50	tttggtcatt	tgggtgatta	tttttttctt	tctagtatat	agcattttgg	aaaggtagat	9660
	attaattgta	tgtatgggaa	ggaggctgta	aatttctaata	acttagctgc	ttttgaaatt	9720
	tgtcctcaat	tctatcatcc	ttgtaaccac	cttaaatcca	tctattagcc	ttgtcacaag	9780
	tgagccactg	tctcaggctg	caaatctttt	tatagattag	gtcgtgatgt	tacatccaca	9840
	gcctctgcac	aatgtctcag	gggtgggatat	gggatgaatt	ccctcagaca	gcattaggac	9900
55	ttggatctca	gcagactgat	tcttgaccca	aatgtctctt	cttctctagc	aggagtaagt	9960
	ccttatctaa	gatgtactct	gctcatgaat	atgcaaatca	attgagtcta	tgggtggtaaa	10020
	tatagggatg	tctacacccc	tcaaaaactt	aagatcactg	tcgtcttcac	agtcacagga	10080
	gtacacagga	catcaccatg	tgttgtagct	gtatcatcct	cttctgttta	gcaacagctg	10140
	cacgtaagg	gcttacagta	gcaggcttga	ggtctggcca	tacactcatg	tgacaatgac	10200
60	atccactctg	tccctccctt	cacaggtgtg	cactcccagg	tccagctgca	gcagtctggg	10260
	gctgagctgg	tgaggcctgg	ggcctcagtg	aagatttccct	gcaaggcttt	tggctacacc	10320
	ttcaciaaac	atcatataaa	ctgggtgaag	cagaggcctg	gacagggcct	ggactggatt	10380
	ggatatatta	atccttataa	tgattatact	agctacagaa	ccagaagttc	aagggcaagg	10440
	ccacattgac	tgtagacaaa	tcctccagca	cagcctatat	ggagcttagc	agcctgacat	10500
65	ctgaggactc	tgcagtctat	tactgtgcaa	gacacagtgc	tacaaacaca	tcctgagtg	10560
	gtcagaaacc	ctggaggaga	agcaagcaga	gctggaatgg	agatgacaga	aagattatca	10620

ES 2 906 462 T3

	tttagacttg	ctcagaaaaga	gaaatthttga	atgcccattt	attgcctctt	ccttacagta	10680
	ctatagtgcc	tgtthtttgtt	gacatthttca	aactaattht	caaagtcact	accacaatth	10740
	acaatcacat	aaaaagcaag	caaggataac	attatthttct	gtgcttactt	gccatthtata	10800
	ttcttgctta	ttctcatctc	actgaggtca	tattgggaca	ttaaattthct	ggggttactt	10860
5	tttattaaaa	atthtttcatt	attcattcac	tttacatcct	tctagtcttc	ctctcacaca	10920
	tgccttatcc	ctthttctctc	tgagaggatg	gagccctccc	taccctcgta	tccccttacc	10980
	caggcacatc	aagtgtctgc	agtactagga	atattctctg	tcaatgctgc	cagacaaggc	11040
	agacaagtta	ggggatcagg	attcacagga	aggcaacagc	ttgagggaca	gccccactg	11100
	aagttattgg	tggattcaca	tgaagactga	gttgcacatc	tgctacatat	attcaggggt	11160
10	cctatthtaca	gctcaagtag	actcttggtg	gtgggttagt	ctcttagaac	cccaagtgtc	11220
	cagggttagtt	gactctgtgg	gtcttccttt	ggagttccta	tcccctccag	atccctcagt	11280
	tcttctccca	actcttccat	aagacacccg	taggtccatc	caatgthttg	ttttgggttt	11340
	ttctgcatct	gcttcagtca	gctgctgggt	ggagcatctc	tgaggataat	tatgagaagc	11400
	tcttatgtgc	aagcataaca	ggatatcatt	attagtgtca	gggactggtg	cttggccatg	11460
15	ggatgggtct	caagthttggt	cagttattht	gccattccca	cagtctctga	taatctthgt	11520
	ccctgcattt	cttgtagaca	ggaaaaatat	tgggttgaaa	gtthttgtggg	tgggttggcg	11580
	tctctattgc	tccactgggc	ttctthttctg	atataggagt	ttgcctcttc	aggttccata	11640
	ttcccaaagt	agtgtgtcac	actaaggcca	ctcccatata	gagggacact	cattctcttg	11700
	ccagctctct	gtccaccttc	attggacctg	aggthctctga	atcatacaga	actgcattgt	11760
20	tgcaaccaca	cagaacaagg	ctatctatca	gaggtccatc	ataccaggac	catcaaggtt	11820
	caccttactc	ccaatactga	ctacaaaaag	aacatcaagg	accaatgcag	tctatatgga	11880
	taaacacact	tgaagaaca	caaacaagat	tgagggcaac	atgacacctc	caaagcatac	11940
	ctaaccgagt	acagcatgcc	ctggatatcc	taacacaaat	aaaacacaag	aaagttacct	12000
	taaatccagt	cttataaaag	tgatgaaggc	ctthtaaatag	gaaatgaatt	aatccttagg	12060
25	ataatacagg	acaatacatt	cgaacagata	gaggtcttht	ggaggaaaga	aataaatccc	12120
	tcaaagacat	acatgaaaa	acaathtaac	aggtgaaagt	aataactaca	atggtgtaa	12180
	acctaaaaat	ggaaatagaa	gcaataaagt	aacacaaact	tagaatcttg	aaggtggaaa	12240
	acctagagaa	caggaatact	agatgcaagg	atgatatctt	ctaggtccat	ccatttgctt	12300
	gcacaattta	tcatgtcctt	gctthttaata	gttgaacagt	atthtcattgt	ttaaataaac	12360
30	cacatgttct	gtctccattc	tctggatgag	gggttgagca	agthttttcca	cattctggct	12420
	attacaaata	gagctgctat	gaacctagta	gaaaacatat	cctgtgtatg	gtggagagtt	12480
	ttggagtata	tcaccaagag	tgttatagct	gggtcttcat	gtagaactat	tcctaathtt	12540
	ctgagaaatc	ccaagtccaga	tttctagaat	ggttgthtcaa	gtgttcactc	caaccataca	12600
	tggaggactg	ttthtccttg	cagcatgtgc	tgtatthttga	gtthtttgatc	ctagccagtt	12660
35	ttatcctgca	tttcacactt	agatatggac	tatggtacag	gacagagaga	aaccaacctt	12720
	ctactcacca	ggatattcta	cctgctacca	atthtatttat	ttatthtattt	atthtatttat	12780
	ttatthtattt	atthtatttat	attagagaac	aacacctatgc	agthtttagaag	aagtactaag	12840
	acgtcagtga	tgttatactg	tgcctaacct	tgcattgtac	aatctcagct	ttcaggtaag	12900
	acagtgcattg	actcttatgc	agtgccaaat	gtthttctgat	tgtatthtatg	gtctattgct	12960
40	taggaatgac	ctctctcaaa	ataaacatgg	tcaaaagccc	atggcctgag	atgacagagc	13020
	ccctagtaga	ccctagttht	atthttctgaag	tttagatatc	ataatgactt	ataaataactt	13080
	atgthttat	aatagattag	agctgctctc	agccatgacc	aaggagcttc	tgtgttcaat	13140
	gaataatgat	tgatgcagac	attcgtgagt	ggtcaaagt	gtgagaatga	ttagagagtc	13200
	ctcagccaca	caagcgttaa	tgatatgaac	tttccaatat	attaactgta	ttaatgaata	13260
45	aatgcagaca	tcatatgaga	tctcatttag	agthcttagg	tattgcattt	ttatatacaa	13320
	ttatgcatat	cagtcataat	tagtgtataa	aggaaattgt	ctagcataat	agagaaaaat	13380
	aggacagtca	agaaacaaaa	gagtagaaat	tatgggtgaa	atatgcagt	tgaatattht	13440
	acatgaaaat	tttaaccata	tgtaaaattg	ttatthttgt	ttthtcagaat	gagthttgctc	13500
	attctthtgac	atthtttattc	ctgtgtgaaa	tatatcagga	tcatatgtat	ccattctgta	13560
50	tggctctgact	tccactggga	atthtccaata	tatctcttcc	aactaactga	ccagthttctt	13620
	ttthttcttat	ttthttctctt	tctcgtthttg	ttthgtcttg	ttthgtthttt	caagacagg	13680
	ttthttctgtg	tagctctggc	tgtcctggaa	ctcactthgt	agatcaggct	ggcttcgagc	13740
	tcataaatcc	acttgctctc	gctcctgag	tgtgggatt	aaaggagtgg	ctaccacgcc	13800
	cggctagthtt	ttthttttctt	tataagaaca	acattthactg	gatggtcact	tacatatcca	13860
55	gaggttcagt	caattattat	caaggcagaa	gcatggcagt	ggtccagtag	tcatggcact	13920
	ggggaaggag	ctgagagatc	tacatcttgc	tccaaaggga	aagaggaata	gtctgacttc	13980
	catgtgtttc	agaggagggt	ttcattthccc	acccccacag	tgacacactt	cctccaacac	14040
	ggccacacct	cctaataattg	ccactcttg	atcaagcata	ttcacaccac	aaaggaaagt	14100
	ttagagataa	accataagaa	aattaatgaa	gtcattthtat	cttatatgct	caacatgact	14160
60	agtacttaaa	accataattht	tacatgtaca	atattthcatg	gcataaacata	ttthtttatat	14220
	ttthattaga	tattthttctt	atthtatattt	caaagtgtgat	accctthtccc	aattcccctc	14280
	caaaaatccc	ctatgccttc	ccctcatagc	cagctcccaa	accacccac	tcctgcttht	14340
	tggctcctggc	attcccctat	actggggcat	aaaaccttca	caggaccaag	tgctctctct	14400
	ccattgatgg	ccaattaggc	cactctctgc	tacatatgca	gctagagcca	tgagttccac	14460
65	catgtgttht	ctthtgattgg	tggthtagtt	ccaggagct	ctgggggtat	tggthtagtt	14520
	atattgttcc	tcctatgggg	ctgcaaaccc	tttcagcccc	ttgggtattht	tttctagctc	14580

ES 2 906 462 T3

	cttcattggg	gaccctgtgc	tccatccaat	ggatgagtg	gcctccactt	ttgtatttgt	14640
	caggaactgg	cagagtctct	caggagacaa	ttatatcagg	ctcctgtcag	caaaatctcg	14700
	ttggcatctg	caatagtgtc	tgggttttgt	gggtgtttat	gggatggatt	tctgggtggg	14760
	gcagtctctg	gattgtcatt	ccttttagtct	ctgcttccac	ctttgtcttt	gtaactccat	14820
5	ccatgggtat	tttgttcccc	cttcaaagaa	ggatcaaaat	atccacactt	tagtcttcc	14880
	tcttcttgag	tctcatgtgt	ttttcaaatt	gtactctggg	tattctgagc	ttctaggcta	14940
	atatccactt	atcagtgagt	gattatcatg	tctgttcttt	tgtgattgag	ttacctcact	15000
	tagcatgata	tcctccaggt	ctatccattt	gtctaagaat	ttcataaagt	cattgtcttt	15060
	aatagctgca	tcgtactcaa	ttgtgtaaat	gcaccacatt	ttctttatcc	attcctctgt	15120
10	tgagggacac	ttgggtttttc	ccagcttctg	gttattataa	ataaggctgc	tatgaacata	15180
	gtggaacatg	tgtccttagt	acatgttgga	acatcttctg	ggtatatgcc	caggagtgg	15240
	attgctggat	cttctgggtg	tactatgtcc	aaatttttgg	ggaacctca	aactgatttc	15300
	ctgagtggtt	gtacaagctt	gcaatcccac	accagcaata	gtggaatgtt	catctttgtc	15360
	caagtccctg	ccagcatctg	ctgtcacctg	agtttttgat	cttagccatt	cttactgtgtg	15420
15	tgagggtggaa	tcttgggggtt	gttttgattt	gcatttccct	gatgtttaag	ggttttgaac	15480
	atTTTTtaggt	gcttattaga	catttggtat	tcctcagitt	agaaatcttt	gtttagctct	15540
	gtaccacatt	tttgaatagg	gttatttgg	tttctggagt	ctaacttctt	gagttctttg	15600
	tacatatggg	atatttagccc	tctatcagat	ttagaattag	taaggatctt	tccccaaact	15660
	gttgggtggtt	cttttgtctt	attgacagt	tactttgcct	tagagaagct	ttgcaatttt	15720
20	atgaggtccc	atTTTtcaat	tcttgatctt	atagtacaag	ccattggtct	tttgttcagg	15780
	aatttttccc	atgtgtccat	atgttcaagg	catttcccca	ctttctccac	tacaagtttt	15840
	agtgtctctg	gttttatgtg	gaggtccttg	atccacttag	atTTTgagctt	tgtacaagga	15900
	gataagaatg	gatagattca	cattcttcta	catgctctct	gccagttgag	ctagcaccat	15960
	ttgttgaaaa	tgtgtctctt	tttttcccc	actggatggt	ttttagctct	tttggccaag	16020
25	atcaagtgac	cattgggtgtg	tgggttcatt	tcttggctct	caattctagt	tcactgactt	16080
	acctgtttgt	cactgtacaa	ggaccatgca	gcttttttca	caattgctct	gtagtacagc	16140
	ttgaggtctg	ggatgggtgat	tctaccagag	agattctttt	actgTTTgtga	ataatttttg	16200
	ctatcatagg	atattttttt	atTtcagatg	aattttacaaa	ttgctctttc	taactctgtg	16260
	aacaattgag	ttggaatttt	gattgtgatt	gctttgaata	ctcaagatat	aattttacaaa	16320
30	acacatgaaa	cttaacaagg	actactaaag	tgcagatact	tcgatccttc	ttagaagggg	16380
	gaacaaaata	cccatagatg	gagttacaga	gacaaagttc	ggagcagaga	ctatagggaac	16440
	gaccatccag	aggtccacct	ggggatccat	catgtaaaca	accacccaaa	acagacacta	16500
	ttgtggatgc	caagaagaac	ttgtctgacg	agctctgata	tagctgtctc	ttgagaggct	16560
	ctgcaggggc	ctcagaaagt	ggaggctcac	gagcatccat	tggaaggagc	acagggtccc	16620
35	caatgaagga	gctagagaaa	gtactcaagg	agctgaagg	gtttgcagcc	ccataggagg	16680
	aacaacaata	tgaactaacc	agtaccccca	gagctccctg	ggactaaacc	accaatcaaa	16740
	gaaaacacat	ggagggactt	gaagctcttg	ctgcatttat	agcagaggat	ggcctagatg	16800
	gtcatcaatg	ggaggagagg	tcaatggctc	tgggaagggt	ccatgcccc	gtatagggg	16860
	atgccagggc	caggaagcag	gagtgggtgg	gctggggatc	agggaggggg	agatgatagg	16920
40	gcattttcag	tggggaacct	aggaaagagg	ataacattta	aaatataaat	aaagaaaaata	16980
	tctaattaaa	aaggattacc	tatgtgcatg	ggagctcatg	agcagcagg	gtcactctaa	17040
	ggccaataat	ccacatagag	cgatgagctg	tgtgtgaaca	ggactctgta	tcctctgtgg	17100
	tttcttttct	taagtgtatt	aactgatctg	tccagctgtg	attgacatgt	gatgtctcca	17160
	tgtcaagcc	cagtaaagat	tctctgttaa	ataccttaca	gacttatgtt	tacttgtttt	17220
45	tatttgcctt	tcattttttt	ttaaaaagtc	atacaatgta	ttctaataac	tcattctccc	17280
	atctccaatt	tattcttaagt	ttttcttaac	tcatccaacc	acacactttt	taattctgat	17340
	aaagcaccoc	cccccccaaa	aaaaaaccca	accaaccaaa	aaaaaaaaaa	gccaagggaat	17400
	ttaaaagggg	attgaaagca	aataaaaact	aaacaaaaaa	gtaaaaacta	cacacacaca	17460
	cacacacaca	cacacacaca	cacacacaca	cacacactca	cacacacaca	cacacaccac	17520
50	acacacacac	acccatgcac	gaacacacac	acacacacac	acacacacac	acacacacac	17580
	acacacacac	acacatggaa	tccagtaaaa	ccacaactct	ttacctatga	tacacaggaa	17640
	aatataagtc	aaacaaacag	aatggaagaa	ggtggtatta	taaaaatgtc	tgcacaaata	17700
	ccattaagtt	cattttcttg	ttggctacca	actgctaagc	ctgtctccct	tgattaatgt	17760
	tgttatcat	cccctatgaa	ctccattgga	ggacactaat	ttttccttct	gtctccagga	17820
55	attgaagtgt	tgcagaactc	tcagtagctt	tatttacctg	cacaatacag	cctctaattcc	17880
	aaccagtga	aattaccaca	tgagagactt	ccaaatgaaa	gaacaggtaa	agttgtctac	17940
	tggcaagctt	agtaatatca	tgtaaatgcc	ttagaattta	atgacatatg	tcactcctctg	18000
	aggTTaataa	atcccccttg	gtgcataat	acctggaact	caccactaac	ataatacaac	18060
	aattaaaaaa	ttccaactg	gatgcagagg	aatccctgag	ggacatttgt	tgattttgta	18120
60	gcacaatata	attatttttt	gggggggaaa	tgtctgaatg	ttactctttt	accagtgata	18180
	atctattcta	ttaatgtgta	cataggtagc	actaattaaa	atcactgtgt	tatcaggtaa	18240
	tgaacagag	gaagtaggat	gctgggaaac	agacttttgg	aagggtccca	gggaaaccac	18300
	agggacctag	tggtgataga	ttatggtgag	agtcctgaga	gtggtcatag	attatagcat	18360
	atttcatatg	caattgaaaa	tttcaaagaa	tgaaaatcct	tatgaaatat	agaaataaca	18420
65	actttactta	tgtacatata	cttcatagta	caatttttac	actgtgcata	tttctcctgt	18480
	aacatctggt	tcctcctatt	ttcctttatt	ctcctagaca	atttactga	tacaatctca	18540

ES 2 906 462 T3

	tgttttt	tgta	tataa	tataa	agctgt	tgagtc	18600
	ttaatgt	tgatttt	attgtct	ttaata	tatctc	tgcatcc	18660
	ttttcaaa	caatgtaa	ttcttact	tttctgt	aaaact	ttgttg	18720
	attaccat	cttagtg	aaatcc	ttgacac	tatagct	gctataa	18780
5	agttatt	gatcct	caataat	tgatagg	atatttt	cactttt	18840
	tttagtc	ttagtga	ttgaag	atataac	ttggaa	aaatatta	18900
	ttccatat	tgaaaga	cgctaaa	aaaaac	gccact	gatatct	18960
	ccttcct	ccttcct	ttccttc	tcttcct	ccttcct	ttccttc	19020
	tcttcct	ccttcct	tcttcct	ctccttc	ttccttc	ccttcct	19080
10	ctccttc	tcctcct	ttccttc	ccttcct	ttccttc	ccttcct	19140
	ttccttc	ccttcct	ttccttc	ccttcct	ttccttc	ccttcct	19200
	ttccttc	tcttcct	tttcttc	tcttcct	tttcttc	tcttcct	19260
	tttcttc	tttcttc	tttcttc	ctccttc	tttcttc	tttcttc	19320
	ccttcac	ccccttc	ccttcct	ttcccct	ccttcct	aatctac	19380
15	ctgtta	attaac	cccagag	agcaac	tcaggt	catctac	19440
	gaaattt	catgtag	acatcta	catctgt	ggggtt	aaagtct	19500
	ggataca	cctcaga	gaatagg	tggac	catact	cctaaca	19560
	gaaatgg	ttcttct	gctggac	gtcctta	aagaa	ctgctca	19620
	atatgca	tacccaa	tatggc	aataca	tgtccac	ctgaaga	19680
20	cctatga	atgttct	cacagtc	gaagac	attctag	cgaagtt	19740
	attccga	tcctatt	tagaa	aggaac	cgcgct	gcctccg	19800
	cctccgc	gggtttt	gcctccc	ggcgccc	tcctcac	gagcgt	19860
	acgtcag	aagggcg	cgagcgt	gatcct	cccgac	caggac	19920
	gcccgct	cataaga	ggcctta	ccccag	agcaga	catttt	19980
25	cgggact	gtgact	ggcact	ttctttc	agagcg	aggcgag	20040
	aagtagt	ttctcgg	ttctcgg	ggatctc	ggggcg	acgccga	20100
	ttatata	acgcgcg	tgtggc	ctagttc	cgagccg	atttggg	20160
	cggttct	ttgtgg	ctgtgat	cacttgg	gtagcgg	gctggg	20220
	ccggggc	cgtggc	gggccc	gtgggac	agcgtg	gagacc	20280
30	agggctg	tctggg	cgagca	tgccctg	tggggg	ggggag	20340
	gcaaaat	ggctgtt	gagtcct	tggaa	ttgtga	ggctgt	20400
	tcgttga	aaagtgg	gcatggt	cggca	ccaagt	gaggcct	20460
	ctaagt	aaagctc	ttcgggt	atgggct	gcaccat	gggacc	20520
	cgtgaag	gtcactg	ggagaac	gtttgtc	tggtgcg	gcggcag	20580
35	tgggcgt	gttgggc	gcacccg	ccttggg	gcgcgcc	gtcgtgt	20640
	gacgtca	gttctgt	cttata	aggggt	cacctgc	taggtgt	20700
	gtaggct	ctccgtc	ggacgc	ttcgggc	gggtagg	tcctga	20760
	acaggcg	gacctct	gagggg	ataagt	cgtcagt	tttggc	20820
	tttatgt	tatcttc	agtagct	gtccgg	tgaact	gtcggg	20880
40	ggcgagt	ttttgt	tttttag	acctttg	atgta	ttgggt	20940
	atgta	cagtgt	ctagtaa	gtccgct	ttctgg	ttttgg	21000
	tttgtag	gtgttg	ttaatca	gcatagt	tcggcat	ataata	21060
	aaggtga	actaaac	gggatcg	attga	atggat	cgaggt	21120
	ccggccg	gggtgg	gctattc	tatgac	cacaac	aatcgg	21180
45	tctgatg	ccgtgtt	gctgtca	caggggc	cggttct	tgtcaag	21240
	gacctgc	gtgccct	tgaactg	gacgagg	cgcggt	gtggctg	21300
	acgacgg	ttccttg	agctgtg	gacgttg	ctgaag	aaggact	21360
	ctgctatt	gcgaagt	ggggcag	ctcctgt	ctcacct	tcctgcc	21420
	aaagtat	tcattgg	tgcaatg	cggctgc	cgcttg	ggctac	21480
50	ccattcg	accaagc	acatcgc	gagcgag	gtactcg	ggaagcc	21540
	cctgtcg	aggatga	ggacga	catcagg	tcgcgcc	cgaactg	21600
	gccaggc	aggcgcg	gcccga	gatgat	tcgtgac	tggcgat	21660
	tgcttg	atattgg	ggaaa	cgctttt	gattcat	ctgtggc	21720
	ctgggtg	cggaccg	tcaggac	gcgttgg	cccgtga	tgctga	21780
55	cctggcg	aatggg	ccgcttc	gtgcttt	gtatcgc	tcccga	21840
	cagcgca	ccttcta	ccttctg	gagttct	gagggg	gctgta	21900
	tgcaaaa	gatgat	taaaca	agatgt	taaa	gttttct	21960
	tcatact	ttaaga	tgagaac	gtacct	tttga	aggattg	22020
	ctacggg	gggggtg	ttggatt	tgaatgc	ctctt	aaggctc	22080
60	actattg	ttatgaa	tttcata	gatatca	atttaa	gcaaa	22140
	attaagg	agctcat	tccactc	gatctat	tctatag	tctcgtg	22200
	tcattgt	tctcttg	cccactt	ggttcta	actgtg	ccaaatg	22260
	cagtttc	gcctga	cgagatc	agcctct	ccacata	ttcattc	22320
	gtattgt	gccaagt	aattcca	gacctcg	tcagacc	agagaag	22380
65	ctattcc	gttcct	tctagaa	ataggaa	cctagg	caccggt	22440
	atggcat	ccctgt	ggttc	agcaga	gtatc	tgacaa	22500

ES 2 906 462 T3

	tcagcatgaa	aggctcctgct	acctaataaaaa	aaatagacag	atgagattta	attaaccta	22560
	ataatTTTTT	tcacaacaac	agagtgaata	cgcaattttac	agaatgacag	aaaacttttg	22620
	cacactttgc	ctgtgacagg	gaactaatat	gaagaatttg	caaggaaactc	aaacaactct	22680
	acaacaacaa	cagcaacaag	aaccaaataa	ctccgttaaa	atgagcaaaag	gacatgagta	22740
5	gacattttca	aaagaacaca	tagaaatgga	taataaatat	ataaacaata	ctcaacatca	22800
	ctaaccatca	gggaaatgca	aattaaaacc	acaataagat	atcatcttcc	accagtcaca	22860
	atgactatta	ctaaaaactc	aaataatatc	agatgttgct	gaggatggga	aatgaaggca	22920
	actcttagac	attgttgatg	aggatgtaga	tgagtacaac	ctctgtggaa	aatggatggg	22980
	agattttcca	gaaaactaga	aatagaactg	tcattttggtc	cagcaatccc	actactgggt	23040
10	aactacccaa	aggaaaataa	actattatTT	caaaaagata	cccaccttct	atgcttacca	23100
	taaaactact	ctcaatagca	catatgtcaa	actgagtgtc	tgccaaccga	tgattttata	23160
	aaagaatata	gcatgtatgc	acaattcaat	actagtcagc	cacaataagg	aatgaaactg	23220
	tgtcttttgc	agcaagatgc	atagaagtgg	gggacaatat	aattagttaa	ctaactcaca	23280
	aacagaatgt	acacatgtac	acattattac	ttgttaagtgg	gaggtaaaaca	gcgtgtcac	23340
15	aaggatttgt	agagagaaat	tacacacatt	ggagacttac	aaggatgggc	gggcagaagg	23400
	tgggagcatg	atgagtcatt	acataacagg	cacaatataa	aataattaag	aattgaccaa	23460
	tgatctttaa	attaaaatgt	agaatatgat	caataaatga	acttgatatt	agttgacctc	23520
	attaaattta	aaaacttttt	ctactcaa	gactgtaaga	aaatgaatgc	ccggttacag	23580
	atgagaaact	gtttgcgagt	caaataacca	ccaatgtaac	tataataaga	aacttcagaa	23640
20	ctcaactgtg	aataaaaaag	aaacaactga	ttgataaatt	aggcaagggt	ttctacagac	23700
	atttcgtcaa	agaagatgtg	cagatgacac	tgaagcatat	aaacaggatc	tcaacaggat	23760
	tttccgttag	agaaattcaa	atcaagcccg	caaagagaca	ccactgtaca	cttttttaaaa	23820
	tggctgaaat	taagaagaaa	tacagataac	atcaatgctg	gtgagcatac	caggttgtcta	23880
	gaggctaaaa	cattgctaac	aggaatgcaa	aatgaaacag	atactcagga	aaataatttt	23940
25	tagttttctc	taaaatcaaa	cataccctta	acacctgaat	atttgcatca	gagaaaaaca	24000
	atcttacatt	cacgcataac	ttctattcaa	atattcaaga	tatcgtgtgt	atgtgtgtta	24060
	gaaagttaaaa	ataacataaa	tgtctcaaaa	tttgaatagg	tgaagaacta	ggaagcatct	24120
	ataaattgaa	taccaccagc	aataaaaaaa	taacaagtga	ccgatacata	aactattaca	24180
	ggtgaactcc	agacattgtg	ctaagtga	gaagccagtc	tcaaagatca	aaggacaca	24240
30	gctgtaagca	ccacggtcat	cctcaggtgt	cagtggtttg	ggctggactt	tctgtgtctc	24300
	tttctgacc	agaccagat	attgagctcc	accacttgca	gatggaaaat	cctattttca	24360
	accatgcagt	gaggtttgaa	ctgcttcaca	gactgaacga	aacaaacacg	ggctcctttg	24420
	aacagcgctc	ggcatttgtt	ccaaccacaa	gagaacgtcc	ctcagctctc	ccacctccgc	24480
	ggttctctcc	tgcaagccag	cagccctgca	gtttagcctg	catctcccgt	gcatccaccc	24540
35	atctccctcc	aagcaccttc	ccccacaccc	tccactgttt	ctgagagcac	aggcaggctt	24600
	tgaacttttc	cgcattctgt	tgttattgaa	gttaggatgt	ttaggaccaa	cttaaggatc	24660
	atattttatg	actgaattcc	agtgcccttt	ctctcctggg	acagagtgc	taaccaagtt	24720
	tctgcagggtg	gagacgaagt	tgagcttttt	tcttctcag	cctaggagat	gagcgctaat	24780
	tggagggttg	gcagaagctt	cccaccatcc	cagcactttg	gttctggtgg	ggcggaatcg	24840
40	gtgccatagg	gcagagctag	aaaccgcgga	tgttaagttc	ccagtggcac	tggaccacag	24900
	gcagagcctc	catccacgag	tggggctcta	tgggaagaagt	gagtcctctg	ctctcagtag	24960
	ctctcgtcca	gcaactgaac	tcagcatcat	gtgctgtgtg	cagggtcaga	gggccaacgt	25020
	actggccctc	gggaaagcgt	ttcctctggt	gggagttggt	agaaggtgtc	ctgtcttctt	25080
	ggctgcatct	gtccgcagtg	gagtttacat	catgctgagc	tgggatgtgg	aaggaaaggaa	25140
45	gagcatctta	gatcaaata	gatgactggc	cttactgagt	tttctagatt	ttcctgaata	25200
	aatgttttct	cactcatgtg	gtgctgttag	agtctttcca	aacctgta	ttcccaaaa	25260
	aatttttact	ggtctcatga	gggcattgat	tcattgagcc	cctcatgctg	tcaaagagaa	25320
	atagaactgt	tttttttttt	cacttcata	cgaacatcca	tgggttatca	aataatgggc	25380
	tggcttttct	tccaacactt	tacagacacc	atcaattttc	ttcttgctta	taaggtttta	25440
50	accagaagaa	tgctgtcatg	gtcttttctg	ttcttttgga	aggaatgcc	cctctactca	25500
	cctccacttg	tctgcctgta	tttctatttg	tctttggttt	tcaacaattt	taataagatt	25560
	tacctaaatg	tgtgtggggg	gagcatgggg	tgttattctg	ctgttctgtg	ttctctgaga	25620
	tgcatggatt	caccatttac	tctgtctcca	tttttgtaa	aacaattaga	aaaaaagtca	25680
	gtatgagccc	agaaacaagc	ctccctgaag	tgggcacagg	accacctggg	ggcgctcagg	25740
55	accactgaa	cacaagagcc	agccccaggg	caggtgcaga	tgccgggttaa	gttctggttt	25800
	cctgtcaacc	ctgtggcttc	ctctccataa	aacagtttcc	tttgtggcat	atctctggat	25860
	tccttatcct	gttcttctctg	tgaagtctct	gaagaagaaa	catttgcgt	aacaagagaa	25920
	aaactttctc	acatgcacca	aaggcagagt	cacctacagt	cacttactcc	tgtttctcaa	25980
	tgtcaataag	ttaccaatgc	ttctgaagt	aatcagtaa	atctataaaa	ggtgcggtgt	26040
60	ttaaactcagc	attacagccc	agctcaacag	aactccaaag	gtcagccagc	agcagccagg	26100
	aaaaagtgc	tgctgggcat	tggggcagag	ggagttacca	tccagtgc	gagaagaaag	26160
	cccccggtg	ggtcattgtc	aggactccaa	tcccacagtt	ccaattgtag	gtgatgccag	26220
	gcaaaggaag	agagacccca	ccaatggtta	gtgtggatgt	cgagtttgat	gtttccacac	26280
	tcacactcca	ggtgaatatg	aaaagattta	ttagctctat	ttctgagggtg	tctgctgaga	26340
65	gcagcacagt	cctctcaaga	aattacagat	tggaaatttc	tcagtagagc	aggaaaggag	26400
	gctggctcag	ggccttataa	tgatttggtg	gtggggtcgg	cggggggggg	ggggcgtttc	26460

ES 2 906 462 T3

	tactcaggag	aaggagcttg	tgtgatttaa	acctcacact	gacatcacat	gagggagctt	26520
	ccatgatttc	ttactagatt	tcccatgtgt	gggggacaag	gatgaggagg	aataaacctt	26580
	aattcatcag	catcaaggca	ccaaaaatag	gacctgacac	tttattctcc	ctagcagctt	26640
	aagaaaatga	gtgaaaaaga	gagataagag	tccacccatg	tgctgaaaag	catagctctt	26700
5	ggtaaagacg	agaaaaaggc	actcctacga	agaaggggtt	gggcagaagc	tttatgctga	26760
	aggggtttggc	taaagagaca	taatcaacag	gttacaggag	gggctactga	tgttcatgga	26820
	ggtggctctc	acacatgcat	actgaacaaa	catgtctgta	acgtatgacc	cctgttccact	26880
	taccagtggg	gacttagcat	ttaaattcat	tccagtcagg	ccctatgtgc	aaacagcaga	26940
	agcagagaca	caaaggtact	caggggtgcag	cctctgtgaa	cggccagagc	caggccatgg	27000
10	tcagcggctc	cggattagga	gaaagttcct	gatatcactg	tagtgttcaa	tcaaagctgg	27060
	ggttatgggt	tgtggaacag	gggtcagttc	atcagggggt	gggctgcaat	tgtcttcata	27120
	gtgcttgctc	cagtgccggt	gcttactgag	ccactagaga	aaaaggttta	attgagcttc	27180
	ttttaaataca	acattttgaa	ttattttatca	gacgtttcaa	atatgtcatg	ttgttttagat	27240
	tctattgtctg	gagagtttaa	gtgatatttg	gggttttgta	actctgtttt	ttcatacttc	27300
15	ctgaattgct	tatctgtttg	cttttcatta	gctaaactat	cgcttcttct	tatttttttaa	27360
	ttcattctga	ttttgatgaa	tatttaattc	cctttagaat	gtgaatataa	tgtacattgt	27420
	gtgggtattt	tgattttggt	tcttggttta	cttagtgcca	aagactctgt	aagagttcct	27480
	tgtctataga	tagccattat	ttagtggctt	tctgaaatgg	tggttttagt	accaaagtac	27540
	tggactttgtg	agtaggctca	ctgccccctg	caggtcctag	atagtggagg	cctcaggaac	27600
20	tgtttctcat	ttggaatgcc	tttgtttcag	cagattttgt	ggttggttgt	taagttccacc	27660
	ctccacatta	gtagatgtcc	ttacagatta	gagctgactc	tggtagaagc	agttgagtg	27720
	atgcttgata	tctgtgcaca	gggagaagct	ctctgttgcc	tcaggcgatg	gactgggtcta	27780
	tgaaatgcac	agtgacctga	gttccctgct	cagcccctga	gaggtggacc	aagctggaca	27840
	cacatgagcc	accgagcctg	gcaagcaaaa	gcgccagcct	tgatggaaat	ggcgagctga	27900
25	gcggcattcta	ctcagtgtgg	tttcttttgt	tattaagagc	tttagtgtgg	tggtctgtttc	27960
	aaattcccg	tgtagttagta	atatactggg	tatgtgagca	ggcccgtggt	cttttgcggt	28020
	gttggaatca	ccgaagtaat	gagaagctaa	tctcattttc	aactgctgta	cactggtggt	28080
	attgagtttg	tatgaggtca	tgcagtttga	acgtcaggcc	agtaggtggt	gctcgcaggt	28140
	aagagccggc	tatggtggca	gcagaagggt	ttatgcttta	ctggtgatta	aagtgggaaa	28200
30	cttggcgtgt	tccagatctt	agagaaaaga	tttttagtta	tttctcattc	aacctgatac	28260
	tacctgaaag	tctctcgaat	gtaactttta	ttttgtcgag	atgggttctt	tctataacca	28320
	ttttttatgt	tttttttgtg	aaaggatgtt	gtttcatcaa	atgctgtttc	agcatcaatt	28380
	gaaaaaagtt	atatgtggat	taaagatcaa	aatgtaaaaa	ctaacactat	aaaacctctg	28440
	gataataaca	taggaaacag	aatttaggag	gtaagaactg	acaaaggttt	tataatgaaa	28500
35	atgctagaag	tagttgcaac	aaaattgaaa	attgacaaat	gggacctaa	taaattaaag	28560
	aacttctgta	cagcaaaaaga	cactatcgac	agagtaaaac	ggcaacctac	agaatgggaa	28620
	ataaaatatt	tgcagcctat	acatctgaca	aaggtccgac	acttagtata	tacatggaaa	28680
	tttaacaaac	atacaagaaa	taaaaagtga	ccaaaggaca	tgaaaagaca	cttcaaaaaa	28740
	gacctacatg	tggccaacaa	gcataggaaa	aaatgctgaa	tatcactatc	attagagaaa	28800
40	tacatatcaa	aacctcaatg	aggtaccgtc	tcacatcagt	caggatggct	aatcttaaaa	28860
	aaaaaataac	agatttttta	ggttacagaa	aaaaggggaa	atttatacac	ttttggcggt	28920
	aatataaatg	agttcaacca	ttgtggaaag	cagtggtgtg	atccctccaa	taacctaaaa	28980
	cagaagtttc	atgtgacctc	acaatcctac	aactggacat	atacctaaag	gaatataaac	29040
	atgtagggtc	actgcagcac	tatccacaat	agcatagaca	tggaatttac	ctaaatcccc	29100
45	atcactggca	gaatgataga	gaaaaatgtg	gtacatacaa	ccatggaata	ctatgcagct	29160
	aaggaaagaa	tgaaactatg	tcccttgtag	gaacatgatg	gaactggcag	tcaataactct	29220
	tagaaaaacta	attcaggaac	agaaaaccag	atattatata	ttctccctta	tttggtggag	29280
	ataaaataaaa	gcaaataattc	ttccagggcc	tgagtcttcc	ttattcaaca	agtcattcta	29340
	aattaagtgt	tcagcaagtt	gctgatactc	atctaaatat	tctatttcat	ctgggccact	29400
50	tacatcactc	aaaaagcaat	gagagctata	tttctaaggg	gggttctagg	ataataaata	29460
	cctgaatagt	gagaatatga	aggatatgga	aactgggcca	cttatatcac	tcaaaaagga	29520
	atgagagcta	tatttataag	gggggttcta	ggataataaa	tacctgaata	gtgagaatat	29580
	gaaggatatg	gaaactgggc	cactttatc	actcaaaaag	caatgaaagc	tatatattaca	29640
	aggggggttc	taggataata	aatatctgaa	tagtgagaat	atgaaggata	tggtatgggtt	29700
55	tttttttaact	caatgggcac	ataactgtgg	gagatactat	attcctatga	agaaggattt	29760
	cagacttcag	agataagtaa	tgtttcctac	attgtgcttg	tgacttgga	gcagtggatt	29820
	gaagagtgtg	ataagtgcc	agaccaagca	gaacagaaat	cagcatgtaa	agatgatgat	29880
	ctatggatat	gatctaaaac	catgtaaaata	cttcaaataa	ttctatttta	tgcagtttga	29940
	aataaaacac	aaaataattc	ttcttggta	attatttttg	gagctatgag	gagctatgag	30000
60	ttcaccaaga	aactcaaatt	cctattttcta	tttcaacccc	tgatttcctac	tgtcaatggg	30060
	agggaagtct	cagaaccaat	cacacatcag	acggcaaatc	tgtcaaccaa	gagtcctttcc	30120
	actgaaggac	ctgggaggtc	aggaccctca	ggaaagtgtc	ggggaccctg	tcttgggagt	30180
	gccagcaga	tctcagaact	ctccatgggt	cctgctggac	actcatgtag	ggtaacgagt	30240
	ggccaccttt	tcagtgttac	cagtgagctc	tgagtgttcc	taatgggacc	aggatgggtc	30300
65	taggtgcctg	ctcaatgtca	gagacagcaa	tggtcccaca	aaaaaccag	gtaatcttta	30360
	ggccaataaa	atgtgggttc	acagtgagga	gtgcatcctg	gggttggggt	ttgttctgca	30420

ES 2 906 462 T3

	gcgggaagag	cgctgtgcac	agaaagctta	gaaatggggc	aagagatgct	tttcctcagg	30480
	caggatttag	ggcttggtct	ctcagcatcc	cacacttgta	cagctgatgt	ggcatctgtg	30540
	ttttctttct	catcctagat	caggctttga	gctgtgaaat	accctgcctc	atgcatatgc	30600
	aaataacctg	aggtcttctg	agataaatat	agatatattg	gtgccctgag	agcatcacat	30660
5	aacaaccaca	ttcctcctct	gaagaagccc	ctgggagcac	agctcatcac	catggactgg	30720
	acctggaggt	tcctctttgt	ggtggcagca	gctacaggtg	aggggcttcc	tagtcctaag	30780
	gctgaggaag	ggatcctggg	ttagttaaag	aggattttat	tcaccctgtg	gtcctctcca	30840
	caggtgtcca	gtcccagggtg	cagctggtgc	agtctggggc	tgaggtgaag	aagcctgggt	30900
	cctcggtgaa	ggtctcctgc	aaggcttctg	gaggcacctt	cagcagctat	gctatcagct	30960
10	gggtgcgaca	ggcccctgga	caagggtctg	agtggatggg	agggatcatc	cctatctttg	31020
	gtacagcaaa	ctacgcacag	aagttccagg	gcagagtcac	gattaccgcg	gacaaatcca	31080
	cgagcacagc	ctacatggag	ctgagcagcc	tgagatctga	ggacacggcc	gtgtattact	31140
	gtgcgagaga	cacagtgtga	aaaccacat	cttgagagt	acaaaaacc	tgagggagaa	31200
	ggcagctgtg	cgggctgtag	gagatgcacg	gggttattag	gtttaaggct	gtttacaaaa	31260
15	tgggttatat	atttgagaaa	aaaagaacag	tagaaacaag	tacatactct	aattttaaga	31320
	taaatattcc	attcaagagt	cgtaataata	gccaaattca	cagagtggaa	aaggcgcat	31380
	cgcggagcag	gggatcctta	gatattggtt	ggggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	31440
	ggttgtctta	gactgttttg	tgctgttaga	atagaatacc	caagactggg	aaattttatac	31500
	tgaacggaaa	tttatttctc	acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acaggtgcca	31560
20	gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	31620
	tcttgctgtg	tcatacatatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	31680
	cctttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	aggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	31740
	catactgtta	caatggcaat	gaaatttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcatttcaa	31800
	ccacagcaag	ggtgctccta	cctcctctct	cagggcatct	gcagaaaagag	ctgcaactgc	31860
25	acgtccttcc	tccgtccatc	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcataatc	ctgtgaccca	31920
	ggaggtctgg	cataggggtg	gtcctgtgct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	31980
	ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctgggcca	agacagtcac	aggacgcac	atttatcatc	32040
	aaggaggctg	aggggttgagt	ctccagggtcc	agggaaactcc	ccacaaaagt	ggaacctgc	32100
	ccagctccac	acagcctctg	ctgggggacc	ctgctctggt	gcagagcctg	gggacaggtc	32160
30	ttgagctcag	ccagagtctg	cctccctgtc	atttaggaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	32220
	tggagcccag	cccccatctg	accttacagg	gccaaggctg	gggccctggg	ttcccctcaa	32280
	ggcgcagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttctctca	32340
	gagcccccaa	gcatacggc	accaagaagg	gtaggacct	ggcctgagga	attggcacca	32400
	aagccccaga	aactaccctg	gacacatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	32460
35	tgcttccct	tctgatccca	cctgaggtgg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	32520
	cccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgcccct	gggggacccc	tggccagtct	32580
	gtgcaaagaa	gtcaccaccc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	32640
	gagcatggcc	cggctgtctg	agggatggtc	tcctggtcct	cagagcatgg	cccggctgct	32700
	gcagggatgg	tctctgtgtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	ggtctcctgg	32760
40	aggccccca	gtgctctatt	gtcagggtct	ctcccacccc	cccgcaccaa	gagagagcca	32820
	gaccccagca	aggcttccag	tggcttcagg	tcacacccct	aggctgaccc	cagccccatt	32880
	aacacctgcc	tgagaaaagt	ccacgcacca	gaactgaccg	tctgtctcaa	ctcttgacct	32940
	cccgttctca	gggcgtctgc	tgaaaaggct	gcaactgcac	atccttcctc	cgtccgttcc	33000
	cgatgtccgt	gtgtctcctg	tggccaggaa	ggtctttctc	gggacctgag	agccgctccc	33060
45	tgaagtgtcc	ccattgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	33120
	ctgacctcaa	cagtggccgg	cacggaccca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	33180
	gctgggcaac	ttttcccttc	cccagcact	gagccccag	caccctccct	gctccccctac	33240
	cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	33300
	ctagagtccg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttcct	ccacctgaac	tcaagtctgc	33360
50	ctatgtttac	ctaatacacac	ctggtggaca	gtttggacaa	acttgacac	tcagagacac	33420
	agacacttct	agaaatcatt	atctcctctg	cccggggacc	ccactccagc	agaagtctgc	33480
	taggcactgg	ctgggcccct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcct	gcctggctcc	33540
	tgtccccagg	tccagagtca	gagcagactc	caggagcgt	gcaggctagg	aagccgcccc	33600
	ctccaggcca	gggtctagt	caggtgcccc	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcaggaatga	33660
55	ctggggccaca	cccctcccgt	gcacgcccc	tcttgcccctg	cacccacag	cccagcccc	33720
	cgtgctggat	gcccccccac	agcagaggtg	ctgttctgtg	atcccctggg	aaagacgccc	33780
	tcaacctcca	ccctgtccca	cggcccaagg	aagacaagac	acaggccctc	tcctcacagt	33840
	ctccccacct	ggctcctgct	gggacctca	aggtgtgaac	agggaggatg	gttgtctggg	33900
	tggccccctag	gacccccgat	cttcactcta	cagaccccaa	cccaagcacc	cccttctgca	33960
60	gggcccagct	catccccctc	ctcctccctc	tgctctcctc	tcgtcgccctc	tacgggaaat	34020
	ccgggactca	gcagtaaccc	tcaggaagca	gggcccaggc	gccgtttaat	aggaggcttc	34080
	ctcacaatga	aacttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	34140
	actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	34200
	gtcgtctgct	gtcctgtctca	gcccacagca	cgcagtggagg	atctgagggtg	ccacacctga	34260
65	cgcccaggcc	agaacatgcc	tcctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgctggagg	34320
	gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tcctattaac	ccagaggaaa	34380

ES 2 906 462 T3

	actaacagga	cccaagcacc	ctccccgttg	aagctgacct	gccagagggg	gcctggggccc	34440
	acccacacaca	ccggggcgga	atgtgtacag	gccccggtct	ctgtgggtgt	tccgctaact	34500
	ggggctccca	gtgtccacc	cacaactaaa	gcgagcccca	gcctccagag	ccccgaagg	34560
	agatgccgcc	cacaagccca	gcccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	34620
5	agattctgaa	cagccccgag	tcacgggtggg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	34680
	tgtgtccaaa	actgtctcct	ggccccgtgt	ggaggccgcg	ccagagaggg	gagcagccgc	34740
	cccgaaccta	ggtcctgtct	agctcacacg	acccccagca	cccagagcac	aacggagtcc	34800
	ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccagggggg	catggaaggg	gctggacccc	34860
	atcctactgc	tatgggtccca	gtgtctctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	34920
10	cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	ccccaggcag	cacaggcata	34980
	aacccccacat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccctg	ggggacaccg	35040
	accctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggaccaa	gaccccgccc	35100
	ctgtctctgt	ggacctgtgt	ggggcgggc	cgggcgggc	catgagacca	gactcgggct	35160
	tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttcct	tcctgccttg	35220
15	cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaatcac	agaggcccca	ggctgaggtg	35280
	gtgggggtgg	aagaccccca	ggaggtggcc	cacttcctt	cctccagct	ggaaccacc	35340
	atgaccttct	taagataggg	gtgtcatccg	aggcaggtcc	tccatggagc	tccttccagg	35400
	ctcctccccg	gtcctcacta	ggcctcagtc	ccggctgcgg	gaatgcagcc	accacaggca	35460
	caccagtgag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcccaag	cccacattct	ggagcagagc	35520
20	aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggtctccc	accgcccccc	cgcacacccc	acccacctct	35580
	gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatgggg	tatggactta	gggtctcact	35640
	cacgtggctc	ccctcctggg	tgaaggggtc	tcattgccag	atccccacag	cagagctggg	35700
	caaaggtgga	ggcagtggcc	ccaggggccac	cctgacctgg	accctcaggc	tcctctagcc	35760
	ctggctgccc	tgtgtctcct	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggaacc	35820
25	gcccataggt	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	acccccaa	35880
	ctgggacctg	ccttctctgc	accgtctgta	gtctcagacc	tcctgtcctc	ccccgaccac	35940
	ttacacacgg	gcttgcagc	tgttccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgcctggca	36000
	ctcgggccgc	tgccacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	36060
	tcctccttc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	acccccacac	ctggggaggc	36120
30	ccaaccctgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgtctctcc	tgcccatcca	gacaacctctg	36180
	gggtcccatc	cctgcagcct	acaccctggt	ctccaccag	acccctgtct	ctccctccag	36240
	acaccctcc	caggccaacc	ctgcacatgc	aggccctccc	cttttctgct	gccagagcct	36300
	cagtttctac	ctctgtgccc	taccctctgc	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttctc	36360
	ctcctggggc	ccctgagcca	tggcactgac	cgtgactcc	cacccccaca	ctgcccctgc	36420
35	cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gctccctct	tggacccagc	cctgggtattt	36480
	ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgccctcac	tgcccggtta	36540
	cacggcagcc	tcctgtgcac	agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	36600
	gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	36660
	ctgcaggagg	gctcggcact	ccctgtaaa	acgagggatc	caggcagcaa	catcatggga	36720
40	gaatgcaggg	ctccagacga	gcccagccct	ctcgcagccc	tctcctggga	agagacctgc	36780
	agccaccact	gaacagccac	ggagcccgtc	ggatagtaac	tgagtcatgt	accgacctgg	36840
	agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	36900
	cccgagcccc	tactggcg	cccagaaca	ccgcgtggaa	acagaacaga	cccacattcc	36960
	cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	cccagacca	gccctgagaa	acaccaggca	37020
45	acggcatcag	agggggctcc	tgagaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	37080
	cttcccttga	ccaaaacacg	ggtccacgca	actccccag	gacaaaaggag	gagccccctg	37140
	tacagcactg	ggctcagagt	cctctccac	acaccctgag	tttcagacaa	aaacccccctg	37200
	gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgactcc	37260
	cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	37320
50	agctgctata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	37380
	ttctggagct	gaggggctgg	ggggagcgct	tgggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	37440
	tgcccaaaac	gcaccagact	ccccccaga	catcacccca	ctggccagtg	agcagagtaa	37500
	acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaaag	ctttggcggg	37560
	tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttcctg	37620
55	tgcagatagt	tcataaaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	37680
	agtgtgggaa	gggcacaggg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	37740
	agtttgccct	gtgcccacaa	tgtgtcatca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	37800
	ctaaagagag	aatcagtga	atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	37860
	tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	37920
60	taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcaacaaag	37980
	cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	gccctccctg	agagcctcat	gggcaaagat	38040
	gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagccccaa	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	38100
	gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aaccagaca	gccagaagga	38160
	caacagttag	ggttacaggt	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaatttga	38220
65	gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaatttacag	38280
	ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	38340

ES 2 906 462 T3

	atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggtcgttac	ttctactggg	gaaggaagag	38400
	ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	38460
	acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	taaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	38520
	ctgtgttttag	aaaattctca	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taacccaggt	38580
5	tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacatata	ttcagtatat	38640
	gagacattga	tgatgtatcc	ccaaagaaat	gacttttaaag	agaaaaggcc	tgatatgttg	38700
	tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	38760
	gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	38820
	ccgaggacat	atacccccaa	ggacggcaca	gttggtagat	tccggagaca	agcaactcag	38880
10	ccacactccc	aggccagagc	ccgagaggga	cgcccatgca	cagggaggca	gagcccagct	38940
	cctccacagc	cagcagcacc	cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	39000
	gggaggaggg	gcaggggacac	caggcagggg	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	39060
	tacatctacc	tcagccttgc	ctgacctggg	aactcacctga	cctggacctc	acctggcctg	39120
	gacctcacct	ggcctagacc	tcacctcttg	gcttcacctg	agctcggcct	cacctgactt	39180
15	ggaccttgcc	tgtcctgagc	tcacatgata	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcacctga	39240
	cctgggcttc	acctgacctg	ggcctcatct	gacctgggcc	tcactggcct	ggacctcacc	39300
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctcaggccctc	atctgcacct	gctccaggtc	ttgctggaac	39360
	ctcagtagca	ctgaggctgc	aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	39420
	cacatctcag	ctttctgggt	ggaggcacct	ggtggcccag	ggaatataaa	aagcctgaat	39480
20	gatgcctgcg	tgtatttggg	gcaatttata	aaccctaaag	gacatggcca	tgacgcgggt	39540
	agggacaata	cagacagata	tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacagg	39600
	cactgtccac	ctaagccagg	ggcagaccctg	agtgtccccg	cagtagacct	gagagcgctg	39660
	ggcccacagc	ctcccctcgg	tgccctgcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatcccggg	39720
	tttccccagg	cctggcggtta	ggtttggggg	gaggtctgtg	tcactgtggt	attacgatatt	39780
25	ttggagtggg	tattataccc	acagtgtcac	agagtccatc	aaaaacccat	ccctgggaac	39840
	cttctgccac	agccctccct	gtggggcacc	gccgcgtgcc	atgttaggat	tttgactgag	39900
	gacacagcac	catgggtatg	gtggctaccg	cagcagtgca	gcccgtgacc	caaacacaca	39960
	gggcagcagg	cacaacagac	aagcccacaa	gtgaccaccc	tgagctcctg	cctgccagcc	40020
	ctggagacca	tgaacacagat	ggccaggatt	atcccatagg	tcagccagac	ctcagtccaa	40080
30	caggtctgca	tcgctgctgc	cctccaatac	cagtccggat	ggggacaggg	ctggcccaaca	40140
	ttaccatttg	ctgccatccg	gccaacagtc	ccagaagccc	ctccctcaag	gctggggccac	40200
	atgtgtggac	cctgagagcc	ccccatgtct	gagtaggggc	accaggaagg	tggggctggc	40260
	cctgtgcact	gtccctgcc	ctgtggtccc	tggcctgcct	ggccctgaca	cctgggcctc	40320
	tcctgggtca	tttccaagac	agaagacatt	cccaggacag	ctggagctgg	gagtcacatca	40380
35	tcctgcctgg	ccgtcctgag	tcctgcccct	ttccaaacct	cacccgggaa	gccaacagag	40440
	gaatcacctc	ccacaggcag	agacaaagac	cttcacagaa	tctctgtctc	tctccccagt	40500
	gggcaccctc	ttccagggca	gtcctcagtg	atatcacagt	gggaacccac	atctggatcg	40560
	ggactgcccc	cagaacacaa	gatggcccac	agggacagcc	ccacagccca	gcccttccca	40620
	gaccctaaaa	aggcgtccca	ccccctgcat	ctgcccagg	gctcaaaact	caggaggact	40680
40	gactctgcga	caccctcctg	ccagacatca	cctcagcccc	tcctggaagg	gacaggagcg	40740
	cgcaagggtg	agtcagaccc	tcctgcccctc	gatggcaggc	ggagaagatt	cagaaagggtc	40800
	tgagatcccc	aggacgcagc	accactgtca	atggggggccc	cagacgcctg	gaccaggggc	40860
	tgcgtgggaa	aggcctctgg	gcacactcag	gggctttttg	tgaagggtcc	tcctactgtg	40920
	tgactacagt	aactaccaca	gtgatgaacc	cagcagcaaa	aactgaccgg	actcccaagg	40980
45	tttatgcaca	cttctccgct	cagagctctc	caggatcaga	agagccgggc	ccaagggttt	41040
	ctgcccagac	ctcgggcctc	tagggacatg	ttggccatga	cagcccatgg	gctggtgccc	41100
	cacactcgt	ctgccttcaa	acaagggtt	cagagggtctc	tgaggtgacc	tcactgatga	41160
	ccacagggtg	cctggcccct	tccccaccag	ctgcaccaga	ccccgtcatg	acagatgccc	41220
	cgattccaac	agccaattcc	tggggccagg	aatcgctgta	gacaccagcc	tccttccaac	41280
50	acctcctgcc	aattgcctgg	attccccatcc	cggttggaat	caagaggaca	gcatccccca	41340
	ggctcccaac	aggcaggact	cccacacct	cctctgagag	gccgctgtgt	tccttagggc	41400
	cagggtgcag	acagtcccc	tcacctgcca	ctagacaaat	gcctgctgta	gatgtcccca	41460
	cctggaaaat	accactcatg	gagccccag	ccacaggtac	agctgtagag	agagtctctg	41520
	aggccccctaa	gaagtagcca	tgcccagttc	tgcggggacc	ctcggccagg	ctgacaggag	41580
55	tggacgctgg	agctggggccc	atactggggc	acataggagc	tcaccagtga	gggcaggaga	41640
	gcacatgccg	gggagcaccc	agcctcctgc	tgaccagagg	cccgtcccag	agcccaggag	41700
	gctgcagagg	cctctccagg	gggacactgt	gcatgtctgg	tccttgagca	gccccccacg	41760
	tccccagtcc	tggggggccc	tggcacagct	gtctggaccc	tctctattcc	ctgggaagct	41820
	cctcctgaca	gccccgcctc	cagttccag	tgtggttatt	gtcagggggt	gtcagactgt	41880
60	ggtggataca	gctatgggta	ccacagtgg	tggtcccata	gcagcaacca	ggccaagttag	41940
	acaggcccct	gctgtgcagc	cccaggcctc	cagctcacct	gcttctcctg	gggctctcaa	42000
	ggctgctgtt	ttctgcactc	tcccctctgt	ggggagggtt	ccctcagtgg	gagatctgtt	42060
	ctcaacatcc	cacggcctca	ttcctgcaag	gaaggccaat	ggatgggcaa	cctcacatgc	42120
	cgcggttaag	atagggtggg	cagcctggcg	gggacaggac	atcctgctgg	ggtatctgtc	42180
65	actgtgccta	gtggggcact	ggctcccaaa	caacgcagtc	cttgccaaaa	tccccacggc	42240
	ctcccccgct	aggggctggc	ctgatctcct	gcagtcctag	gaggctgctg	acctccagaa	42300

ES 2 906 462 T3

	tggtctccgtc	cccagttcca	gggagagagc	agatcccagg	ccggctgcag	actgggaggc	42360
	cacccccctcc	ttcccagggt	tactgcagg	tgaccagggc	aggaaatggc	ctgaacacag	42420
	ggataaccgg	gcatcccc	aacagagtcc	acccccctct	gctctgtacc	ccgcaccccc	42480
	caggccagcc	catgacatcc	gacaacccca	caccagagtc	actgcccggc	gctgcccctag	42540
5	ggaggacccc	tcagccccca	ccctgtctag	aggactgggg	aggacaggac	acgcccctctc	42600
	cttatgggtc	ccccacctgg	ctctggctgg	gacccttggg	gtgtggacag	aaaggacgct	42660
	tgcttgattg	gccccagga	gcccagaact	tctctccagg	gacccagcc	cgagcacccc	42720
	cttaccagga	accagccct	gcccctctc	ccctctgctc	tcctctcatc	accccatggg	42780
	aatccagaat	ccccaggaag	ccatcaggaa	gggctgaggg	aggaagtggg	gccactgcac	42840
10	caccaggcag	gaggctctgt	ctttgtgaac	ccaggaggt	gccagcctcc	tagagggtat	42900
	ggtccaccct	gcctatggct	cccacagtgg	caggctgcag	ggaaggacca	gggacggtgt	42960
	gggggagggc	tcagggccccc	gcggtgctc	catcttggat	gagcctatct	ctctcaccca	43020
	cggactcgcc	acggcaccct	gcccctggc	ccacgctcgt	ccacaccatc	ctaagtccca	43080
	cctacaccag	agccggcaca	gccagtgcag	acagaggctg	gggtgcagg	gggcccagctg	43140
15	ggcagcttcg	gggagggagg	aatggaggaa	ggggagtcca	gtgaagaggc	ccccctcccc	43200
	tggttcagg	atcctcctct	gggacccccg	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	43260
	aagcaggatg	ggagaatctg	tgcgggaccc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggctc	43320
	aggccagata	caaaagcccc	tcagtgcagc	ctccactgca	gtgctggggc	tgggggcagc	43380
	cgctcccaca	caggatgaac	ccagcacccc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	43440
20	catgaaggag	caggatatgg	gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	43500
	tgccacgtcc	tgccctggga	ggaacccctt	tctctagtcc	ctgcaggcca	ggaggcagct	43560
	gactcctgac	ttggacgcct	attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	43620
	gggatgagga	cgccccgtca	aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	43680
	aggtccccc	acaaaccagg	aagtttctga	aggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	43740
25	ctcgtcccac	agtgcactc	gccaggccag	aaaccccatc	ccaagtcagc	ggaatgcaga	43800
	gagagcaggg	aggacatgtt	taggatctga	ggcgcacct	gacaccagg	ccagcagacg	43860
	tctcctgtcc	acggcaccct	gcatgtcct	gcatttctgg	aagaacaagg	gcaggctgaa	43920
	gggggtccag	gaccaggaga	tggttccgct	ctacccagag	aaggagccag	gcaggacaca	43980
	agccccctcc	ccattgaggc	tgacctgccc	agagggtcct	gggcccaccc	aacacaccgg	44040
30	ggcggaatgt	gtgcaggcct	cggtctctgt	gggtgttcct	ctagctgggg	ctcacagtgc	44100
	tcaccccaca	cctaaaacga	gccacagcct	ccggagcccc	tgaaggagac	cccgcccaca	44160
	agcccagccc	ccacccagga	ggccccagag	cacaggggcg	cccgtcggat	tctgaacagc	44220
	cccgagtcac	actgggtata	actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tccaaaacgg	44280
	tctcctggcc	agctgcggag	gccccgccag	agaggggagc	agccacccca	aacccatggt	44340
35	ctgcgggtc	ccatgacccc	gtgcacctgg	agccccacgg	tgtccccact	ggatgggagg	44400
	acaagggccg	ggggctccgg	cggttcgggg	caggggcttg	atggcttcct	tctgccgtgg	44460
	ccccattgcc	cctggctgga	gttgaccctt	ctgacaagtg	tcctcagaga	gtcagggatc	44520
	agtggcacct	cccaacatca	accccacgca	gcccaggcac	aaaccccaca	tccaggggcca	44580
	actccagga	cagagacacc	ccaataccct	gggggacccc	gaccctgatg	actcccgtcc	44640
40	catctctgtc	cctcacttgg	ggcctgctgc	ggggcgagca	cttgggagca	aactcagct	44700
	taggggacac	cactgtgggc	ctgacctcga	gcaggccaca	gacccttccc	tcctgccctg	44760
	gtgcagcaca	gactttgggg	tctgggcagg	gaggaacttc	tggcaggcca	ccaagcacag	44820
	agcccccagg	ctgaggtggc	cccaggggga	accccagcag	gtggcccact	acccttctct	44880
	ccagctggac	cccattgtct	ccccaaagata	ggggtgccat	ccaaggcagg	tcctccatgg	44940
45	agcccccttc	aggctcctct	ccagacccca	ctgggctcga	gtccccactc	taggaatgca	45000
	gcccaccagg	gcacacagg	cagcccaggc	ccagccaccc	tgcaagtccc	aagcccacac	45060
	cctggaggag	agcagggtgc	gtctgggagg	ggctgggtcc	ccacccccca	ccccacctg	45120
	cacaccccac	ccacccttgc	ccgggcccc	tgcaaggagg	tcagagcccc	catgggatat	45180
	ggacttaggg	tctcactcac	gcacctcccc	tcctgggaga	aggggtctca	tgcccagatc	45240
50	cccccagcag	cgctggtcac	aggtagaggc	agtggcccca	gggcccacct	gacctggccc	45300
	ctcaggctcc	tctagccctg	gctgccttgc	tgtccctggg	aggcctgggc	tccaccagac	45360
	cacaggtcta	gggcaccgcc	cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	45420
	aagctccaga	cccccagccc	cggtctgcta	cttctgctga	cgacttccctg	ccccagacct	45480
	cgttgccctc	ccccgtccac	ttacacacag	gccaggaagc	tgttccccca	cagaccaacc	45540
55	ccagacgggg	accacctggc	actcaggcca	ctgccatttc	cttctccatt	caattccaat	45600
	gcctctgtgc	ttcctccctc	ctccttctct	cgggggagca	ccctgtgcag	ctcctccctg	45660
	cagtccacac	cctggggaga	cccgaccttg	cagcccacac	cctggggaga	cctgaccttc	45720
	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttgc	caccacccaa	gacagccctg	gggtcctgtc	45780
	cctacagccc	ccaccagtt	ctctacctag	acccgtcttc	ctccctctaa	acacctctcc	45840
60	caggccaacc	ctacacctgc	aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	45900
	gcctgtgccc	acccccgtgc	tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttcttc	tcctagggcc	45960
	cctgagggat	ggcattgacc	gtgccctcgc	acccacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	46020
	tcctggccac	tcagcccca	ctccctctc	aggcctggct	ctggtatttc	tgggacaaaag	46080
	ccttacccaa	gtctttccca	tgcaggcctg	ggcccttacc	ctcactgccc	ggttacaggg	46140
65	cagcctcctg	tgcacagaag	caggagctc	agcccttcca	caggcagaag	gcactgaaaag	46200
	aatcggcct	ccagcgccct	gacacacgtc	tgctgtgtc	tctactgcc	cgcacctgca	46260

ES 2 906 462 T3

	gggaggctcg	gcactccctc	taaagacgag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	46320
	cagggctacc	agacatccca	gtcctctcac	aggcctctcc	tggaagaga	cctgaagacg	46380
	cccagtcac	ggagtctaac	accaaacctc	cctggaggcc	gatgggtagt	aacggagtca	46440
	ttgccagacc	tggaggcagg	ggagcagtga	gcccagagcc	acaccatagg	gccagaggac	46500
5	agccactgac	atcccaagcc	actcactggt	ggtcccacaa	caccccatgg	aaagaggaca	46560
	gacccacagt	cccacctgga	ccagggcaga	gactgctgag	acccagcacc	agaaccaacc	46620
	aagaaacacc	aggcaacagc	atcagagggg	gctctggcag	aacagaggag	gggagggtctc	46680
	cttcaccagc	aggcgcttcc	cttgaccgaa	gacaggatcc	atgcaactcc	cccaggacaa	46740
	aggaggagcc	ccttgttcag	cactgggctc	agagtctctt	ccaagacacc	cagagtttca	46800
10	gacaaaaacc	ccctggaatg	cacagtctca	gcaggagagc	cagccagagc	cagcaagatg	46860
	gggctcagtg	acacccgcag	ggacaggagg	atthttgtgg	ggctcgtgtc	actgtgagga	46920
	tattgtacta	atgggtgatg	ctatacccac	agtgcacacg	ccccattccc	aaagccctac	46980
	tgcaaacgca	ttccacttct	ggggctgagg	ggctggggga	gcgtctggga	aatagggtctc	47040
	aggggtgtcc	atcaatgccc	aaaacgcacc	agactccctc	ccatacatca	cacccacag	47100
15	ccagcgagca	gagtaaacag	aaaatgagaa	gcaagctggg	gaagcttgca	caggccccaa	47160
	ggaaagagct	ttggcggttg	tgtaagaggg	gatgcgggca	gagcctgagc	agggcctttt	47220
	gctgtttctg	ctttcctgtg	cagagagttc	cataaactgg	tgttcgagat	caatggctgg	47280
	gagtgaagcc	aggaggacag	cgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	ccgctatcct	47340
	acactgtcat	ctttcgaaag	tttgccctgt	gccacactg	ctgcatcatg	ggatgcttaa	47400
20	cagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtggatg	ggattttgag	cacagatctg	47460
	aataaattct	ccagaatgtg	gagcagcaca	gaagcaagca	cacagaaagt	gcctgatgca	47520
	aggacaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	tctgaaaagc	47580
	cctggcagga	actccctgtg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	ccagagccct	47640
	ccctgagagc	ctcatgggca	aagatgtgca	caacagggtg	ttctcatagc	cccaaactga	47700
25	gagcaaagca	aacgtccatc	tgaaggagaa	caggcaaata	aacgatggca	ggttcatgaa	47760
	atgcaaacc	agacagccac	aagcacaaaa	gtacagggtt	ataagcgact	ctggttgagt	47820
	tcatgacaat	gctgagtaat	tggagttaaa	aagtaaaactc	caaaaaatc	tttcaatgtg	47880
	atthcttcta	aataaaattt	acaccctgca	aaatgaactg	tcttcttaag	ggatacattt	47940
	cccagttaga	aaaccataaa	gaaaaccaag	aaaaggatga	tcacataaac	acagtgggtg	48000
30	ttacttctgc	tggggaagga	agagggtatg	aactgagata	cacagggttg	gcaagtctcc	48060
	taacaagaac	agaacgaata	cattacagta	ccttgaaaac	agcagttaaa	cttctaaatt	48120
	gcaagaagag	gaaaatgcac	acagttgtgt	ttagaaaatt	ctcagttccag	cactgttcat	48180
	aatagcaaa	acattaaacc	aggtcggata	ataaagcgat	gacacaggca	attgcacaat	48240
	gatacagaca	tatatthtagt	atatgagaca	tcgatgatgt	atccccaat	aaacgacttt	48300
35	aaagagataa	agggctgatg	tgtggtggca	ttcacctccc	tgggatcccc	ggacaggttg	48360
	caggctcact	gtgcagcagg	gcaggcgggt	acctgctggc	agttcctggg	gcctgatgtg	48420
	gagcaagcgc	agggccatat	atcccgagg	acggcacagt	cagtgaattc	cagagagaag	48480
	caactcagcc	acactcccca	ggcagagccc	gagagggacg	cccacgcaca	gggaggcaga	48540
	gccagcacc	tccgcagcca	gcaccacctg	cgcacgggcc	accaccttgc	aggcacagag	48600
40	tgggtgctga	gaggaggggc	agggacacca	gcaggggtga	gcaccagag	aaaactgcag	48660
	acgcctcaca	catccacctc	agcctccctc	gacctggacc	tcactggcct	gggcctcact	48720
	taacctgggc	ttcacctgac	cttggcctca	cctgacttgg	acctgcctg	tcccaagctt	48780
	tacctgacct	gggcctcaac	tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggtttaa	cctgtcctgg	48840
	aactcacctg	gccttggttt	ccctgacct	ggacctcatc	tggcctgggc	ttcacctggc	48900
45	ctgggcctca	cctgacctgg	acctcatctg	cctggacct	cacctggcct	ggacttcacc	48960
	tggcctgggc	cttgacctgac	ctggacctca	cctggcctcg	ggcctcacct	gcacctgtctc	49020
	caggtcttgc	tggagcctga	gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	49080
	tgactctaga	agtctcccac	atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggg	ggcctgggga	49140
	atataaaaa	ctccagaatg	atgactctgt	gatttgggg	caacttatga	acccgaaagg	49200
50	acatggccat	gggggtgggt	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	49260
	gacacagggtg	ggcacgggca	ctatccacat	aagcgaggga	tagacccgag	tgtccccaca	49320
	gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	cccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	49380
	agccctggac	atcccgagtt	tccccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggctgtgtgc	49440
	actgtggtat	tacgatattt	tgactgggtt	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	49500
55	aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgctctctca	49560
	ggtcagcccc	ggacatccc	ggtttcccca	ggctgggcgg	taggtttggg	gtgaggtctg	49620
	tgctactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	49680
	tcaaaaaacc	atccctggga	gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	49740
	ccatgttagg	atthttgatg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtc	49800
60	cagcctgtga	cccaaaccgc	cagggcagca	ggcacgatgg	acaggcccg	gactgaccag	49860
	gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaagg	tcacctaca	49920
	ggtcatccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgctgct	gccctcccaa	cgccagtcca	49980
	aatgggacag	ggacggcctc	acagcaccat	ctgctgccat	caggccagcg	atcccagaag	50040
	ccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcataatc	tgagttagggg	50100
65	caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtggtcc	ctggcctgcc	50160
	tggccctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcctggggac	50220

ES 2 906 462 T3

	agccggagct	gggcgtcgct	catactgccc	ggcgtcctg	agtcctgctc	atttccagac	50280
	ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaag	aaccttccag	50340
	aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttccagg	acagtcctca	gtggcatcac	50400
	agcggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggcccca	atgcctggac	50460
5	cagggcctgc	gtgggaaagg	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	50520
	ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaaccagtg	gcaaaaactg	gctggaaacc	50580
	caggggctgt	gtgcacgcct	cagcttgag	ctctccagg	gcacaagagc	cgggcccaag	50640
	gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctgggtg	50700
	ccctgcacac	catcttctct	caaatagggg	cttcagagg	ctctgaggtg	acctcactca	50760
10	tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gacctgtct	tgacagatgc	50820
	cccgaattcca	acagccaatt	cctgggaccc	tgaatagctg	tagacaccag	cctcattcca	50880
	gtacctctcg	ccaattgcct	ggattcccat	cctggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	50940
	caggtcccca	acaggcagga	ctcccgcaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	51000
	gggccaggcc	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	51060
15	cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	51120
	ctcgaggccc	ctaagaagga	gccaatgcca	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	51180
	ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	51240
	gagagcacat	gocggggagc	accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	51300
	ggaggctgca	gaggcctctc	cagggagaca	ctgtgcatgt	ctggtacct	agcagcccc	51360
20	caggtcccca	gacttgggg	cccctggctc	agctgtctgg	gcctcctctg	ctccctggga	51420
	agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	51480
	ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtgtgtcc	gcccatagca	gcaaccaggc	51540
	caagtagaca	ggcccctgct	gocagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	51600
	ctctcaaggc	tgtgtctgt	cctctggccc	tctgtgggga	gggttccctc	agtgggaggt	51660
25	ctgtgtctcca	gggcagggat	gattgagata	gaaatcaaag	gctggcagg	aaaggcagct	51720
	tcccgcctg	agaggtgcag	gcagcaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	51780
	cccattgtgg	gcatttgaga	gtgctgtgcc	cccggcaggc	ccagccctga	tggggaagcc	51840
	tgtcccatcc	cacagcccgg	gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	51900
	ctatgatcct	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagt	gggaaactga	ggcttgagc	51960
30	accacccggc	cccctgaaa	tgaggctgtg	agcccagaca	gtgggcccag	agcactgtga	52020
	gtaccccgcc	agtacctggc	tgcagggatc	agccagagat	gccaaacct	gagtgaccag	52080
	cctacaggag	gatccggccc	caccagggc	actcgattaa	tgtcaacct	cctgcctagg	52140
	agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcagg	cctcatccct	gcaaggaagg	52200
	tcaagggtcg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacagggtgg	52260
35	gcagacggct	gtggacggga	catattgtct	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggt	52320
	agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgtca	ggggctggcc	52380
	tggaatcctg	ctgtcctagg	aggctgtgta	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	52440
	ggcgagagca	gatcccaggc	aggctgtagg	ctgggaggcc	acccctgccc	ttgccggggt	52500
	tgaatgcagg	tgcccgaagg	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	52560
40	accagagtgc	gccccttctc	gctctgcacc	ctgcacccc	caggccagcc	cacgacttcc	52620
	aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gacccagcac	cctgaggagg	52680
	tcttgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	52740
	cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccag	cccacaccct	gagaggaacg	tctgtctcca	52800
	gcctctgcag	gtcgggaggc	agctgacccc	tgacttggac	ccctattcca	gacaccagac	52860
45	agaggcgcag	gccccccaga	accagggttg	agggacgccc	cgtcaaagcc	agacaaaacc	52920
	aagggtgtgt	gagtcacaga	aggggaaggc	cccaaacaga	ccaggaggtt	tctgaaggtg	52980
	tctgtgtcac	agtgggttat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	53040
	acccatttcc	aagtccagcg	aagcagagag	agcagggagg	acacgtttag	gatctgagac	53100
	tgcacctgac	accaggcca	gcagacgtct	cccctccagg	gcacccacc	ctgtcctgca	53160
50	tttctgcaag	atcaggggcg	gcctgagggg	gggtctagg	tgaggagatg	ggtccccctgt	53220
	acaccaagga	ggagttaggc	agggtcccag	cactctcccc	attgaggctg	acctgcccag	53280
	agagtctctg	gcccacccca	cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggcctcg	gtctctgtgtg	53340
	gtgttccgct	gctgtgggct	cacagtgtct	acccacacc	taaaatgagc	cacagcctcc	53400
	ggagcccccg	caggagaccc	cgcccacaag	cccagccccc	accaggagg	ccccagagct	53460
55	cagggcgccc	cgtcggattc	cgaacagccc	cgagtccacg	cgggtataac	cgggaaccacc	53520
	actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	53580
	agggcagcag	ccactctgat	cccattgtcct	gccggctccc	atgaccccca	gcacgcggag	53640
	ccccacagtg	tccccactgg	atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	53700
	ggggcttgat	cgactcttct	tgccgtggct	ccagtgtccc	tggctggagt	tgaccttct	53760
60	gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgcctcc	caacatcaac	cccaggcagc	53820
	acaggcacaa	acccacatc	cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataacctgg	53880
	gggaccccca	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaag	53940
	accctgcctc	tgccctgtgt	cctcactcag	gacctgtgtc	cgggcgaggc	cttgggagca	54000
	gacttgggct	taggggacac	cagtgtgacc	ccgaccttga	ccaggacgca	gacctttcct	54060
65	tcctttctctg	gggcagcaca	gactttgggg	tctgggcccag	gaggaaattc	tggcaggtcg	54120
	ccaagcacag	aggccacagg	ctgaggtggc	cctggaaaga	cctccaggag	gtggccactc	54180

ES 2 906 462 T3

	cccttcctcc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcaggt	54240
	gctccttgga	gccccattca	gactcctccc	tggacccccc	tgggcctcag	tcccagctct	54300
	ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgccca	54360
	agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccacccccac	54420
5	cccacctgca	cacccccacc	acccctgccc	agcggctctg	caggagggtc	agagccccac	54480
	atgggggatg	gacttagggt	ctcactcacg	tggctcccat	catgagtga	ggggcctcaa	54540
	gcccaggttc	ccacagcagc	gcctgtcgca	agtggaggca	gaggcccag	ggccaccctg	54600
	acctggtccc	tgaggttcct	gcagcccagg	ctgccctgct	gtccctggga	ggcctgggct	54660
	ccaccagacc	acagggtccag	ggcaccgggt	gcaggagcca	cccacacaca	gctcacagga	54720
10	agaagataag	ctccagaccc	ccaggggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttcctgccc	54780
	cagacctggg	cgccctcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	54840
	aacaacccca	aaccaggacc	gcctggcact	caggtggctg	ccatttcctt	ctccatttgc	54900
	tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctggttcctc	ttcggggga	acagcctgtg	cagccagctc	54960
	ctgcagccca	caccctgggg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgctgtct	55020
15	ttactgcca	cccagaaaac	tctgggggtcc	tgtccctgca	gtccctaccc	tgggtctccac	55080
	ccagaccctt	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgcac	ctgcaggccc	55140
	tgtcctcttc	tgtcgctaga	gcctcagttt	ctccccctg	tgcccacacc	ctacctctc	55200
	ctgccacaaa	ctctaactct	tcttctcctg	gagccccctg	gccatggcat	tgacctgcc	55260
	ctcccaccac	ccacagccca	tgcctcacc	ttcctcctgg	ccactccgac	ccgccccct	55320
20	ctcagcccaa	gccttggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcagcc	55380
	ctgggctctt	gcccctactt	cccggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcagggag	55440
	ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	55500
	gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgcacct	gcagggagcc	tccgcaactc	ctctaaagac	55560
	aagggatcca	ggcagcagca	tcacgggaga	atgcagggct	cccagacatc	ccagtctctt	55620
25	cacaggcctc	tcctgggaag	agacctgcag	ccaccaccaa	acagccacag	aggctgctgg	55680
	atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcaggggag	cagtgcagcg	gagccatac	55740
	catagggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatggtggcc	ccataacaca	55800
	cctaggaaaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	55860
	cagcaccagc	cccaagaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccg	agaaagagag	55920
30	gaggggagat	ctccttcacc	atcaaagtct	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcac	55980
	tcccccagga	caaaggagga	gccccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	56040
	accctgagtt	tcagacaaca	acccgctgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagaccaa	56100
	agccagcaaa	agggaccctg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	56160
	gtcactgtga	ggatattgta	gtggtggtag	ctgctactcc	cacagtga	cagaccatt	56220
35	cccaaagccc	tactgcaaac	acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	56280
	gaagtagggt	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	56340
	cacccccacca	gccagcgagc	agggtaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgaca	56400
	ggccccaagg	aaagagcttt	ggcgggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	56460
	ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagttcca	taaactggtg	ttcaagatca	56520
40	gtggctggga	atgagccctg	gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	56580
	ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaag	tttgcttgt	gaccacacta	ttgcatcatg	56640
	ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtgcgat	gaatttgcag	56700
	catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaaac	cacagaaagt	56760
	gcctgatgca	aggacaaagt	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	56820
45	tctgaaaagc	cttggcagga	tctcctgcg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	56880
	ccagagccct	cctgagagc	gtcatgtgga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	56940
	ctcaaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaaataagc	aatggtaggt	57000
	tcagtcaatg	caaaccagga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	57060
	ggttgagttc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaatactt	57120
50	ttaatgtgat	ttcttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	57180
	ataaactttc	ccctggaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgac	acataaacac	57240
	agttgtgggt	acttctactg	gggaaggaag	agggtatgag	ctgagacaca	cagagtcggc	57300
	aagtctccaa	gcaagcacag	aacgaatata	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	57360
	tctaaatcgc	aagaacagga	aatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtccagca	57420
55	ctattcataa	tagcaaagac	attaaccag	gttgataaaa	taaataatga	cacaggcaat	57480
	tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	cccaaaagaa	57540
	atgactttta	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	57600
	caggttgacg	gcacactgtg	tggcagggca	ggctggtaca	tgctggcagc	tcctggggcc	57660
	tgatgtggag	caagcgagc	ctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	57720
60	agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccagcc	agagcccag	agggacgccc	acgtacaggg	57780
	aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccacctgtgc	acgggccacc	accttgacgg	57840
	cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	agggtgagca	cccagagaaa	57900
	actgcagaag	cctcacacat	ccacctcagc	ctccccctgac	ctggacctca	cctggtctgg	57960
	acctcacctg	gcctgggcct	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	58020
65	ctggacctca	cctggcctcc	ggcctcacct	gcacctgctc	caggtcttgc	tggaaactga	58080
	gtagcactga	ggctgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctcccac	58140

ES 2 906 462 T3

	atctgacctt	tctgggtgga	ggcatctggt	ggccctggga	atataaaaag	cccagaatg	58200
	gtgcctgcgt	gatttggggg	caatttatga	acccgaaagg	acatggccat	ggggtgggta	58260
	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gacgcggaca	58320
	ctatccacat	aagcgaggga	cagacccgag	tgttcctgca	gtagacctga	gagcgctggg	58380
5	cccacagcct	cccctcgggtg	ccctgctgcc	tcctcaggtc	agccctggac	atcccgggtt	58440
	tccccaggcc	agatggtagg	tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	58500
	tttgggggag	ttatcgttat	acccacagca	tcacacggtc	catcagaaac	ccatgccaca	58560
	gcccctccccg	caggggaccg	ccgcgtgcca	tgttacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	58620
	atgggtatgg	tggctaccac	agcagtgcag	cccatgaccc	aaacacacag	ggcagcaggc	58680
10	acaatggaca	ggcctgtgag	tgaccatgct	gggctccagc	ccgccagccc	cggagaccat	58740
	gaaacagatg	gccaaggtca	ccccacagtt	cagccagaca	tggtccctg	gggtctgcat	58800
	cgctgctgcc	ctctaacacc	agcccagatg	gggacaaggc	caaccccaca	ttaccatctc	58860
	ctgctgtcca	cccagtggtc	ccagaagccc	ctccctcatg	gctgagccac	atgtgtgaac	58920
	cctgtagaca	ccccatgtca	gagtagggtc	agcagaaggc	cggggctggc	cctgtgctact	58980
15	gtccctgcac	ccatggtccc	tcgctgcct	ggccctgaca	cctgagcctc	ttctgagtca	59040
	tttctaagat	agaagacatt	cccggggaca	gccggagctg	ggcgtcgctc	atcccgcccg	59100
	gccgtcctga	gtcctgcttg	tttcacagcc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	59160
	cacacagtca	gagacaaaga	accttccaga	aatccctgtc	tcactcccca	gtgggcacct	59220
	tcttccagga	cattcctcgg	tcgcatcaca	gcaggcacc	acatctggat	caggacggcc	59280
20	cccagaacac	aagatggccc	atggggacag	cccacaacc	caggccttcc	cagaccctca	59340
	aaaggcgtcc	caccccctgc	acctgcccc	gggctaataa	tccaggaggc	ttgactcccg	59400
	cataccctcc	agccagacat	cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	59460
	gtgagtcaga	cccacctgcc	ctcgatggca	ggcggggaa	attcagaaa	gcctgagatc	59520
	cccaggacgc	agcaccactg	tcaatggggg	ccccagacgc	ctggaccagg	gcctgcgtgg	59580
25	gaaaggccgc	tgggcacact	caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	59640
	ggtgactacc	acagtgtaga	aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggaccatgc	59700
	acacttctca	gcttgagct	ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgagg	tttgtagcca	59760
	gacctcggc	ctctagggac	accttgcca	tcacagcgga	tgggctggtg	ccccacatgc	59820
	catctgctcc	aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttactcat	gaccacaggt	59880
30	gccctggccc	cttccccgcc	agctacaccg	aaccctgtcc	caacagctgc	cccagttcca	59940
	acagccaatt	cctggggccc	agaattgctg	tagacaccag	cctcgttcca	gcacctcctg	60000
	ccaattgcct	ggattcacat	cctggctgga	atcaagagg	cagcatccgc	caggctccca	60060
	acaggcagga	ctcccgcaca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggcccaggc	60120
	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgctc	cccacctgga	60180
35	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	cccgagggat	60240
	ctaagaagga	gcatatgcga	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	60300
	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	60360
	gccggggagc	accagcctc	ctgctgacca	gaggcccgctc	ccagagccca	ggaggctgca	60420
	gaggcctctc	cagggggaca	ctgtgcatgt	ctggtccctg	agcagccccc	cagctcccca	60480
40	gtcctggggg	cccttgccac	agctgtctgg	acctccctg	ttccctggga	agctcctcct	60540
	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtggtgga	60600
	tacagctatg	gttaccacag	tggtgctgcc	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	60660
	cctgctgtg	cagccccagg	cctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggtcac	60720
	tggtgtctgt	actctgccct	ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggctc	tggtctcaac	60780
45	atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgcccgggc	60840
	taagatagg	tgggcagcct	ggcgggggac	agtcataact	gctgggggtg	ctgtcactgt	60900
	gctagtggg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	60960
	ctgctagggg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	61020
	ccgtccccag	ttccagggcg	agagcagatc	ccaggccggc	tgacagactg	gaggccaccc	61080
50	cctccttccc	aggggttact	ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	61140
	actgcgccat	cccccaacag	agtcagcccc	ctcctgctct	gtaccccgca	ccccccaggc	61200
	cagtcacaga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctggggcgga	61260
	cccctcagcc	cccacctgt	ctagaggag	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	61320
	tggttcccc	acctgcctcc	ggcggggacc	cttgggggtg	ggacagaaa	gacacctgcc	61380
55	taattggccc	ccaggaaccc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccag	caccccttta	61440
	cccaggaccc	agccctgccc	ctcctccctc	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	61500
	cggtatcccc	aggaagccat	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccaccg	61560
	ggcaggaggc	tccgtcttcg	tgaacccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggtatggtcc	61620
	accttcctcg	gggctcccac	cgtggcgagg	tgcggggaa	gaccagggac	ggtgtggggg	61680
60	agggtctcag	gccctgcggg	tgctcctcca	tcttcggtga	gcctccccc	tcacccaccg	61740
	tcccgcccac	ctcctctcca	ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtcctacct	61800
	acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgacgggggg	ctgccagggc	61860
	agcttcgggg	agggaaggat	ggagggagg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttccccctg	61920
	gtccaggatc	ctcctctggg	acccccggat	cccatccct	cctggctctg	ggaggagaag	61980
65	caggatggga	gaatctgtgc	gggacctct	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	62040
	ccagacccaa	aagccccca	gtgagccctc	cactgcagtc	ctgggcctg	gtagcagccc	62100

ES 2 906 462 T3

	ctccacaga	ggacagacc	agcaccgcc	agaagtctg	ccagggggg	ctcagagcca	62160
	tgaagagca	ggatatggg	tccccgata	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	62220
	ccgggacca	ccatgggag	aacacctgt	tccgggtgt	gaggtagctg	gcctctgtct	62280
	cggacccac	tccagacac	agacagagg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	62340
5	gatccgtca	ggcagaca	accaagggg	actgaccca	gcaagggag	gctcccaac	62400
	agacgagg	gtttctga	ctgtctgtat	cacagtggg	tatagcagt	gctggtacca	62460
	cagtgaact	cgccaggcc	gaaaccccg	cccaagtca	cggaagcaga	gagagcagg	62520
	aggacacgt	taggatctg	ggccgcac	gacaccagg	gcagcagac	tctccctcc	62580
	agggcacc	ccaccgtct	gcgtttctt	aagaatagg	gcgccctg	ggggtccag	62640
10	gccaggcg	aggtccctc	taccccaag	aggagccag	caggaccgc	gcaccgtcc	62700
	cattgagg	gacctgcca	gacgggctg	ggcccaccc	acacaccgg	gcggaatgt	62760
	tgcaggccc	agtctctgt	ggtgttccg	tagctgggg	ccccagtgt	caccccac	62820
	ctaaagcag	ccccagctc	cagagccccc	taagcattc	cgcccagca	gcccagccc	62880
	tgccccacc	caggaggccc	cagagctcag	ggcgccctg	cggattctga	acagcccca	62940
15	gtcacagt	gtataactg	aacgaccac	gtgagaaaa	ctgtgtcca	aactgactc	63000
	tggcagcag	cggaggcccc	gccagagag	ggagcagcc	gcctgaacc	atgtcctgc	63060
	ggttcccat	acccccagc	cccagagcc	cacggtgtc	ccgttgata	atgaggaca	63120
	gggctgggg	ctccggtgt	ttggggcag	gacttgatc	catcctctg	ctgtggccc	63180
	attgcctct	gctggagtt	acccttctg	caagtgtct	cagaaagac	gggatcacc	63240
20	gcacctcca	atatcaacc	caggcagac	agacacaaa	cccacatcc	gagccaact	63300
	caggagcag	gacacccca	cactctggg	gaccccaac	gtgataact	cccactgga	63360
	tccgcccc	agtctacc	gaccaaagg	cctgcctgt	ctctgtcc	cactcaggg	63420
	ctcctgcag	gcgagcgct	gggagcag	tccgtctta	gggacacc	tgtgggccc	63480
	aactttgat	aggccactg	cccttcctt	ctttcctgg	gcagcacag	ctttggggt	63540
25	tgggcagg	agaactact	gctggtggc	aatcacag	ccccaggcc	gaggtggcc	63600
	caagaagg	ctcaggagt	ggccactcc	ctctctcca	gctggaccc	aggtcctcc	63660
	caagatagg	gtgccatcc	aggcaggtc	tccatggag	cccttcaga	ctcctcccg	63720
	gacccactg	gacctcag	cctgctctg	gaatgcag	accacaag	caccagga	63780
	cccaggcca	gccaccctg	agtgggca	cccacact	ggagcagag	aggggtgc	63840
30	tgggaggg	taacctccc	acccccacc	ccccatctg	acacagcc	ctaccactg	63900
	ccagaccct	tgcaggagg	ccaagccac	atggggtat	gacttaggg	ctcactcac	63960
	tgctccctc	cctgggaga	ggggcctca	gcccagatc	ctgcagcag	agacacagt	64020
	ggaggcagt	gccccagg	cacctgacc	tggcatct	ggctgctca	gcccagac	64080
	cactgccgt	cctgggaag	ctgggctca	ccagaccac	ggtccagg	acagccaca	64140
35	ggagccacc	acacacagt	cacaggaag	agataagct	cagacccc	ggcgggac	64200
	gccttcctg	caccactta	acacaggcc	gggagctgt	cccacacag	tcaacccca	64260
	accgggact	cctggcact	gggtcactg	catttccct	tccattccc	cccagtgc	64320
	ctgtgctcc	tccttctgg	gaacaccc	tgcagccct	ccctgcag	cacacgtgg	64380
	ggagaccca	ccctgcctg	ggcctttct	acctgtgca	cttgccg	acccaaaca	64440
40	ccctgggt	gtgaccctg	agtcctcac	ctgatctga	accagaccc	tgtccctcc	64500
	tctaaacac	cctcccagg	caactctga	cctgcagg	ctccgctct	ctgccaca	64560
	agcctcagt	tttctacct	gtgccaccc	cctaaccct	cctgccaca	acttgagtt	64620
	ttcctctct	ggagccctg	agccatgga	ctgaccct	actcccacc	acacactgc	64680
	catgccat	ccttctcct	ggacactct	accccgctc	cctccctct	agaccggcc	64740
45	ctggtattt	caggacaa	gctcaccac	gtcttccca	tgcaggcc	tgccctc	64800
	gcttggtta	acgggagcc	cctgtgcga	gaagcagga	gctcagct	tccacagca	64860
	gaaggcact	aaagaaat	gcctccagt	ccttgacac	cgtccgctg	tgtctctac	64920
	tgctgcacc	tgcaggagg	ctccgcact	cctctaaag	tgagggatc	aggcagca	64980
	atcacggg	aatgcagg	tcccagac	cccagccct	tgcaggcct	ctcctggga	65040
50	gagacctga	gccaccact	aacagccac	gaggtcgct	gatagtaac	gagtcagtga	65100
	ccgacctga	gggcaggga	gcagtgaac	ggagccata	ccataggga	agagaccag	65160
	cgctaacac	ccagcccct	cactggcgg	ccgaacac	cccgtgga	gagaacag	65220
	ccacagtcc	acctggaac	gggcagac	tgctagacc	ccagcacc	cccaagaaa	65280
	cactaggca	cagcatcag	gggggctct	gagaaagag	ggaggggag	tctcctcac	65340
55	catcaaat	ttccttgac	caaaaacag	gtccacgca	ctccccagg	acaaaggag	65400
	agccccctg	acagcactg	gctcagagt	ctctctgag	caggctcag	ttcagaca	65460
	aaccgcctg	aatgcacag	ctcagcagg	gagccagg	agagccag	agaggagac	65520
	cgggtgac	agtctcctg	agggacagg	ggattttgt	ggggttcgt	tactgtgag	65580
	catattgtg	gggtgactg	tattccaca	gtgacaca	ccatttcta	aagccctag	65640
60	gcaaacgc	ccactcctg	gactgagg	gtgggggag	gtctgggag	tatggcctag	65700
	gggtgtcc	caatgccca	aatgcacc	acttcccca	agacatcac	ccaccagca	65760
	gtgagcag	taaacagaa	atgagaag	gctgggaag	ttgcacagg	cccaaggaa	65820
	gagctttgg	aggtgtgca	gaggggatg	gggcagag	tcagcagg	cttttgctgt	65880
	ttctgcttt	ctgtgcag	agttccata	actggtatt	aagatcaat	gctgggagt	65940
65	agcccagg	gacagtgtg	gaagagcac	gggaaggag	agcagccgt	atcctacac	66000
	gtcatcttt	gaaagtttg	cctgtgcc	caatgctga	tcattggat	cttaacag	66060

ES 2 906 462 T3

	gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	66120
	atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaggc	66180
	aaagttcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	66240
	caggaactgc	ctgtgacaaa	gcagaaccct	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttcctg	66300
5	agaacctcat	gggcaaagat	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagccccaa	actatggggc	66360
	tggacaaagc	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	66420
	aatgcaaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggtt	ttgctggtga	66480
	gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaag	cccaaaaaat	acttttaatg	66540
	tgattttcttc	taaataaaaat	ttacacccgg	caaaatgaac	tatctttctta	agggataaac	66600
10	tttcccctgg	aaaaactata	aggaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	66660
	ggttacttct	actgggggaag	gaagagggtg	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	66720
	cctaacaaga	acagaacaaa	tacattacag	taccttgaaa	acagcagtta	aacttctaaa	66780
	tcgcaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gtttagaaaa	ttctcagtcc	agcactgttc	66840
	ataaatagcaa	agacattaac	ccaggttgya	taataaagcg	atgacacagg	caattgcca	66900
15	atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatccccaa	agaaatgact	66960
	ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	ccggacaggc	67020
	tgcaggctca	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacctgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	67080
	tggagcaggc	acagagctgt	atatccccaa	ggaaggtaca	gtcagtgcac	tccagagaga	67140
	agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacccatgca	caggagggca	67200
20	gagcccagca	ctcccgagc	caccaccacc	tgcgacggg	ccaccacctt	gcaggcacag	67260
	agtgggtgct	gagaggaggg	gcaggggacac	caggcagggt	gagcacccag	agaaaactgc	67320
	agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	67380
	acctgacctg	gacctcacct	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	67440
	cctcacctgg	cctcgggcct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	67500
25	ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	67560
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	ctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	67620
	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggy	cctcacctgc	acctgctcca	ggctctgtctg	67680
	gagcctgagt	agcactgagg	ctgtagggac	tcattccagg	ttggggaatg	actctgcaac	67740
	tctcccacat	ctgacctttc	tgggtggagg	cacctggtgg	cccagggaat	ataaaaagcc	67800
30	ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	67860
	ggtgggtagg	gacagtaggg	acagatgtca	gcctgagggtg	aagcctcagg	acacaggtgg	67920
	gcattggacag	tgtccaccta	agcaggggac	agacccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	67980
	agcgttaggg	ccacagcctc	ccctcggggc	ctctgtgcct	cctcaggtca	gccctggaca	68040
	tcccgggttt	ccccaggcct	ggcggttaggt	ttgaagttag	gtctgtgtca	ctgtggtatt	68100
35	actatgatag	tagtgggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	68160
	tgggagcctc	ccaccacagc	cctccctgcg	ggggaccgct	gcattgccgtg	ttaggatttt	68220
	gatcgaggac	acggcgccat	gggtatggtg	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	68280
	acacacgggg	cagcagaaac	aatggacagg	cccacaagtg	accatgatgg	gctccagccc	68340
	accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggtcacc	ctacaggtca	tccagatctg	68400
40	gtctcaaggg	gtctgcattc	ctgctgccct	cccagcgcca	aaccagatgg	agacaggggc	68460
	ggcccccata	caccatctgc	tgcctgccac	ccagcagtc	cgggaagccc	tccttgaacg	68520
	ctggggccac	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccatgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	68580
	ggggctggcc	ctgtgcaact	tcactgcccc	tgtggtccct	ggcctgcctg	gccctgacac	68640
	ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttcccaggga	cagccggagc	tgggagtcgc	68700
45	tcattcctgcc	tggctgtcct	gagtcctgct	cattttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	68760
	gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	68820
	cagttagaga	aacctctctc	cagggtttct	cttctctccc	acctcttccc	aggacagtcc	68880
	tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggccccccaga	acacgcgatg	68940
	gcccattggg	acagcccagc	ccttcccaga	cccctaaaag	gtatccccac	cttgacactg	69000
50	ccccagggct	caaactccag	gaggcctgac	tcctgcacac	cctcctgcca	gatattcacct	69060
	cagccccctc	ctggaggggga	caggagcccg	ggagggtgag	tcagaccac	ctgccctcaa	69120
	tggcaggcgg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	69180
	ggggggccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcaggg	69240
	gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	actacgggtg	taactcccac	agtgatgaaa	69300
55	ccagcagcaa	aaactgaccg	gactcgcagg	gtttatgcac	actttctcgg	tcggagctct	69360
	ccaggagcac	aagagccagg	cccagggtt	tgtgcccgga	ccctcggcct	ctaggggcac	69420
	ccggggccat	ttagccgatg	ggctgatgcc	ctgcacaccg	tgtgctgcca	aacaggggct	69480
	tcagagggct	ctgaggtgac	ttcactcatg	accacaggtg	ccctgggtccc	ttcactgcca	69540
	gttgcaccag	acctgtttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggccgc	69600
60	gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	tacctcctgc	caattgcctg	gattcccacg	69660
	ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	69720
	cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	ccctcacctg	69780
	cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	69840
	cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tcgaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	69900
65	ttctgcgggg	accctcggcc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	69960
	gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	ccagcctcc	70020

ES 2 906 462 T3

	tgctgaccag	agacccgtcc	cagagcccag	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	70080
	agtgcattgtc	tgggtccctga	gcagccccc	ggctctctag	caactgggggc	ccctggcaca	70140
	gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctcctg	acagccccgc	ctccagttcc	70200
	aggtgtggtt	attgtcaggg	ggtgccaggc	cgtggttagag	atggctacaa	ttaccacagt	70260
5	ggtgccgccc	atagcagcaa	ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	70320
	ctccagctca	cctgcttctc	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccttc	tggccctctg	70380
	tggggagggt	tccctcagtg	ggaggtctgt	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	70440
	tcaaaggctg	gcagggaaag	gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	70500
	ccatggagtc	acagagccac	ggagccccc	gtgtgggctg	gtgaggggtg	tgggctcccg	70560
10	gcaggcccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	ccgtcccaca	gcccaggtcc	ccaggggcag	70620
	caggcacaga	agctgccaag	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcattccactc	70680
	cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	acccagcccc	ctggaaacaa	ggcgggggagc	70740
	ccagacagtg	ggccagagc	actgtgtgta	tccctggcact	aggtgcaggg	accaccgcga	70800
	gatccccatc	actgagtggc	cagcctgcag	aaggacccaa	ccccaaaccag	gccgcttgat	70860
15	taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tgggcttccc	70920
	aggccctcat	ccctccaagg	aaggccaaag	gctgggcttg	ccaggggcac	agtaccctcc	70980
	cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	71040
	cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctacaaaaa	tccccactgc	71100
	ctccccctgt	aggggctggc	ctggctctct	cctgctgtcc	taggaggtctg	ctgacctcca	71160
20	ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggcc	cagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	71220
	aggccacccc	tgtccttgcc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	71280
	cacagggatg	actgtgccat	gccctacct	agtccgcccc	tttctactct	gcaaccccc	71340
	ctccccaggt	cagcccatga	cgaccaacaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	71400
	cctggggagg	accctctcagc	ccccaccctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	71460
25	ctctctcctt	atgggttcccc	cacctggctc	ctgccgggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	71520
	ggagcgctgc	ctaattggcc	ccaggaacc	cagaacttct	ctccagggac	cccagcccga	71580
	gcacccccctt	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	71640
	ccatgggaat	ccagaatccc	caggaagcca	tcaggaaggg	ctgaaggagg	aagcggggcc	71700
	gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctcctag	71760
30	agggtatggt	ccaccctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	71820
	acgggtgtggg	ggagggtctca	gggccctgca	ggtgctccat	ccttgatgag	cccatccctc	71880
	tcaccaccg	accgcgccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	71940
	agtccccact	acaccagctc	cagcagagcc	ggtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	72000
	ccgccagggc	agcttttggg	agggaggaa	gtggaaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	72060
35	cctccccctg	gtctaggatc	cacctttggg	acccccggat	cccatccctc	ccaggtctctg	72120
	ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggaccctct	cacagtggaa	tacctccaca	72180
	gcggtctcag	ccagatacaa	aagccccctc	gtgagccctc	cactgcagtg	cagggcctgg	72240
	gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcaccccga	gaagtctctg	caggggggagc	72300
	tcagagccat	gaaggagcaa	gatattggga	cccctaact	ggcacagacc	tcagctccat	72360
40	ccaggcccac	caggaccac	catgggtgga	acacctgtct	ccggccccctg	ctggctgtga	72420
	ggcagctggc	ctctgtctcg	gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	72480
	agaaccagtg	ttgagggaca	cccctgtcca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgtgagc	72540
	ccagcaagg	aaggccccc	aacaaaccag	gaggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	72600
	gggtatagca	gcggtctacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagttag	72660
45	ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	72720
	gccaacagat	gtctccctc	cagggcgccc	tgcctgttc	agtgttctctg	agaaaacagg	72780
	ggcagcctga	gggatccag	ggccaggaga	tgggtccct	ctacccccag	gaggagccag	72840
	gcggaatcc	cagccccctc	ccattgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggacccacc	72900
	ccacacaccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	72960
50	tgccagtcct	cacccccac	ctaagggtgag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	73020
	ccacccagca	gcccagcccc	taccagggag	gccccagagc	tcagggcgcc	tgggtggatt	73080
	ctgaacagcc	ccgagtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	73140
	tgtccaaaac	gttctcccg	ccactgctgg	aggccccagc	agagaaggga	ccagccgcc	73200
	gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	73260
55	ttggatggtg	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	73320
	acaggcacaa	accccaaattc	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aataccctgg	73380
	gggaccctgg	ccctggtgac	ttcccactgg	gatccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaa	73440
	accccaccgc	tgtctctgtc	cctcactcag	ggcctgtgta	ggggcggtg	ctttggagca	73500
	gactcaggtt	tagggggcac	cattgtgggg	cccaacctcg	accaggacac	agatttttct	73560
60	ttcctgccct	ggggcaacac	agacttttgg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	73620
	accaagcaca	gagccctgac	tgaggtggtc	tcaggaagac	ccccaggagg	gggcttgtgc	73680
	cccttctct	catgtggacc	ccatgcccc	caagataggg	gcattcatgca	gggcaggctc	73740
	tccatgcagc	caccactagg	caactccctg	gcgcgggtcc	ccactgcgcc	tccatcccg	73800
	ctctggggat	gcagccacca	tggccacacc	aggcagcccg	ggtccagcaa	ccctgcagtg	73860
65	cccaagccct	tggcaggatt	cccagaggct	ggagcccacc	cctcctcatc	ccccacacc	73920
	tgcacacaca	cacctacccc	ctgccagtc	cccctccagg	agggttggag	ccgcccata	73980

ES 2 906 462 T3

	gggtgggggct	ccaggtctca	ctcactcgct	tcccttctctg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	74040
	cgggtccccc	tgacggcgct	gggcacaggt	gtgggtactg	ggccccaggg	ctcctccagc	74100
	cccagctgcc	ctgctctccc	tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	74160
	agccccaggg	agccgcccac	tgccagctca	caggaagaag	ataagcttca	gaccctcagg	74220
5	gccgggagct	gccttctctgc	caccccttcc	tgccccagac	ctccatgccc	tcccccaacc	74280
	acttacacac	aagccaggga	gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaacca	ggacggcctg	74340
	gcactcgggt	cactgccatt	tctgtctgca	ttcgctccca	gcgcccctgt	gttccctccc	74400
	tcctccctcc	ttccttttctt	cctgcattgg	gttcatgccc	cagagtgccca	ggtgcaggtc	74460
	agccctgagc	ttgggggtcac	ctcctcactg	aaggcagcct	caggggtgccc	aggggcaggc	74520
10	aggggtggggg	tgaggcttcc	agctccaacc	gctccactag	ccgagactaa	ggaagtgaga	74580
	ggcagccaga	aatccagacc	attccatagc	aatggatttt	cattaaagtt	accagacttc	74640
	agtgtaahta	acatgagccc	catgcacaac	aatcccttat	gaaggggaag	tcagtgtcgc	74700
	ctcggatttc	ttgaaaaaca	caaaaactta	tcaatgcctg	taaaagtctg	ttggaaaaga	74760
	aatatgattc	aagaatgtta	tgcccaacaa	agctggcata	ttttctaccc	ggacacactc	74820
15	agggaaatgtg	gtcccttgag	tgcttctctc	actgcgtaaa	tcctacgtgg	tgtttaagca	74880
	tattcataaaa	tgtgtatgtc	tatttttatg	tgtaagatgg	ttcattttta	ttttatttat	74940
	tcaatatgta	caataaagaa	tattgacaaa	taggctggac	atggtggctc	ccacctgtaa	75000
	tcccagccct	ttgggaggcc	gaggcgggca	gatcacctga	ggtctggagt	tcgagaccag	75060
	cctggccaac	atgatgaaa	cccactctca	ctaaaaatac	aaagattagc	caggcatggt	75120
20	gggtgcattgc	tgtaatccca	gccactcagg	agcctgagac	aggagaaatg	cgtgaaccog	75180
	gaaggcggag	ggtgcagtga	gccgagatca	caccactgca	ctccagcctg	gcgacagagc	75240
	aagattccat	ctcaaaaaaa	aaaaaagaca	aagaaatttg	tttttttgaa	taaagacaaa	75300
	tttcatcaca	cgaagataaa	gatgcaaagc	tccagacagg	aaggcacgga	cagcacagtg	75360
	aagcccggag	cgggcgctgg	ggggccaggg	gcatggcggg	ggtgccagcg	tctctcgggt	75420
25	cctaccatgg	ccactccagc	ctgtgttctc	acgaggatgg	ctgtgcaatg	ctaggagcgt	75480
	gttcgaagct	ctagggcaac	cactggaaat	gaggctgagg	agcagagccc	agaggcccgt	75540
	ggagctgatg	aaaagaaaagc	tggagaaaat	gtttgctgcc	tcccaacatg	gtaagaaaaag	75600
	atagaaagag	agagcacacg	gcaaaggagg	cttgctgagg	gactctttac	aatggcttgc	75660
	acagagctca	gggggtctgg	gaggctaggg	ccctgcgcag	ggcagtcacc	ccagcctgct	75720
30	gaccaaggtt	tgctgcaggc	agctctgggg	gtgggttagg	cgcggtccct	ggagccaccc	75780
	ctcaagggaa	cgaggcagca	gagtgggcca	aggcccaggt	cggctgcaag	gctgcccagg	75840
	acttggggct	cttacatcag	cagccactga	tgcagctggc	ccagagagag	gcgccgagca	75900
	gggttgcctc	aggggtcgga	ccaggtcgga	gagggtagg	cagtggatgg	agccacaaaa	75960
	accccgggca	cgggtgacac	gcacgttcat	gcacatctga	cccttctctc	ctcaccaaac	76020
35	aggtccccct	gccttcccca	tgggttgcgaa	aaagcaaaat	gtagacgttt	tttctttttt	76080
	aattcatgtt	ttaattgaca	aatgaagccg	tatatattta	ttgtgtacaa	catgatgctt	76140
	taaaatatgt	atacatctgt	gaacagcaac	gttgagctaa	tttaacacgc	attacttcac	76200
	atacttgtca	tcttttgtgg	cgagaatgct	taaaatccac	tctcttagta	ttttttaaga	76260
	atgcaataca	ttgttgtcaa	ctgtggctac	cgtcatgcat	agccaagctc	ccgacctcac	76320
40	cctcctgccca	gctcagggctg	tgcctccttt	caccagcatc	ccccaccocg	gcccctggcc	76380
	ctggtaacta	ccactctata	ctctacgtat	gagttcagct	ttttaagatt	ccacagatga	76440
	atgagatcat	acagtatttg	ctttctatgc	ctggcttatt	ttagttaaca	cactgtcctc	76500
	cagatccatc	cgttggttgc	aatgacaggg	tttcattctt	tttaaagtct	aaagagtatt	76560
	ccatttgttc	aatggacctc	atttgcttta	tccatgcata	aactatggac	atttaggttg	76620
45	attccatttc	ttagctgttg	tggatggctg	tgcagtaaac	atggggctgc	agatgtctct	76680
	tcaacatact	gacatcatgt	cctttggata	aataccagct	agtgggatcg	ctggatcaca	76740
	atgtacagtt	tttttttttaa	tggaaaacttt	catttttttg	tgaaaattagg	aaaacagata	76800
	aaaccacag	aatccaaaat	atatgtgaag	atgccaaaaa	cagttgacat	tgggcagagg	76860
	tcacatggaa	ggaagtgaat	acatgacggg	gtgtgagggc	ccagaggcag	ctgaaatacg	76920
50	ctttctaaac	acaaggacct	cttctgagag	ggcagaagtt	ttatcctgca	catgcaatga	76980
	ccagcacagc	taaaatacac	tttctaaaca	tgaggacctc	ttctgagagg	gcagctttat	77040
	cctgcaaatg	caatgaccag	cacaggacct	agaataaaga	gagttgccag	cggacgcctg	77100
	gtgtccatgt	gtccaggtga	gttcgagatg	ggacggcg	tggccagcca	gtcacacctg	77160
	aagtcaatct	gctgcatgca	tttgtccttg	ccacagcaga	aaacgagaaa	gcctttgggc	77220
55	tgcaaagctt	cacaggctcc	tcttctcccg	actccatgga	aacagctaca	aagagcaggc	77280
	ccagtagagc	ttaattcatg	aaaatgagta	ataaacttga	actggaacag	tatcgacttt	77340
	ttagaaacgg	cagcaaagtg	tataaaaaat	attcaccaga	acaatatattc	caaacgatga	77400
	gatgagaatt	tcagccaagt	aatcctccat	ggatagaaaa	taatgaaggg	attggattta	77460
	tgaaggaaaa	caatagagct	caaatcaaa	aaaagagaat	caaaaatgaa	caggagagga	77520
60	taaaatatgg	tttggccaaa	gttacaaaa	aaatttttta	aaaacccttc	atcatggcaa	77580
	gtagaaagag	cgagaggaaa	aacagatccc	gtggaagaca	caaataaggac	atggggagaa	77640
	aatgaatga	gatgaaacag	agcagaaata	aaatttttac	gaactaaaga	caagtgatct	77700
	gaacctgcct	ggggcctggg	ggacctcgcc	accctgaagg	gaaagaacat	gcctggctgg	77760
	ctttgccacc	tgctcattgc	agagccccac	agcttgcaac	aaacataggc	ggtagccagg	77820
65	gagtggttac	agcaggcctt	gagcaagacc	cagtgttgtg	ctgacttcag	gtctgaccca	77880
	gcactgtcat	agtgggtgtg	tccatagtgg	tagtgggggt	gcttgtgtca	ctccaccccc	77940

ES 2 906 462 T3

	atctccagga	ggctcagaac	agacagagag	agactccatt	tgtttgggag	aaagtaaggg	78000
	atgagaacaa	gagtctctgc	ctggtaatcc	agagaattat	tctagatctt	ggccaagatt	78060
	atcaaagcag	tacctctatg	agtcttttgg	gcttgagagc	cccctaaagc	agatatagct	78120
	aagatcacaa	cacccaagtc	cttttgaata	tgtgggaaga	cttcccaagg	acaggagcaa	78180
5	acaaacaagc	ccagactgca	aaaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	78240
	atgcccaggc	actgaagaac	atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	78300
	accagtgaac	taataaagc	accagggacc	agtctcgag	aaatagaggt	atgttatctt	78360
	tcagagaatt	caaagtagct	ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtga	78420
	aggaattcag	aatcctatcc	gataaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	78480
10	gcagaaatta	tggagctgaa	aaatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcata	agagtatttt	78540
	catagcctca	tatatcaagt	agaagaaaga	attagtgaag	ttgaaaacag	gctattttgga	78600
	aaagcacgat	aaaaggagac	aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctacag	78660
	gatctagaaa	atagcctcaa	aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggaggtg	78720
	gagaaagagg	gatggagagt	ttattcctaa	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	78780
15	agaaagatat	caatatccaa	atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaaatgcaa	78840
	agaagactac	ctcaaggcat	tcaatactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaaga	78900
	tcctaaaagc	agcaaaaagaa	aagaaatgaa	taaaataacta	tggagctcca	atatgtctgg	78960
	cagcagactt	ttcagtgaag	acttttatatg	ccaggagaga	gtgtcataat	ggattttaaag	79020
	tgtctgaagga	aaaaactttt	accctcgaa	agtataagctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	79080
20	tgaagagaaa	ataaatttgtt	tccagacaaa	tgttgaggga	tttcatgaac	accagactcg	79140
	tcttttaaga	aatgctaaag	ggagtacttc	aatcagaaaag	aaacacgtta	gtgaacaata	79200
	agaaatcatc	tgaaggcaca	aaactcaccg	gtaatagtaa	gtacacagaa	aaacacagaa	79260
	tattataaca	ctgtaactgt	ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgtttgttt	gtttgtttgt	79320
	ttgtttttgt	tttttagacgg	agttttgtct	cagcccaggc	tggagtgcga	tggcacaaatc	79380
25	tcagctcact	gcaacttcca	cctcccgggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	79440
	gtagctggga	ttacaggcat	gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	79500
	ggtgtttcac	catgtttgtc	aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	79560
	caatgaaaaa	taataactac	aacttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aaatcataac	79620
	aaaaagttaa	aaggtggagg	gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	79680
30	acttgtctgt	ttatgcaaac	agtgttaagt	tgtcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	79740
	atactatttg	caagcctcat	ggtaacgtca	aacccaaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	79800
	aacaaaaagc	aagaagctaa	attacgtcat	cagagaaaaa	caccttcact	aaaaggaaga	79860
	cggagaaaag	aatgaagaga	gagaagacca	aaagcaataa	gcaatatggc	aggagtaagt	79920
	ccttacttat	caataatacc	attgaatgta	aatggactaa	actctccaat	caaaagacat	79980
35	agagtggctg	aatcaattaa	agaaaaaaca	agacccattg	atctgttgct	cacaagaaac	80040
	acactttatc	tataaagaca	cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	80100
	cgccaatgga	aacccaaagaa	agagcaggag	tagctacact	tatatcaggc	aaaatagatt	80160
	tcaagacaaa	aactataaga	agagacaagg	tcactaatga	taaacaggct	aattcagcaa	80220
	gaggatataa	caattgttaa	tatatatgca	cccaatgctg	gagcaccag	atatataaaa	80280
40	caagtattta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	80340
	caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	80400
	ggacttaatc	tgcactatcg	accaaatgga	tctaacagat	atttacagaa	catttcatcc	80460
	aacagctgca	gaacacacat	tcttttcctc	agcacataga	tcatttctca	ggatagacca	80520
	tatgttgggt	cacaaaacaa	gtttttaaata	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	80580
45	cttctgtgac	cacaattggac	taaaactaga	aatcaataac	aagaggaatt	ttggaaacta	80640
	tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	80700
	tgaatttttt	cttggaaagc	atgatcatgg	aaacagaaaa	tacccaaaacc	tatgggatac	80760
	agcaaaaagc	gtactaagag	ggaagtgttac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	80820
	aaaacttcaa	taaaaaaacc	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	80880
50	caaatccaaa	attagtagaa	gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	80940
	atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacagggt	gttttcttga	aaagttaaac	81000
	aaaattgaca	aaccttttagc	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataataaaaa	81060
	tcagagatga	aaaaggtagc	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcattagtg	81120
	gctactataa	gcaactatat	gccaataaat	tggaaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	81180
55	tagacacata	caacttccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	81240
	taacaagtaa	tgagatcaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	81300
	ccgacggctt	cactgctgaa	ttctaccaa	catttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	81360
	tcaaactatt	ccaaaaataa	gaggtggaag	gaataactta	aaactcatta	tacgaggcca	81420
	gtattaacct	gacacaaaaa	ctagacagaa	acacatgaaa	aaaagaaaaa	tacaggccaa	81480
60	tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaaa	actagcaaac	caaattcaac	81540
	tacacattag	aaagttcact	catcatgacc	aagtggaaat	tatctaactt	gggatgcaaa	81600
	gatggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	81660
	aaaaccattt	gatcatttaa	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaattc	aacattcctt	81720
	cataataaaa	atttctcttct	atactaggta	caaaaagaaac	ttacctcaac	ataataaaagc	81780
65	catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttcctcta	81840
	cgatctggaa	catgacaaa	atgcccaact	tcatcactgt	tattcaacat	agtactggaa	81900

ES 2 906 462 T3

	gtcctagctg	gagcgatcag	acaagagaaa	gatataaaaag	acatccaaat	tggaagggaa	81960
	taagtcaa	tatcctcatt	tgcataatggt	atgatcttct	atttagagct	aactaaagac	82020
	tccacaaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	82080
	tcaacataca	aaaatcagta	gcatttctat	atgccaacaa	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	82140
5	ttaaaaaagta	accctattta	caataaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaagagg	82200
	taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	82260
	aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcattgga	ttagaagaat	cagtgttgtt	ataatgtcca	82320
	tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	82380
	tcacagaaat	agaaaaaaa	aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaga	cccagaatag	82440
10	ccaaagctct	cctaagcaaa	aagaacgaaa	ctgtaggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	82500
	tctactacag	agctatagat	agtaaccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	82560
	agagacaaac	agaacaaaa	ttaaaaaccc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaat	82620
	catttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctggggaata	gataatgata	tctcttcaat	82680
	aaatagtgtg	gggaaaaactg	gatattccata	tacataacag	tgaaactaga	cccctctctc	82740
15	tctcactata	tacaaaaatc	aaatcaaaat	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	82800
	ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttgccg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	82860
	gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaa	caaaaatgga	caaatgggat	82920
	cacatcaagt	taaaaagctt	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaa	gaagagacaa	82980
	cccacagaat	gggagaaaa	atttgaaaa	tacctatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	83040
20	atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	atgtgctatag	aaaaaaaaat	ctaataatct	83100
	gatttaaaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	83160
	aaaccgacat	ggaacggtgc	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	83220
	ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaa	ggctgatatc	cagaagacag	83280
	gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaagggagc	ccccatacac	tgttgctggg	83340
25	attgtaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttctctcaa	aaactgaaag	83400
	aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaaggaagt	83460
	cagtatatga	agaggtatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	83520
	gatttgggaag	caacctaagt	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtggtgcat	83580
	atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aaggaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	83640
30	atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaag	tgaaataagc	caggcacaga	aagacaaaca	83700
	ttacaatggt	cttacttatt	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	83760
	aaagagtaaa	aggatggtta	ccagatgctg	agaacggtgg	tggggggata	gggaaaggtg	83820
	gcagtgggta	acgggtgcaa	aaaaatagaa	agatgaata	agacttgcta	cttgatagca	83880
	cagcaagggtg	gctatagtca	gtaattttagt	gtatatattt	taataatgaa	aggtgtataa	83940
35	ttggattggt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	84000
	tgtgattatt	tcacattgca	cgcctagatc	aaaacatcca	atgtaccca	taaatatata	84060
	catcttctat	gtacccataa	aaattctgta	aaataaaaata	tataaaaaaga	ggtgacagat	84120
	atggaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtaccta	gaaagaatgg	84180
	agtccagtg	atctcaggag	ccaccattct	aagccaattt	tctctggttc	tctcagtcac	84240
40	cctaccaata	cgtgggcaat	cttgttttat	atcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	84300
	taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taattaattt	tagaaagaac	taatttgggc	84360
	acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	84420
	tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	84480
	ggtaggacaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaaagaag	tagtgatag	tccagagtct	84540
45	atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtcc	aaacattcta	84600
	taataccata	tctcatagtg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaaggtgctt	84660
	ggagaaccaca	gggccaagaa	ccaaaagttaa	atattaagt	tccttaactg	cgagactaag	84720
	atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatgggtg	tctgcctgac	84780
	aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	84840
50	actgcctcac	tccaaataac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaacccaa	ttgggcatat	84900
	tagacagtac	aaacaaattc	taagaaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	84960
	agatggagg	gaaaggaag	aggaaaccag	gtaatttcat	actcgtatat	agtaaagaac	85020
	taaagtacat	tgtccaaaaga	agaacaaaaga	atatttttga	aagttataaa	ggtagccact	85080
	acacatagaa	gatagcaaag	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	85140
55	gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	85200
	aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaatg	gaccacaaga	85260
	taaaacccaa	ctctatatag	catatgagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	85320
	cttgggcaaa	attcacccca	agcaaattcc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagt	85380
	ccatgccagg	gaagtatgatt	ctctccagac	ctctcctcca	ctctccaggt	cctcttaggg	85440
60	aaggaattgg	gtgttagagg	aggagagatc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtggtgtgc	85500
	tcctgcgttg	cttctgacct	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	85560
	ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	ggtggaagcg	85620
	tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	85680
	caacgcgttc	tcctaacct	gggagtgaca	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataacctg	85740
65	tgttctagcc	atctggccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	85800
	accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtggagac	85860

ES 2 906 462 T3

	ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgcctctggc	85920
	ttctccttct	ccaggaccgc	acgggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tgttgccctcc	85980
	ctgcttctag	gccagacccc	tcccttggtc	ctgaccccgg	gcctttccct	ctggcttgga	86040
	catccagggc	cctgtctcag	ctggggagct	gctcctgctc	aaggactgtc	ttccgcggga	86100
5	tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtaag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86160
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86220
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86280
	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	86340
	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	86400
10	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	86460
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	86520
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	86580
	gccacgggag	cgtgacagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	86640
	cggagcgccc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	86700
15	cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	86760
	cccaggagat	gccagctgtt	gggagaggct	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggc	86820
	ctgccctggc	cacccattgt	aggatccagc	cgccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	86880
	ctggtgtgtg	cttgtggcag	gtgggggagc	agggctcctc	ggccagagag	ccactccccc	86940
	agcgccagac	cacctctctc	ctcactcccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	87000
20	ccatccaggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggttctcgg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	87060
	gttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaacctatg	87120
	ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcagggtccc	cgtcctgcc	tggaaacctg	87180
	taggaaactc	cacaaaccgc	cgcattctgt	tccacacccc	tacaggagcc	ccaaccctct	87240
	ccccacatcc	aggcttccct	cccagacccc	tcatccctgc	cgcacagggt	cctgaggggg	87300
25	ccttcttggg	cagcgcttaa	gcaagccccc	agcacccttc	ggcccttca	aggcacacag	87360
	gccccctttc	caccacgctc	caggaaacca	ctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	87420
	cccagccttt	gccttgctgt	ttcctctccc	tggaaactctg	ccccgacaca	gacctctccc	87480
	agcaagcccg	caggggcacc	tcccctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	87540
	cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgtctacacc	tggccccagg	cctcagcctc	87600
30	cctgagggcc	ccaccacagc	cgcgtctggc	cagtgggtcg	tgcaaaggcc	ctcacccaag	87660
	ctcggcggaa	ggcagccagt	gcaggcctgg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgcaacc	87720
	ttccctggca	cccacctatg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	87780
	aagggaccca	gcactgttgg	acacgcaggg	agcccacgcc	agggcgccgt	ggtgagttag	87840
	gcccagtgcc	accactgtag	gcctcccgtt	cagtgggacg	acgggtgaaca	ggtggaacca	87900
35	accaggcaac	ccccgcgggg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaggc	ttcctgcccc	87960
	tgcaggccag	cagggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctcccctg	88020
	gccaccgcca	cccgggcctc	tctgctgtgt	ggaaaacaag	tcagaaaagca	agtggatgag	88080
	aggtggcgtg	acagacccag	cttcagatct	gctctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	88140
	cacttggcag	ccttcagcac	tctaattgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	88200
40	tccagagtga	ctggcagggt	tgagggtggg	gtgtctccac	gtgttttggg	gctaacacgc	88260
	gaagggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gcccctggac	cgcacccgcc	ctggagaccg	88320
	cagccacatc	agccccagc	cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	88380
	gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgctccc	88440
	cggggacccc	gggctgtggg	tttctgtagc	ccctggctca	gggctgactc	accgtggctg	88500
45	aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggtcaccgt	ctcctcaggt	gagtctgtctg	88560
	tctgggggata	gcggggagcc	aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	88620
	gggacaggtg	ctcagcaaaag	gaggtcggca	ggaggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	88680
	gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgata	tctggggccg	tggcacctctg	88740
	gtcactgtct	cctcaggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	88800
50	ccaggccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	88860
	ccatccctgg	ggtctccgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	88920
	ggccactctg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	88980
	ccctccacag	gtagcaagca	ggccgaggga	aggagaagtt	gtgggcagag	gtgggcagag	89040
	cctgggctgg	ggctggggcg	tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgttttagtg	89100
55	tggctacaag	tgcttgagc	actggggcca	gggcagcccg	gccaccgtct	ccctgggaac	89160
	gtcaccctct	cctgcctggg	tctcagcccg	ggggtctgtg	tggctgggga	cagggacgcc	89220
	ggctgcctct	gctctgtgct	tgggccatgt	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcacag	89280
	gtttgtgtct	gggcaggaaac	agggactgtg	tcctgtgtgt	atgcttttga	tatctggggc	89340
	caagggacaa	tggtcacctg	ctcttcaggt	agatatggct	tccttctgct	tccttctctc	89400
60	gggcccagcg	tcctctgtcc	tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggtctgcg	89460
	ctgggccaatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	89520
	aaggcccttc	tttgggaact	gggactctgc	tgtctggggca	aagggtgggc	agagtcatgc	89580
	ttgtgctggg	gacaaaatga	ccttgggaca	cggggctggc	tgccacggcc	ggcccgggac	89640
	agtcggagag	tcagggtttt	gtgcacccct	taatggggcc	tcccacaatg	tgactacttt	89700
65	gactactggg	gccagggaac	cctggtcacc	gtctcctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	89760
	tctgcttcta	actctgaagg	gttttgctgc	atttttgggg	ggaaataaag	gtgctgggtc	89820

ES 2 906 462 T3

	t	c	c	t	g	c	c	a	a	g		89880
	c	g	g	c	c	a	c	a	c	a		89940
	g	g	g	t	c	t	c	t	c	t		90000
	g	g	c	c	c	t	c	c	c	c		90060
5	c	t	g	g	g	t	c	c	t			90120
	c	c	c	t	g	t	c	a	c			90180
	g	a	c	t	c	a	g	t	c	t		90240
	a	a	a	g	c	c	g	g	g			90300
	c	a	g	a	t	g	t	c	g			90360
10	c	t	g	g	a	c	a	t	t			90420
	g	c	a	c	c	c	g	t	c			90480
	a	g	c	c	g	t	c	t	g			90540
	g	c	a	c	a	a	t	g				90600
	c	c	a	c	g	a	c	a	g			90660
15	t	t	t	g	t	g	g	g	t			90720
	g	t	c	t	g	g	g	g	c			90780
	t	t	t	g	t	t	t	t	c			90840
	g	t	t	c	g	a	g	g				90900
	t	c	t	g	g	a	g	c	t			90960
20	c	t	g	g	a	g	a	t				91020
	t	g	a	g	g	a	g	c	c			91080
	g	a	c	a	g	a	t	t	a			91140
	c	c	t	g	a	t	g	a	t			91200
	t	g	g	c	t	g	a	g				91260
25	a	g	c	t	g	c	g	a				91320
	a	g	g	a	c	a	a	a	g			91380
	t	g	t	t	t	a	a	a				91440
	g	g	c	a	t	c	t	a	g			91500
	a	a	a	g	t	c	a	a	g			91560
30	t	t	t	a	c	t	t	a				91620
	g	g	g	t	t	t	t	c	a			91680
	t	g	t	t	g	t	g	t	a			91740
	a	t	a	a	c	t	a	t				91800
	a	a	t	t	g	a	c	a				91860
35	c	t	g	c	a	g	a					91920
	t	a	a	c	t	t	g	t	a			91980
	c	c	g	a	a	g	t	c	c			92040
	g	a	t	t	c	a	g	c	c			92100
	a	g	c	t	g	a	t	a				92160
40	a	t	t	c	a	t	t	t	c			92220
	a	t	a	t	t	t	a	t	t			92280
	a	t	t	c	a	a	t	t	c			92340
	t	g	t	t	t	g	t	t				92400
	t	t	t	t	t	c	a	a				92460
45	g	c	a	a	t	a	t	c	t			92520
	c	a	g	t	c	a	g	t	a			92580
	c	c	c	t	g	c	t	a	t			92640
	a	c	t	t	g	g	t	c				92700
	c	t	g	c	t	g	c	t	c			92760
50	t	c	t	g	a	c	c	t	c			92820
	c	t	g	c	t	g	c	t	c			92880
	g	c	t	t	a	g	g	g				92940
	c	a	t	t	a	a	c	t				93000
	a	g	a	g	c	t	c	a	t			93060
55	t	c	a	g	t	t	a	a	g			93120
	t	t	g	a	a	t	t	t	t			93180
	c	a	g	t	g	t	t	t				93240
	t	c	a	g	t	a	a	g	a			93300
	t	t	a	g	t	t	t	t	a			93360
60	t	t	t	g	a	a	g	t	t			93420
	t	t	a	g	a	t	c	c	a			93480
	c	a	c	a	g	c	t	g	t			93540
	g	a	c	t	a	a	c	t	c			93600
	t	g	a	g	c	a	a	a	a			93660
65	c	t	g	a	c	t	g	a				93720
	a	c	t	c	t	a	g	a	g			93780

ES 2 906 462 T3

	tgagctgggc	cgctaagcta	aactaggetg	gcttaaccga	gatgagccaa	actggaatga	93840
	acttcattaa	tctaggttga	atagagctaa	actctactgc	ctacactgga	ctgttctgag	93900
	ctgagatgag	ctggggtgag	ctcagctatg	ctacgctgtg	ttggggtgag	ctgatctgaa	93960
	atgagatact	ctggagtagc	tgagatgggg	tgagatgggg	tgagctgagc	tgggctgagc	94020
5	tagactgagc	tgagctaggg	tgagctgagc	tgggtgagct	gagctaagct	ggggtgagct	94080
	gagctgagct	tggctgagct	aggggtgagct	gggctgagct	ggggtgagct	gagctgagct	94140
	ggggtaagct	gggatgagct	gggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	94200
	gagctggggt	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggct	gagctggggt	gagctgagct	94260
	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gggggtgagct	94320
10	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	94380
	gggggtgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	94440
	gggggtgagct	gggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctggggt	94500
	gagctggggt	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	94560
	gagctggggt	gagctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94620
15	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	94680
	gggggtgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	94740
	gggctgagct	gggggtgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgggct	gagctgagct	94800
	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctgagct	gggggtgagct	94860
	gagctgagct	gggctgagca	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	94920
20	gggctgagct	gggctgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	94980
	gggctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gagctggggt	gagctggggt	gagctgagct	95040
	gggggtgagct	gagctggggt	gagctgagct	gagctggggt	gagctgagct	gggggtgagct	95100
	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctagggt	gaactgggct	95160
	gggtgagctg	gagttagctg	agctgaggtg	aactggggtg	agccggggtg	ttttgagttg	95220
25	agctggggta	agatgagctg	aactggggta	aactgggatg	agctgtggtg	agcggagctg	95280
	gattgaactg	agctgtgtga	gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagcttg	95340
	ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	95400
	tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	95460
	aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaa	cttgaatgag	cggggctgag	95520
30	ctggactcag	atgtgtctaga	ctgagctgta	ctggatgatc	tgggtgtagg	tgatctggac	95580
	tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcccag	ggtgaactag	gctcagataa	gtaggctga	95640
	gtagggcctg	ggttagatgg	ttcgggatga	tctgggaaaa	gatggactcg	gacctgaac	95700
	tgggctgagc	tgggtttggga	gacctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	tgggataaac	95760
	tgggttagc	tgaagaatga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tcggctggga	tcaattggaa	95820
35	attatcagga	tttagatgag	ccggactaaa	ctatgctgag	ctggactggg	tggatgtgtt	95880
	gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaatgagga	aggctgagca	95940
	aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	96000
	tgagtaggtc	taaactgagt	taaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaag	96060
	cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggagtgaac	gaatgagttt	caccaggcct	96120
40	ggaccagtta	ggttaggacc	tcgttctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtctc	96180
	aagatgattc	catgagtcct	ccccgcccc	aacataaccc	accttctctc	tacctacac	96240
	gctgtctg	tgtgtaaatc	ccagctttgt	gtgctgatac	agaagcctga	gccccctccc	96300
	cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagttct	cccagccagt	gtctcagagg	96360
	gaagccaagc	aggacaggcc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	96420
45	gaacgggtgt	tcatgccct	agagttggct	caagggccag	atccacctac	tctagaggca	96480
	tctctccctg	tctgtgaagg	cttcccgaag	caggttctctg	tggctagaag	gcagctccat	96540
	agccctgctg	cagtttctgc	ctgtatacca	gggttccacta	ctaccatata	tagccctgcc	96600
	tgccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgttagag	ggatctctctg	tctgacagga	96660
	ggcaagaaga	cagattctta	ccctccatt	tctcttttat	ccctctctg	tcctcagaga	96720
50	gtcagtcctt	cccaaagtgc	ttccccctcg	tctcctgcga	gagccccctg	tctgataaga	96780
	atctggtggc	catgggctgc	ctggccccgg	acttctctgcc	cagcaccatt	tccttcacct	96840
	ggaactacca	gaacaacact	gaagtcaccc	agggtatcag	aaccttccca	acactgagga	96900
	cagggggcaa	gtacctagcc	acctcgacag	tgttctgtgc	tcccaagagc	atccttgagg	96960
	gttcagatga	atacctggtg	tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcatg	97020
55	tgccatttcc	aggtaagaac	caaaccctcc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	97080
	cagagggagc	agcggggtg	ggcttaggcc	aagctgagct	cacaccttga	cctttcattc	97140
	cagctgtcgc	agagatgaac	cccaatgtaa	atgtgttctg	cccaccacgg	gatggcttct	97200
	ctggccctgc	accacgcaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaac	97260
	cgatcacagt	atctcggcta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	97320
60	cggtagccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaactca	caaggtcata	agcacactta	97380
	ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	97440
	gtctcacctt	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagttagtg	cctgggctaa	97500
	gcccattgcc	tagccctccc	agattaggga	agtcctccta	caattatggc	caatgccacc	97560
	cagacatggg	catttgctcc	ttgaactttg	gctccccaga	gtggccaagg	acaagaatga	97620
65	gcaataggca	gtagaggggt	gagaatcagc	tgggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	97680
	tttgggggat	ggagactaag	cttttttcca	acttcacaac	tagatatgtc	ataacctgac	97740

ES 2 906 462 T3

	acagtgttct	cttgactgca	ggtccctcca	cagacatcct	aaccttcacc	atccccccct	97800
	cctttgccga	catcttctc	agcaagtccg	ctaacctgac	ctgtctggtc	tcaaacctgg	97860
	caacctatga	aacctgaat	atctcctggg	cttctcaaag	tggtgaacca	ctggaaacca	97920
	aaattaaaat	catggaaaac	cctcccaatg	gcaccttcag	tgctaagggt	gtggctagt	97980
5	tttgtgtgga	agactggaat	aacaggaagg	aatttgtgcg	tactgtgact	cacagggatc	98040
	tgccttcacc	acagaagaaa	ttcatctcaa	aaccctaatg	taggtatccc	cccttccctt	98100
	cccctccaat	tgcaggaccc	ttcctgtacc	tcataggag	ggcaggtcct	cttccaccct	98160
	atcctcacta	ctgtcttcat	ttacagaggt	gcacaaacat	ccacctgctg	tgtacctgct	98220
	gccaccagct	cgtgagcaac	tgaacctgag	ggagtcagcc	acagtcacct	gcctggtgaa	98280
10	gggcttctct	cctgcagaca	tcagtgtgca	gtggcttcag	agagggcaac	tcttgcccca	98340
	agagaagtat	gtgaccagt	ccccgatgcc	agagcctggg	gccccaggct	tctactttac	98400
	ccacagcatc	ctgactgtga	cagaggagga	atggaactcc	ggagagacct	atacctgtgt	98460
	tgtaggccac	gaggccctgc	cacacctggt	gaccgagag	accgtggaca	agtcactggt	98520
	taaacccaca	ctgtacaatg	tctccctgat	catgtctgac	acaggcgcca	cctgctattg	98580
15	accatgctag	cgctcaacca	ggcaggccct	gggtgtccag	ttgctctgtg	tatgcaaact	98640
	aacctatgca	gagtgaatg	ttgcatttta	taaaaattag	aaataaaaaa	aatccattca	98700
	aacgtcactg	gttttgatta	tacaatgctc	atgcctgctg	agacagttgt	gttttgcttg	98760
	ctctgcacac	accctgcata	cttgccctcca	ccctggccct	tcctctacct	tgccagtttc	98820
	ctccttgtgt	gtgaactcag	tcaggcttac	aacagacaga	gtatgaacat	gcgattcctc	98880
20	cagctacttc	tagatatatg	gctgaaagct	tgcattgcctg	caggctcgact	ctagaggatc	98940
	cccgggtacc	gagctcgaat	tcgccctata	gtgagtcgta	ttacaattca	ctggccgtcg	99000
	ttttacaacg	tcgtgactgg	gaaaaccctg	gcgttaccca	acttaatcgc	cttgccagcac	99060
	atcccccttt	cgccagctgg	cgtaatatcg	aagaggcccg	caccgatcgc	ccttcccaac	99120
	agttgcgcag	cctgaatggc	gaatggcgcc	tgatgcggta	ttttctcctt	acgcactctgt	99180
25	gcggtatttc	acaccgcata	tggtgcactc	tcagtacaat	ctgctctgat	gccgcatagt	99240
	taagccagcc	ccgacacccg	ccaacacccg	ctgacgcgaa	ccccttgccg	ccgc	99294
	<210>	4					
	<211>	17					
30	<212>	ADN					
	<213>	Secuencia artificial					
	<220>						
	<223>	sintética					
35	<400>	4					
	tgcggccgat	cttagcc					17
	<210>	5					
40	<211>	18					
	<212>	ADN					
	<213>	Secuencia artificial					
	<220>						
45	<223>	sintética					
	<400>	5					
	ttgaccgatt	ccttgccg					18
50	<210>	6					
	<211>	21					
	<212>	ADN					
	<213>	Secuencia artificial					
55	<220>						
	<223>	sintética					
	<400>	6					
60	acgagcgggt	tcggccatt	c				21
	<210>	7					
	<211>	19					
	<212>	ADN					
	<213>	Secuencia artificial					
65	<220>						

	<223> sintética	
5	<400> 7 ggtggagagg ctattcggc	19
	<210> 8 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> sintética	
15	<400> 8 gaacacggcg gcatcag	17
	<210> 9 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> sintética	
25	<400> 9 tgggcacaac agacaatcgg ctg	23
	<210> 10 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> sintética	
35	<400> 10 tcctccaacg acaggtccc	19
40	<210> 11 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> sintética	
	<400> 11 gatgaactga cgggcacagg	20
50	<210> 12 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> sintética	
60	<400> 12 tccttggaac tctgccccga caca	24
	<210> 13 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220>	

	<223> sintética	
5	<400> 13 ctctgtggaa aatggtatgg agatt	25
	<210> 14 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> sintética	
15	<400> 14 ggtaagcata gaaggtgggt atcttt	26
	<210> 15 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> sintética	
25	<400> 15 atagaactgt catttgggtcc agcaatccca	30
	<210> 16 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> sintética	
35	<400> 16 tggtcacctc caggagcctc	20
	<210> 17 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> sintética	
45	<400> 17 gctgcagggt gtatcagggtg c	21
	<210> 18 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> sintética	
55	<400> 18 agtctctgct tcccccttgt ggctatgagc	30
60	<210> 19 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220>	

	<223> sintética	
5	<400> 19 gatgggaaga gactggtaac atttgtac	28
	<210> 20 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> sintética	
15	<400> 20 ttcctctatt tcactctttg aggctc	26
20	<210> 21 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> sintética	
25	<400> 21 cctccactgt gttaatggct gccacaa	27
30	<210> 22 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> sintética	
	<400> 22 ggtgtgcat gtaccctctg aac	23
40	<210> 23 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> sintética	
	<400> 23 tgtggcagtt taatccagct ttatc	25
50	<210> 24 <211> 32 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> sintética	
60	<400> 24 ctaaaaatgc tacacctggg gcaaaacacc tg	32
65	<210> 25 <211> 17 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> sintética	
5	<400> 25 gccatgcaag gccaagc	17
	<210> 26 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> sintética	
15	<400> 26 agttcttgag ccttagggtag ctag	24
	<210> 27 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> sintética	
25	<400> 27 ccaggaaaat gctgccagag cctg	24
	<210> 28 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> sintética	
35	<400> 28 aactacgcac agaagttcca gg	22
40	<210> 29 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> sintética	
	<400> 29 gctcgtggat ttgtccgc	18
50	<210> 30 <211> 16 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> sintética	
	<400> 30 cagagtcacg attacc	16
60	<210> 31 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65	<220>	

<223> sintética
 <400> 31
 5 tgagcagcac cctcacgtt 19
 <210> 32
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> sintética
 <400> 32
 15 gtggcctcac aggtatagct gtt 23
 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> sintética
 25 <400> 33
 accaaggacg agtatgaa 18
 <210> 34
 <211> 296
 30 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> sintética
 35 <400> 34
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180
 40 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296
 <210> 35
 <211> 98
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> sintética
 50 <400> 35
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 55 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 60 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 65 Ala Arg

ES 2 906 462 T3

<210> 36
 <211> 294
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 10 <400> 36
 caggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 15 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

 <210> 37
 <211> 98
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 25 <400> 37
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 30 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 35 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

 40

 <210> 38
 <211> 275
 <212> ADN
 45 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 50 <400> 38
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 55 atggagctga gcagcctgag atctgatgac acggc 275

 <210> 39
 <211> 91
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 65 <400> 39
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

ES 2 906 462 T3

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 5 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 10 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 85 90

 <210> 40
 15 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 20 <223> sintética

 <400> 40
 caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 25 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

 <210> 41
 30 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 35 <223> sintética

 <400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 50 Ala Arg

 <210> 42
 55 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <220>
 60 <223> sintética

 <400> 42
 caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 65 cctggacaag ggcttgagtg gatgggagg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240

ES 2 906 462 T3

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 43
 <211> 98
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> sintética

10 <400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 15 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 20 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

25

<210> 44
 <211> 296
 30 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> sintética

35 <400> 44
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
 40 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 45
 <211> 98
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> sintética

50 <400> 45
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 55 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 60 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

65

ES 2 906 462 T3

<210> 46
 <211> 233
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 10 <400> 46
 agaagcctgg gtcctcgggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc ttcagcagct 60
 atgctatcag ctgggtgcca caggcccttg gacaagggtc tgagtggatg ggaaggatca 120
 tccctatctt tggtagcaga aactacgcac agaagttcca gggcagagtc acgattaccg 180
 cggacgaatc cagcagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gag 233
 15
 <210> 47
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20
 <220>
 <223> sintética

 <400> 47
 25 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 1 5 10 15
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 20 25 30
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
 35 40 45
 30 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
 50 55 60
 Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 65 70 75
 35
 <210> 48
 <211> 296
 <212> ADN
 40 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 45 <400> 48
 cagggtccagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 50 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

 <210> 49
 <211> 98
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> sintética

 60 <400> 49
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 65 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ES 2 906 462 T3

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
5 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

10
<210> 50
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15
<220>
<223> sintética

20
<400> 50
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

25
<210> 51
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30
<220>
<223> sintética

35
<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
40 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
45 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

50
<210> 52
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

55
<220>
<223> sintética

60
<400> 52
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

65
<210> 53

ES 2 906 462 T3

<211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> sintética

<400> 53
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 15 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

25 <210> 54
 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30 <220>
 <223> sintética

<400> 54
 cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 35 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtac agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

40 <210> 55
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <223> sintética

<400> 55
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 55 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 60 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg

65 <210> 56
 <211> 296

ES 2 906 462 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 5 <223> sintética

<400> 56
 cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 10 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 57
 15 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 20 <223> sintética

<400> 57
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 30 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 35 Ala Arg

<210> 58
 40 <211> 296
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 45 <223> sintética

<400> 58
 cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60
 50 tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaga 296

<210> 59
 55 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 60 <223> sintética

<400> 59
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 65 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

ES 2 906 462 T3

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
5 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg
10

<210> 60
<211> 305
15 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética
20

<400> 60
gagccctc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggacg gatcaaccct aacagtgggtg 180
25 gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccag taccaggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggtcgtg tattactgtg 300
cgaga 305

<210> 61
30 <211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
35 <223> sintética

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
45 Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
50 Ala Arg

<210> 62
55 <211> 307
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
60 <223> sintética

<400> 62
gagccctc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ctctgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
65 tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcaccat gaccaggac acgtccatca 240

gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
cgagaga 307

<210> 63
5 <211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
10 <223> sintética

<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
15 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
20 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
25 Ala Arg

<210> 64
30 <211> 307
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
35 <221> variación
<222> (124)...(124)
<223> n=a, g, t o c

<400> 64
40 gagccactc ccaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cttggggcct 60
cagtgaaggt ctcttgcaag gcttctggat acaccttcac cggctactat atgcactggg 120
tgcnacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatcaaccct aacagtgggtg 180
gcacaaacta tgcacagaag tttcagggca gggtcacat gaccagggac acgtccatca 240
gcacagccta catggagctg agcaggctga gatctgacga cacggccgtg tattactgtg 300
45 cgagaga 307

<210> 65
50 <211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
55 <221> VARIANTE
<222> (38)...(38)
<223> Xaa=cualquier aminoácido

<400> 65
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Leu Gly Ala
1 5 10 15
60 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
65 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

ES 2 906 462 T3

65 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 80
85 90 95
Ala Arg

5

<210> 66
<211> 294
10 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

15

<400> 66
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
20 gcacagaagt ttcagggtg ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaga 294

<210> 67
<211> 98
25 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

30

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
35 20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
40 Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

45

<210> 68
<211> 346
50 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sintética

55

<400> 68
aggatgtggg ttttcacact gtgtctctcg cacagtaata cagcaccgtg tcgtcagatc 60
tcagcctgct cagctccatg taggctgtgc tgatggacgt gtccttggtc atggtgaccc 120
tgccctgaaa cttctgtgca tagtttgtgc caccactgtt agggttgatc cgtcccatcc 180
60 actcaagccc ttgtccaggg gcctgtcgca occagtgc atagtagccg gtgaaggtgt 240
atccagaagc cttgcaggag accttcactg agggcccagg cttcttcacc tcagccccag 300
actgcaccag ctgcacctgg gactggacac ctgtggagac tcgcga 346

<210> 69
<211> 98
65 <212> PRT

ES 2 906 462 T3

	tgcatataag	atgttgccat	tcactaaaaga	cctttaattt	tttaaattgt	ttttttttta	2160
	aatcaatttt	ctatgtgacc	cagggttttt	tctcttgaca	agcaaataac	ccacaggatt	2220
	attttctttc	cttggttgag	aaatatttcc	ccaaacttca	gctcagttca	ggcatacact	2280
	gtccctgaat	gggcattttac	cctcagatgg	gtacacacac	ctgtcaacat	gtggactctt	2340
5	ctgtcagaca	aacgcacett	tactcacgtg	gattcttctc	tcagacaaac	acacatgtcc	2400
	ccacgtggac	tctttcctca	gactaccaca	tatgttctta	catttactct	ttcctcagaa	2460
	aacagacatt	tcctcatgtg	gactcctgtc	tcagacaagc	aaacatgtct	ccatgtgaac	2520
	tcttcactca	cataagtaca	catatgtcca	cattgactgt	ttccttacac	aagtacatat	2580
	atccaatgtc	gaattgttct	gtggcaaaat	gatctcaaga	taatgataat	cataaacccc	2640
10	ctccctgaca	aggcatagat	ctgtattttt	ttcattgcaa	cctaactttg	ccttattgtc	2700
	aagaacagta	gtttgcagct	ctaaatatac	caattagaga	caggtgtcca	ttttctctgg	2760
	aaacgtattt	ttatgttctt	actggacata	tttgttgata	atgtttgcta	ttatgaagat	2820
	acccaacag	gttccacatt	agagaataaa	aaatagtaat	gggcagatta	actctgtgca	2880
	tccagacca	gaaatccttt	gaccttgact	tccctgaaat	gtagacacag	aggatgtgatg	2940
15	agcaatgctg	agcagtgcac	ccatgaccac	aaaaagaaag	acgtggaaat	gtgtccctc	3000
	cacttctcat	gaaaggcagc	tcacccctg	ttccctcagg	ccctggcgag	gagccacccc	3060
	atgtctgtgc	ccttcctcag	tgtccacacc	gtggggtctg	cattgatctg	gattctcttc	3120
	tcaccccgct	caatattagt	gtccttcgta	aatcagggtcc	agctgtggct	tctcctcagc	3180
	gggctgttct	cagtcgtttt	gctgtgttca	cggagtcct	gtgtgaagtt	tactgatgga	3240
20	gtcagagggg	gtacaaaattt	acagcccagt	ggtgagactc	tcttgcaaag	cctctgtttt	3300
	cacctttact	ggttacagca	tgagcttggt	ccagcacgct	tcacaacagg	gatagggtgtg	3360
	ggtgccaaaca	gtgagtgatc	aagtatgaat	tctcagggtt	actttccatg	agtacaaata	3420
	aattaacaat	ctcaagcaac	acccttttaa	gtgcagtctg	ccttacaatg	accaatctga	3480
	aagccaagga	caaggtcatg	tattactgtg	agtacacacg	tgagggaac	cctgtgtgag	3540
25	cccagacaca	aagctcaccg	cagggagaca	ggaggggact	atgtggtaga	tgctgctcag	3600
	aaccaccagg	gggcatcagg	accatcaggg	agggtgcaca	gaaccaccag	gaggggctca	3660
	ggacaccagg	gggcgctcag	aaccaccagg	gggccctcag	gacaccagag	ggtgctcaga	3720
	accaccagga	ggcgctcagg	acaccagggg	gcgctcagaa	cactaggagg	tgctatgaat	3780
	cactaggggg	cgctcaggac	acaagggagc	actcagaacc	accagggata	gctcaggata	3840
30	ccagggggca	ctcggaaccg	ccagggggcg	ctcaggacac	tagggggcg	tcagaaccac	3900
	cagggggcac	tcaggaccat	cagggagggt	gcacagaacc	accaggaggg	gctcaggaca	3960
	ccagggggcg	ctcaggacca	caagggggcc	ctcaggacac	cagggggcac	tcggaaccac	4020
	cagggggcac	tcagaaccat	cagggagggt	gcacagaacc	accaggaggg	gctcaggacc	4080
	accaggaggt	gctcaggaca	ccagggggcg	ctcagaacac	taggagggtg	tatgaatcac	4140
35	tagggggcg	tcaggacaca	agggagcact	cagaaccacc	agggatagct	caggacacca	4200
	ggggggcactc	ggaaccgcca	gggggcgctc	aggacactag	ggggcgctca	gaaccaccag	4260
	gaggcactca	ggaccatcag	ggagggtgca	cagaaccacc	aggagggtg	caggacacca	4320
	gggggcgctc	agaacactag	gaggtgctat	gaatcactag	ggggcgctca	ggacacaagg	4380
	gagcactcag	aaccaccagg	gatatctcag	gataccaggg	ggcactcgga	accgccaggg	4440
40	ggcgctcagg	acactagggg	gcgctcagaa	ccaccagggg	gcactcagga	ccatcaggga	4500
	gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gacaccaggg	ggcgctcagg	accacaaggg	4560
	ggccctcagg	acaccagggg	gcactcggaa	ccaccagggg	gcactcagaa	ccatcaggga	4620
	gggtgcacag	aaccaccagg	aggggctcag	gaccaccagg	aggtgctcag	gacaccaggg	4680
	ggcgctcaga	acactaggag	gtgctatgaa	tcactagggg	gcgctcagga	cacaagggag	4740
45	cactcagaac	caccagggat	agctcaggac	accagggggc	actcggaaac	gccagggggc	4800
	actcagagaca	ctagggggca	ctcagaaccg	ccaagggggc	ctcagaagaa	gcaggggggtg	4860
	ctcagaacac	cagaggggtg	tcagaagcac	cagggggcg	tcaggacacc	aaagggcact	4920
	catgagactg	tggcaagggg	gtgctgagaa	ccacaggatg	tgaccaagac	accaaggggc	4980
	actcagaact	gccagggggg	gctcaggaca	ccagaggatt	ctcagaacca	ccaggggatg	5040
50	ctcaggaaac	tagcgggtg	tcagaaccac	cggaggacac	tcagaaaacc	aggggatgct	5100
	caggaaccac	cagggggcg	ccacgacacc	agagggcagt	cagaaccacc	ggggcatgct	5160
	cagaaccacc	agggggcgct	caggacacca	ggggatgctc	aggacactag	gggcgctcag	5220
	gaaccaccag	ggacagctca	ggacactagt	aggggtctcag	aaccaccagg	ggatgctcag	5280
	gacactaggg	ggcgctcagg	aaccaccagg	ggtcaccacg	gacaccaggg	gtcgctcagg	5340
55	aaaccagagg	gtgccagga	aaccagggga	ggttcaggaa	ccaccagggg	gactgagga	5400
	caccaagggg	tgctcagaac	caccaggggg	cgctcaggaa	ccaccagggg	gcgctcagga	5460
	cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagggg	gcgctcagga	cactagtagg	cactgaggaa	5520
	ccaccagggg	gggctcagga	cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagggg	gcgctcagga	5580
	cactagtagg	cactgaggaa	ccaccagggg	gggctcagga	caccagaggt	cgctcagaaa	5640
60	accagggggt	gctcagaacc	accagggggc	actcaggaa	caccagtggt	tggtcaggac	5700
	agcaagaatg	gctcaggaca	ccagggagca	ctcaggacct	ccaaggggct	ctttggaggc	5760
	agctccatat	caggtacctg	gggaggatga	ggtttctttt	tccaccttgg	tgattcctga	5820
	cctgggtcaag	caaaagtctt	ccccaggatc	tcttacgatg	tcttccttgt	aactcatggt	5880
	ttcttttcacc	tataaaacat	taacttagaa	caggggttca	attcaacttt	taactctgcc	5940
65	tatttttcaga	gttatactag	caatgatata	tctcagtata	ttttttttta	ttgtgtatat	6000
	tcaatccaaa	gtctggctct	atgcacaatt	tttttgtttt	ctgtgctgtc	agacacacta	6060

ES 2 906 462 T3

	ttgtaaatgc	ttttctaaca	actcagcata	tgcatggggt	ccagtttctt	ttcctttcat	6120
	cggctgtttg	tgcagatgaa	acaccacttt	aagggtcct	gtcctccact	ttggccctcg	6180
	gtgttctgct	tctcaaactt	tctccatctt	ctctttttct	gtcaaaatat	tttatcttcc	6240
	tcagtctcca	tgcaggaaac	aggaagtcc	tttacttcc	gtcctccatg	tctggtaaat	6300
5	cagttcactt	cttttcatga	tactgaagc	caaccaagtt	taggagagta	acagttctcc	6360
	ttagaataca	ctctacctgc	agaccctctg	ccctcatcac	acttttctag	ggtcctgcag	6420
	acataacccc	caccattcc	tctttttccc	taagtaccac	agactaggct	ctgcaactta	6480
	tgtaccctc	tgtgtgctca	gccaggggc	tcagtagtgc	tttcatgaag	tccaaatccc	6540
	taatgtgttt	gccactctc	agaccaccct	ccagcaagct	gccattgtga	ttgaatcctg	6600
10	caaagcatgg	gctgctttca	gtttcctatt	gctggatgtt	ctttattata	aaggcatatt	6660
	ggcaaataac	gactagagtt	tgtattgaaa	attaacgcca	aaaagttttt	taaaaagttt	6720
	ttcaaataga	aaagttctat	cctgcctagt	ttaaaaaat	acaatgttac	tttaaatcaat	6780
	gatttaataa	aaatttaagt	gatgtttgtc	ttattagtta	ttcaatttat	taataactga	6840
	ctgatattta	aaaagttaaat	actggctggg	cgcagtggct	cacgcctgta	atctcagcac	6900
15	tttggggagg	tgaggtgggt	ggatcacctg	aggtcgggaa	ttcgagacca	gcctgaccaa	6960
	catggagaaa	ccccctctct	actaaaaata	caaaattagc	tgggcgtggc	ggggaagctg	7020
	aggcaggaga	atcgcttgaa	cctgggaggc	ggaggttgcg	gtgagccgag	aacacgccat	7080
	tgcactccag	cctgggcgac	aagacaaaaa	ctctgtctca	aaaaaaaaaa	aaagtaaat	7140
	ccattgtaca	cttaagtaat	atatttgga	agaatggcat	ttacattcat	tcaaaaatga	7200
20	aactgcaaat	acgagtata	ttcaatttaa	taatttaaat	aatatagaaa	aaaatgggtg	7260
	tgttgttttg	gtgtttaata	tacattcatt	tttgcattga	cgggtatatg	tgtcattgct	7320
	gggctgttgt	gtatgtgtgc	gtgtgtgtgt	gtgtctgtgt	gtacaactat	gaagtttaaa	7380
	atatattatt	aaattacgta	gttatattaa	tccaaattta	tcatgttaaa	atattaggaa	7440
	aaaaacacca	gtagagaaat	tacagagaac	atcagcaatg	cctacagcat	ttacaagagt	7500
25	cacattaata	acaaacaaac	tagttcaaat	gtttagatat	gacacatgca	gtagaaaacg	7560
	ttcacatggt	attaacacaa	aatgggtgca	caactgagga	aattataata	cgttcattgat	7620
	attggctaca	taaatgctta	tgatagtaat	gcttttcac	catcaaatgc	ttatgataat	7680
	gcttttcac	catcatatta	tagatgataa	aacaactcta	taaacacttc	catcactagc	7740
	gtttaaatatg	agatgcctca	catctttttc	tgaataaat	aaacatctgt	ccaccacttc	7800
30	gatgatcatt	tcaggattat	cctctgaaat	aattatccat	aataatttta	gtaacaatat	7860
	tattttcaga	agcctatttt	ataaggtctt	tgaactatta	tttttatgat	tgttacttta	7920
	tattttacac	actttttatt	tgggaataat	ataggttatc	agaacaattg	taaggaaaaa	7980
	acagtgtgtt	cacatccatc	tccaagtttt	cactaaagtt	aatatgtcaa	aaaaaacatg	8040
	ggacatggga	ctaataatatt	tacattgata	agtttctggt	tattcagctc	tgggatttat	8100
35	ttgaattttg	ccaattttta	acagtttcct	tttttccttt	ttcttttctt	tttgagataa	8160
	ggtgtcactt	tcctattgct	ttttgtttgt	ttctttgttc	aaccacgta	accacatcaa	8220
	attcagtcac	catgttcctc	tcatatcttc	tggttaatca	cagtttggtg	tcctgctgtc	8280
	ttcccattga	atattctata	aatgaaacta	gtcaataaag	ttgattctgg	tcacttatat	8340
	atttacctat	tttatcacgt	ttgttttgc	aatcacagta	agtgtcgaa	tcgctactctg	8400
40	ttatagatgt	tagcctattt	tctatcccag	atccattggt	taaactcttg	gtgatgcctt	8460
	ttagaaaact	gatcccttta	ccctatgtaa	tatgccctt	gattcctgaa	agtcttatgt	8520
	ctaccttgct	tgaatttaac	atagctaagc	acgctttctt	ttcgttcata	ttttcatggt	8580
	ccatgttttc	ctgtatttaa	cttttctatg	tagagcaa	ttctgtacag	agctagttagt	8640
	tgggtcttgc	tttttaaatc	aactataata	attctatttt	aaaactggta	ttactatttt	8700
45	tctgttaatt	tctgttttaa	tttggcattt	tatgatcatg	tttatttctc	tattaactta	8760
	ttgtttagtt	catcttttat	gaatattgta	ttggccctaa	gatatacaat	aagaatttbg	8820
	tataatcaga	ttctaattca	aataacgtaa	aacctcttca	taggttgtag	agctattata	8880
	acttattctt	ctaaacactc	tttctcatcc	gttgtcttag	tttattctca	gtttgcactt	8940
	atatgtgcta	taaaatataa	tatgtgcatt	tttatcatta	catagacata	tattagaaca	9000
50	attaaaaata	taaaaactac	atttcaactt	cattttttca	ttcttgacca	catgttttat	9060
	ttggatagat	tcatgtttcg	gatgtatatc	atatggctac	tcaccctggc	agaaaatttg	9120
	ccaaagcacc	tactgaagga	tgaatgcact	agcaataaat	tttctcagaa	tcgatttgct	9180
	ttcacaggta	tctatttgac	tttcgcttta	attgaaattt	ttaatatata	tagaattcca	9240
	gtttgacttt	aatgtgtaat	ttattttctt	gtactcatgt	attcattatt	ttcttctctga	9300
55	agatggtcac	acattccatt	ctgctgggct	ttcattatag	atatttgtgt	gtatctattc	9360
	agggtctatat	ttgcaattta	tggatgcoac	aattatcaga	gttgaagtca	gcttctgctg	9420
	tccacagaga	tttcaagttc	ctcccatgat	acttgctttt	gtgtccctgt	ttgatcctgg	9480
	gtctttatat	ttagttttcc	ccagggaggc	tgtctgtttc	agctgtggaa	agtgcaccct	9540
	actgacagtt	ttaattgatg	actgtgtggt	gaaggaggtt	ggacaaagcg	ggacttccct	9600
60	caaccttctg	taagtgtctc	cttcttatgc	aggagtagta	agcatagttc	tggggagtgg	9660
	ccttccacat	tgtcctgtcc	ttaactcttt	ccccagggct	ggaacgtctt	ttcccagaca	9720
	caactgtttt	tcaccagtgt	cccagctttt	ttaccacta	tccttaccct	aaagagtaag	9780
	gatttctttc	ctgaggaagg	agatgggagg	tgtttctgga	tcaagtttcc	ttggtgtcgt	9840
	ctgtttcctt	ttgtttctgt	tgacttcacc	acagctcata	tgacacatgc	tttgggtggat	9900
65	ttcccctgga	ggtagtggag	gtgcattcag	gcattccaca	ggagctgctg	ttcttttccc	9960
	cagtcaacac	cacaagacac	cagatgagga	agttgtccgt	ggatttttca	agttctctag	10020

ES 2 906 462 T3

	gaaaagcttg	caagcactag	gccaatctaa	caccattagt	acatgcatac	taaaaaaaaa	10080
	aaagtcatta	agtattttcta	ggttagtctg	tttctatctc	aaatgccatc	cagtggcacc	10140
	tgccctacgt	acactagcag	gtaggtcctg	gttctctctg	caggctccta	tcttctcaga	10200
	tttcagtttt	cttgttttgct	tggtgaaatc	aactcagata	tgttgaatgt	tttttctctc	10260
5	ttttatttgt	agctgttcag	cttcgttgtt	aatgagggtca	gaataaaatc	acagttttct	10320
	catttttttc	acattcccac	actgaatagc	tgctttccgt	ataaaagcca	gaaactgaga	10380
	gaacacattg	aatatccatt	acaggtgaat	gttaaacaat	ttgagatatg	tttgtgtact	10440
	ggaataaaaat	gctgcattac	aatcaagtca	tcactcattc	acataaaaaca	tggccacatt	10500
	ctcaaataat	gtagggacct	gagtgccctt	ccatctactg	gcctctcctg	gggccctagc	10560
10	ctggccacac	cttcttgacg	ggcagtcctg	gacgccctgg	gatcccgcac	caaaatttct	10620
	gccctggcag	aacatgcctg	actggtggag	agctccaatc	gggcagccct	catgtgcaca	10680
	caccagctta	cacacttcct	ccgaatactg	taggttcacc	caggcccacg	taacttccca	10740
	catcacattg	cagtcacatg	tctgtatagg	tggtgtttgc	ttttcttgct	ccaccattgc	10800
	gtggagtgc	gtccccctcc	cccaccccaa	ccaccatggc	agaggaaagct	ttggtgggga	10860
15	aaaagccagg	gccgctcctg	tcagcgtccc	gcacttgctc	taattctgca	cagagaatag	10920
	cagatcatct	cacacattca	gaaatcactc	ctgcttggtg	ggcatgaata	cggcaccg	10980
	gcctgtgccc	acaagtgtcc	catccctgag	ccaacacctc	ctccagtgtg	accttgaaca	11040
	cagtcaccaa	cagggcccca	cagacgcaat	gcctctgcca	ctgtggcgaa	cacctgcagg	11100
	gaggcaggca	cccagacacc	cactagcact	ctgccacagc	tgccacacct	ccaacagccc	11160
20	aggcagctgg	attcctaacc	ttaaggagcc	ggagaaccaa	gtcagggaact	agtataactt	11220
	ccccagagt	cagagcacac	agtctagggt	ttgggagctg	agcactggcc	acctaaattt	11280
	ttccagaaat	gaagccagtt	ggctgaatcc	accttatacc	acaatcaaac	cctcaagggtc	11340
	atccaatagg	gtaaaagaaa	ataaaaatgt	atccaaaggt	cagcaacttc	aaagattgaa	11400
	ggtggataag	cccacaaaaga	tgagaaaagaa	ccagtgcata	agtcctgaaa	acaaaaaggg	11460
25	cgccctcttt	cctccaaaaca	accacagcac	ctcttcaaca	gcagttctga	atggggctga	11520
	gatggctgaa	atgacagaaa	cagaactcag	aatatggaga	gtgaaaatgt	agatgaatac	11580
	agctattttat	attaaagact	ataaatgttc	ctcaaaaaat	aaagaaaaca	aatctactgt	11640
	agaatccagc	agtctcactg	ctggctatgt	atccaaagga	aatgaaatca	acatgtcaaa	11700
	gagatatctg	cactccatgt	tcacgttcat	tgcagcatta	tttaaaatag	taaagatatg	11760
30	gaaacatcct	aaattcccat	gaatggatga	atgaataaag	aaaatgcata	cagacacaa	11820
	agagtaatgt	tcacctctaa	ataagaagga	aaccctgcct	ctgtgacagc	atgcatgaat	11880
	ctagaggacc	ttatgccaa	tgaaacaagc	caggaacaga	ggaagagtca	ttcatgattt	11940
	cactgtatat	attaaagcag	tagacttgca	gaggttagag	agaatgttgg	ttaccaggcc	12000
	ctagaggggt	ggactgggaa	agggagatgt	gggttaaggt	gcacaacgtt	ccagttagac	12060
35	cggaggtata	agttatgcct	ttctaatagca	cagcatgtca	actatagctg	ataaggtagt	12120
	atatattttca	aaattactaa	aaaaataaac	attagaattt	cccactaag	aatgataaaa	12180
	tttgtgaggt	gatgaatata	agcggcttga	gttaccctag	tcataatgta	tacatgtatc	12240
	ataactaaac	aacatatgtc	ataaatatat	gcaaaaatta	tttgtaat	ataataaaat	12300
	aagtttccata	tttaataaat	tacattaaga	aaatgaacag	aaactttcag	atttcaagaa	12360
40	tattttatat	atatatatat	atatctttaa	acaaacttgc	aacagaatat	agaaataagt	12420
	tttacgactc	aatggaaaag	aacagaattc	aataaaaaact	ggctaaaaga	aacaacagct	12480
	gcatcattat	agaaaattct	ggaataatca	gccatataaa	gattctcact	ctcttagaac	12540
	tagaattccg	taggacttgt	aattcctcct	gacctgggtg	ggaggcaaaa	ggaagaacag	12600
	ctaattggtga	ttcagtgagt	tttataacct	tgtgtacttc	tgtgctcact	cagcagaaag	12660
45	aaaagaagaa	aagaaagaaa	gagagaaaga	agaaaacaga	aagaaagaaa	gaaagaagaa	12720
	agaaagaaag	aaagaaagaa	agaaagaaag	aaagaaagaa	agaaagagaa	agaaagaaag	12780
	aggaagaaag	aagaaagaaa	gaaagagaga	gagggagaga	gagggagaga	gggaaggaa	12840
	ggacagcaga	agtcatttgt	gtgtgtgtga	aagcacatc	cttgggctcc	cccacatcca	12900
	tctctactcc	agtcccac	atgtccagca	aatacatatt	ctaagatgaa	gtattttaaa	12960
50	ctttctaaat	cctgctagaa	aaccctcag	ctctttcagt	tttgctctat	cacttgaatt	13020
	attgaattaa	atctagtttt	tgtgggccta	tcaataccat	aagccaaaat	aacacatgaa	13080
	gaaattgcac	tgagacacat	gaaaacctc	tgaaagctcc	ataatttcag	atctgcattc	13140
	ttatttcccc	gaacctaaat	cactgaatag	agactcagaa	cgagttgatc	ttgttcctga	13200
	acgtgcacag	agccaaggac	atcctgtctg	tctggaacag	ctcagggttg	ttcctgtttc	13260
55	tcctagagga	tataaaatct	tgagttaggg	aaaaacagcc	agggaacccc	tgggctttgt	13320
	tcttctctcc	cctggaggca	ggatgtcctt	cagagctttg	tcccagtggt	taacacagct	13380
	gctgaggtgt	acaaccacg	tggcctcggt	ttggtcactt	ttgcatggtg	agcctgcttt	13440
	gcaccatggc	ctacaatatg	cgtgtgtaac	taactctgtc	ccatcttcaa	aatgacatta	13500
	ttccacatca	atctatgtgc	aggtgcctca	cacagaacat	tctcaattac	ctccatcatt	13560
60	cataaaattg	atgccattaa	tttcaagtat	acatacatca	gactcattta	acgtattgtt	13620
	attctcattg	tttgaaacat	aacttttaga	tcaaataatt	aacaataata	aaaatataaa	13680
	ttttgaagtc	aggtaatgtg	atttctctag	ttgtgttctc	tttgctcaga	atggcttggg	13740
	ctgttctgca	tcttttgttt	ttccacatat	attttaggat	tttttaaaaa	tttctgtgaa	13800
	gaatatcatt	gttgttttca	tagggattgt	actgagtctg	tagattgctt	taagtattat	13860
65	ggacatttta	acaatattga	atctttgaat	tcataaacat	ggaatattgt	tccatcttgt	13920
	gtcctcttta	tttctcfaat	gttttataga	tttattgtag	ttttttttta	ctttgttcat	13980

ES 2 906 462 T3

	tacacattgt	atgcctgtac	caaaacatca	catataccca	acaaatagaa	atatatatatac	14040
	tattatgtgc	ttataacaat	taaaaattat	gtatgtatat	tgaatctatt	caaaatcaga	14100
	aactatttct	ttttactgtt	tgtaaggtct	tgtctctagg	ctataaaaaag	aatttgtaaa	14160
	actcaacaga	aagcataata	taaacagaat	tctaaaaatga	gtgaaaaatct	gaacaaacac	14220
5	ctcaccaaga	aaaaatgtta	tctgaaaata	agaatatata	aaattgttca	gtatcaattg	14280
	tcataaaactg	atactcatat	ttaccaata	caaaagtaaa	catgatgtat	ttcaacagaa	14340
	ttgattctca	aatatttgta	tactcataca	gtggaatact	atcagtcata	aaaactatgg	14400
	gttattaatt	cagaagacaa	cattttaaca	ttttttctaa	gtgaagggaag	atggacaaaa	14460
	gagactaagt	attgtacaat	tccattcatg	agacctgcta	aatacagtaa	aattaaaagg	14520
10	attttaaaaa	cagggtttgtg	ataggcaggg	cttttgggga	aagacaagag	actgacttgg	14580
	caaagctcag	gggatatttt	tagggtaaaa	caaactgtgt	gccattgtga	tatgcctaata	14640
	ttcttatttat	atttgttcag	agttaatatg	gtacgtttca	accaactcgg	tgattttata	14700
	ttttctattt	gcatgatagag	acatgttcac	ttttgtcaat	cactttgcta	aatgtggctg	14760
	agaggctgtt	gaatgaacg	ctgagcaaat	gtattcacca	aatctacaag	agcaaatat	14820
15	ttgccaattg	ctgattgagt	ggggtctata	atgtatttga	gattgggtgt	ggggatgtta	14880
	ttgtgtgaga	tcatgatgtt	tagaccatga	cactctctgg	tgagggatca	ctcattcatt	14940
	gcacatttaa	tgaaaggcag	gtaggaggag	cagaaggga	tgagtcacac	tcctgaccac	15000
	agccacaggt	tattgaaggc	agaactgatg	taatcccta	aggtagacca	ctgccccctcc	15060
	aagggtgacct	tatcctagag	ttgacacaca	tcctgggaca	ccagagacaa	ctccttctct	15120
20	cccctttctc	tgacattcag	ctggaagcaa	ctgtctcacc	gagcaccttg	tgtaaaggaa	15180
	tgagagtccc	tgttccaggt	gtgaggggccc	aggtgcatcc	acttgatcca	gcacaagagc	15240
	aagaacagcc	ttccagaaaa	tgacatcgcc	tgagggtataa	ccagctctca	cctgctgcag	15300
	cttcctctga	ataaaaagga	aactgttgaa	acttcctcat	aagtgtcctg	ctgtgccatt	15360
	ccctttgtcc	ccacatgttc	agttgtgtct	gtccagatgt	cacttttgtg	tagggagatt	15420
25	agggttctgc	ttccagtacc	agaacacaca	tgacctctta	ggggacttca	gggttttgc	15480
	gacatatgtg	atgatcttaa	aagtcattag	ctccatttct	acatcaaaaa	acatctgaac	15540
	caaaggagca	cataggctca	ggcctgtaac	cccagcactt	tgggaagcca	aggcagagga	15600
	atcacttgag	gtcaggaatt	tgagaccagc	ctgggtgaaca	tgggtgaaacc	ccgtctctac	15660
	taaaaaatat	atacaaaaat	tagccaggcg	tgggtggcact	agcctgtaat	cccagctact	15720
30	tgaaaggctg	aggcaggaga	attgcttgaa	cccaggaggt	ggagattgaa	gtgagctgag	15780
	atcgccaccac	ttcactccag	cctgggcgac	agagtgaagc	tccatctaaa	aaaaaaaaaa	15840
	atttatatat	atatatatat	atatatatat	ataataaata	tatatatat	atcatatata	15900
	tattttatat	atatatatat	tatatattta	tatatattac	atacatatca	atatatgata	15960
	tataatatgt	atatataata	tataatatgt	atattcatat	attatataat	atgtatattg	16020
35	atatatatatta	cacatatata	ttttgatata	tatatatctc	caaaccatct	aaatatcaag	16080
	tattttttaa	tccatctaag	agctgaaatt	gctgaaaaaa	ctactccctc	caaaagctgt	16140
	agagacaggc	acatccacag	tcacagcaga	gacttgctga	cttggaagag	aagctcctgg	16200
	agacacattg	gtgagaacat	ttacctggtg	attatgtcga	atgtctggag	gacaaatgtg	16260
	gactaggggg	aggggtgagc	ctcctagagg	ctgtacaccc	cacacttggt	tggacttgcc	16320
40	ctccaggccc	ttcaggttct	cgtggaagca	attaaaaatag	attccctata	gccatgaact	16380
	ggggaggagt	aatcacggag	aaaagatgca	caaaaagact	tttctagaaa	gctcatccaa	16440
	gggaagggtat	tctccaaaat	cttagtttat	gtgggggaag	gaaatacttc	caaattacag	16500
	accctctctc	ctcagccttc	ctctatcacg	caaatagata	aattagccaa	gaggagtacg	16560
	attcaaggcg	gtagccctgg	gtgcagcatc	tgcagaaggg	aggaaagaga	gaaaatcagc	16620
45	tgtatcactg	gagattcctt	gtgaagggtc	ctgctcagga	gaagagggca	accaaaccag	16680
	ggagagctcaa	ctgtaagaac	ataccatgct	cccctgcccc	acacattacc	tcctcaacag	16740
	catcatthaat	atggattaaa	gagggcagtg	tgattgcttt	agatctgttt	gagaaagaaa	16800
	gtcacatact	gaggcctagg	gtcagggtcg	gcggcacttc	ccgtgagtaa	gatactacga	16860
	agaaggaaaa	attaggggtc	cataactgtg	aaaatcagcc	acagtgtgtg	tgagaatgtt	16920
50	tgtgtttgtg	tttctgtgtg	tttgagttag	agttatttga	acagcggacg	tggagtgaag	16980
	tttaatccac	atccatctgc	agcttcagggt	attctcagat	gcagtattca	tctgcaagag	17040
	ccgaaattgag	aaaagagcca	cctccaaccc	ccccagagtt	ttagcctccc	tttgtttcca	17100
	gtgatccagt	gcatctagac	ctccagggaag	tggactccct	ggtgatttta	gcgattcttc	17160
	tcttgaggcc	accctgaaga	ggacattggg	tttccaaaagg	ccattcact	atttcaagaa	17220
55	gtgggtgccat	cagctcatgt	tgtcactgaa	ggagcattct	gagccagggc	acagtcactt	17280
	cctagtgaag	tacagaggct	gagagaaaaa	tgctctgtga	gacccaatgg	gaagctccct	17340
	gcagtgcagg	gtctgggtgg	cagggagcgc	tagggcctcg	cccagcacag	gctgcagccc	17400
	tggagcaggt	gcaagggagg	ctggggaggg	gttctctcca	gggtctgatg	tcttctcttt	17460
	ctcggacaaa	catgctttaa	taagtttaac	aagactttag	taaaagactat	tgatgtgtct	17520
60	tttgttcttt	cagtatacag	ttctatttgt	aggattttatc	taacctaaaca	agtcaatgag	17580
	aatcacatgt	aaaaggagaa	atttctagga	ttttcagata	tcttaatagg	taggagatgg	17640
	agaaaaggga	tggtttttatt	aattcagtg	ttgccaatct	taacagagac	agtagtaaga	17700
	catgcagaaa	gcaaagccca	gaaaagtatg	aaggtgtcaa	agtgccattt	aagtatgggt	17760
	tcacttggag	gaccatgttc	tgcgggaaact	tgttttcagc	agacaatcta	ttttagcaga	17820
65	gttctgggca	tacaagggga	cacacatcat	taaacaagga	ttgggacagg	gacttcagcg	17880
	tcccactgtt	gcatggccca	taaattatgt	gtgttctctt	tctcatcttg	gatcaagctc	17940

ES 2 906 462 T3

	agagctatga	aatagtatcc	ctcatgaata	tgcaaataac	ctgagattta	ctgaagtaaa	18000
	tacagatctg	tcctgtgccc	tgagagcatc	acccagcaac	cacatctgtc	ctctagagaa	18060
	tcccctgaga	gctccgttcc	tcacccatgga	ctggacctgg	aggatcctct	tcttggtggc	18120
	agcagccaca	ggtaagaggc	tcocctagtcc	cagtgatgag	aaagagattg	agtccagtcc	18180
5	agggagatct	catccacttc	tgtgttctct	ccacaggagc	ccactcccag	gtgcagctgg	18240
	tgcagtctgg	ggctgaggtg	aagaagcctg	gggcctcagt	gaaggtctcc	tgcaaggctt	18300
	ctggatacac	cttcaccggc	tactatatgc	actgggtgcg	acaggcccct	ggacaagggc	18360
	ttgagtggat	gggatggatc	aaccctaaca	gtggtggcac	aaactatgca	cagaagtttc	18420
	agggcagggg	caccatgacc	agggacacgt	ccatcagcac	agcctacatg	gagctgagca	18480
10	ggctgagatc	tgacgacacg	gccgtgtatt	actgtgcgag	agacacagtg	tgaaaacca	18540
	catcctgagg	gtgtcagaaa	cccaagggag	gaggcagctg	tgctggggct	gagaaatgaa	18600
	agggattatt	atTTTTaatg	ttgtttacag	tatgtcatta	ataaattgaa	aaaaagtaac	18660
	aatagaagta	tataactctaa	ttatatggga	actttgtttt	ttcagttttt	tcattttttt	18720
	TTTTTTTTTT	ggtttgtttg	tgacagagtc	tcactctgcc	acccaggctg	gagtgtaacg	18780
15	gcacaatctc	agctcactac	aacctccacc	tcccaggttc	aagcaattct	cctgcctcgg	18840
	cctccagagt	agttgggatt	acaggcacc	gccaccatgc	ccggtgaatt	tttgtatttt	18900
	tagtagagac	gggggtttcac	catgttagct	aggctggtct	caaactgctg	atctcaggtg	18960
	atctaccctc	ctcagcctcc	caaagtccctg	ggattacagg	cgtgagccac	tgcgccctggc	19020
	ccaattatata	gggaattggt	tatataatta	tcaccctata	agcaaaattc	atggaggagg	19080
20	aaaagctcta	ctgaagaaag	ctgataccgg	cattcccata	aaagtatctg	tgtagaagta	19140
	agtattaaaa	tcagttgaat	aggcaaggca	tggtggctca	cgcctataat	cccagcactt	19200
	tgggagaccg	aggcaggtgg	atcacaaggt	aaggagtcca	agatcagcct	gccaagatg	19260
	gtgaaacccc	ttctctacta	aaaatacaaa	gaattagctg	ggcgtggtgg	tgggtgcctg	19320
	taatcgagc	tattcgggag	gctgaggcag	agaattgctt	gaacctggga	ggtgaagggt	19380
25	gcagtgagcc	gagatcacgc	cactgcactc	cagcctgggc	gacagagtga	aactccatct	19440
	caaaaacaaa	caaaaacaaa	caaaaacaaa	aaacagtga	ataaagtacc	ttagatgcac	19500
	ctgttcaatt	aacatgttta	actccaaaga	aataactgaa	atatatttcca	aaaagggaagt	19560
	gccatttttac	gttccctacca	acagtgaata	agattttctt	ttctggagcc	ttgtcagtat	19620
	tcactaatgc	tttgctgtgc	agccgttgta	atattatagt	aatgagtag	cagtatttaa	19680
30	tggttgtttt	aaatatacat	attcttaata	caaagtcttg	atgaacactt	ttttatacat	19740
	tgttttatga	ggtgtgtgtt	cagatctatg	tatgccagaa	atgcctggca	gcgttaattt	19800
	aagcacactg	tgagaatgac	cctatagttt	atgaagaatg	tatgttcaga	gctctgagct	19860
	aagaaatcca	ggagctgtca	acccagaagt	ttattccctg	tctgtgaagg	acatctgaat	19920
	ccctggccta	tccttgga	cacaggatgt	ccagggtgatt	gatgctcttt	gttaaactctg	19980
35	gaggttgcta	ggtagagggt	gctaagtga	aatcataata	taaaactacac	gtgtttttaca	20040
	aatggtagtg	gttttcctgt	ccaacacact	tttccctggc	cacattgtat	gcaagtcctc	20100
	aatacacccct	aggtcctgtt	catgggctcc	aggtctcctc	ttcagccttt	tggacatggt	20160
	gccatgccta	ttacagtcaa	taggggtcta	gcatgacaac	tggtaggccc	agaacaagg	20220
	caaagaaaat	cctgcaagct	cttagacaac	agtgtcaagg	aaggggagac	ctgtggggaa	20280
40	atcccaggca	ggccatgcac	atctctgtgg	gcccaacagc	tgcaatcctt	gatggatggg	20340
	gcccgtgca	tgtgtacggg	gatgcctcca	aaatgccaaa	agttctggag	gacctgttgc	20400
	ctgaggtgga	tgtgacaatg	tgacaaaagt	acagtcagat	tcctgagctg	tggcagctgt	20460
	tggccactcc	tgactgcact	ctgagcaacc	actgaggcag	agctcattgc	acaggctagg	20520
	gtgtgtcagc	cacgagaaca	gttgtaacta	taatgagatg	ccgcctgtag	ggataggata	20580
45	gcaaattgga	gaccattgtt	tatttggtag	gccattttaa	gtgttgctga	ctgccacacc	20640
	aatgcattag	gactactatg	actacgtcat	cctgggagcc	taagtcctgg	cgtccagatg	20700
	agagctccag	tgggaaggag	atgaaggtta	ggatgagtcc	ataaaggttc	ttgctctgca	20760
	gcccctgctt	tgctgtctca	cttggtgaac	agagaatggg	aggtcaatgc	ggacaaaagtc	20820
	caggggtccag	gcttatcagt	caaatacttg	gtgtcatctg	gttacataag	actatagtta	20880
50	ttccatattt	catcatagat	aagataagat	gcagggtctac	tcattgtcca	ccacacccaaa	20940
	gcagttggaa	acctcccaag	gcctcctggg	acattggcga	tcctttattc	cccatttcgg	21000
	caaaccctt	gggcccccat	ggcacttaga	caagaagggt	ccccactgcg	actgttccaa	21060
	aagggaggt	gagggctctg	aagaagctga	agtcacagtg	aaatgaatac	aaaccttggg	21120
	agttctagt	caggacagc	cctgtgaatt	ggatgtagtc	agttaccctg	aggggtttag	21180
55	gtggggactg	tgttaaaggc	aaggacataa	gtgtgtgtcc	ctaagaccct	ggtctcaaag	21240
	acagaaggaa	gctgaagtga	gatatactgt	ttaggagtag	caactgcact	acatgtcatg	21300
	ccttacgagt	gtaggatgtg	acaaagaggg	ccactccaca	tccggaacaa	ccttttagcag	21360
	gctggctaaa	ggatgccttc	cagacacaaa	agccttggaa	tgccaggaca	cagtctgtag	21420
	ccaaatggta	cttgtgtggg	tcaccaccaa	cataaaagt	ggccaactgt	gccagcagaa	21480
60	gtttagccca	cagaactttc	ccccaccta	gagaaggcag	tgaccaccaa	tgcggaattc	21540
	caccactgtg	gaattggggg	agcttagaat	tggattcaga	cacaagggga	gagagtggat	21600
	cacagggtgg	cttctctatg	ggataggggg	tggagagtat	tatactctct	ggactcaaga	21660
	tgagtaaaat	gacacccatc	acaaaccatc	cagccctatg	atggcacctt	tatggtaaagt	21720
	ggttgccaggc	tccaaggggg	ccgggtccaa	tgaggaagat	gccccacag	ctcgttctca	21780
65	atggcagact	atagaagagt	tgcaggatat	cttctgggag	tcgagatgag	gcatgcta	21840
	tatgctgaga	attattgaag	tcccaacaat	gaattgttta	ctgcaaaata	aaagctacag	21900

ES 2 906 462 T3

	ttatgtattc	agtgcctacc	caatggcatg	gtgcactgat	ttccacgtta	agccccctgg	21960
	gagggcagcc	aacattttcat	gtgccccagg	tagtttgctga	cttaggagaa	aagaagaaac	22020
	tgagtaagca	agggatgcac	cctactgtga	tgaagaacaa	tggcaccaaa	ggaagagaga	22080
	cagccaagga	gccagtcagg	gtggccagac	aacgaatgtg	ctctaactgg	caacacctac	22140
5	cagtttctctg	ggcccatagc	ggcaataggt	ggttatggaa	gggccacgga	agtcagaccg	22200
	gttgaactag	tgatacgacc	tgggggactg	ccaccagac	cctgtgtagt	atacacagct	22260
	tccatcctag	aacacatgag	aatggatatc	ttcttagcg	tgaccctcca	aacaacggcc	22320
	agggaaattcc	aacggagagt	tagagtgggtg	atatgtgtga	ccaagcagaa	ggcaaactgg	22380
	atgccagtag	agctgccaac	ccatggggag	tcccacagct	ggagcaacac	caccgcct	22440
10	gggaggggaa	gatgatccaa	tcatgaagat	tgttaaggag	ctagcccagg	taggcattag	22500
	gaggccactg	catggttcct	acaacagacc	tgcattggccc	atgcagaggc	cagttgagac	22560
	atggagaatg	acagtagatt	actgggagtt	aaataaggtg	gtctcccag	tgaatgcagc	22620
	tgttcctaatt	atctcctcca	gtctgacgag	aataggagag	gtgttagcca	cgtagcattt	22680
	ccttatcagt	ttagtcaata	ccttcttcag	catttctgtt	gccccagagt	caagatcaat	22740
15	ttgcattaac	ctaaaaagaa	caatggactt	ttactgtctt	gttccaggga	tatttacaca	22800
	gccccaaatct	cacagcctag	tgacctccaa	cctcagtcga	tgggctgacc	caaaggggat	22860
	acatgttttc	cactacattg	gtgttatcat	gataacctct	gagtcctttt	tcagcttata	22920
	aattacagcc	cctgtcttgc	tgtctcactt	gctgaataga	ggatgggagg	ttaatacaga	22980
	caaaatccag	ggtccaggct	tatcagtcga	atagttgggtg	tcactctggtt	gggtaaaact	23040
20	aaagtcatctc	catctgccat	catagataag	gtgcaggcct	acccacgtcc	caccacaaca	23100
	aagcagctgc	aaactctcaa	ggccttctgg	agcatcagtg	tccttttatt	ccttttattt	23160
	gacatccctg	aaggaggctg	ctaggggaga	ctgtgtccct	cctaaattca	tgtgctgaag	23220
	tcccaaccct	tggctcctca	gaatgaaatc	atacttggtg	tagtgtcctt	taaagaggtg	23280
	aataagttaa	agtgaagattc	ctggagtggg	gccctaattgc	aatctgactg	ttgttataag	23340
25	aagaggaagc	aggagggagg	gtgcacaggc	cccaggggac	ggccatgtta	ccacagaaca	23400
	gtgagaaggc	gccatctgca	tgccagggag	cgagacctca	gaggaaaccc	accagctgg	23460
	cagcttgatc	ttaggccttc	atcctccata	agtgtgagga	aattggtttt	gtattgttaag	23520
	ccatccgatc	tgtggtattt	cgttataaaa	gccctataaaa	atgaatacag	taggtaatag	23580
	gagagcttct	atacattgaa	aaagtcggat	ggccagaaaa	acctagacac	tcctgttcag	23640
30	acctgagcag	ggtgatggac	ctgctttggg	acaggagagg	ggaagagatg	aaccagcac	23700
	ccagaccag	ctgagcccat	tcctcagcag	gccgtccctg	ggccggagct	tgcacagggtg	23760
	tgaagagcc	tgtcttggtc	ttcaggggct	catggagttg	gacggagaat	ggtgtagact	23820
	caagaacacg	tcatcggtgt	gcccggtgtt	atctgaatgg	gatgtgttct	taggggtgtgc	23880
	tcactcccaa	agaagaatta	atcagggtctc	ttgggctaaa	aagaggttgt	ggcattttgtg	23940
35	tgtattaata	actgtggctg	gacagtaaat	tatgttaaac	tgcttatggg	aaggcacaat	24000
	ggaaagaaac	actttgttac	agaaggaaaa	aaaaggtgat	tatttaaatg	aggtgccttt	24060
	gaaggtcacc	atgccaagag	gagcccatca	catgatagtg	ctggctttca	tgttcaggag	24120
	atcaggaggg	tccgtccgct	ggcttttatg	acaccctaga	cagagctgag	agtgtaatgt	24180
	atgaatggag	gggaagtgga	gagaggggag	gccaaatggt	tgggtgggaat	ggagggtcac	24240
40	tattggagcc	attaggaaat	acacaagcat	gaattatgct	ggaggacaga	acagtgttcc	24300
	tggggaatat	tgtgttgctt	tgggagctgc	tgaacataca	ggagtttcac	tgttcctagt	24360
	tctcaaattc	tctagactct	ctggacaacc	cagttttaaa	tattgggaat	ataggttaaga	24420
	cacattcgtt	attaaaaatt	attaagagaa	gatgtaggaa	gaaatttaaa	gtaatccatt	24480
	tggttatgaa	aatttagtta	cagcgaactg	tgatgtccgt	ttcttacttg	gaataatgga	24540
45	atgtaagtca	ttagtcatct	caacggttca	tttttccata	accatcaatt	acaaaactgc	24600
	tgagtaattt	ctgaatttgc	ccaccataga	aactgacctc	acatttctct	aatgagaaac	24660
	tgccagtcctc	gttgatccag	cctcggttctt	cccatcaggg	attttgtatc	tctgtggaag	24720
	tgtggcacag	tgtgtcatat	ccatcggtcat	atggcctcag	gaaaggcgcc	agcctatcca	24780
	tgcattgatga	agcttactta	ggggatgaag	cccgcatgct	gggtgagcca	gtgccaacag	24840
50	ctgaaagaat	caactgcctg	gtgtatgatg	cttttatgaa	aacaagccca	gggcctcttg	24900
	cattcttctg	tattagattc	tctggtgaag	atttttattc	atttctgcct	gaaattgcca	24960
	catataatta	cctggaagca	ttacaataaa	ctgatttggga	agttaactga	cttctggtg	25020
	aggttaaaaat	gagttgtcag	tgcatagtga	gacagaccgg	agacatggat	gcatagcaaa	25080
	cttgtgtctca	ccatggtttc	tatcttagtt	agggaaactt	ctgtaccttc	cttagatgtt	25140
55	caggcactcc	attgaggacc	ctggcataac	attattttatt	gacagaccat	agctcaaagt	25200
	atagaactgg	atactaccac	ggaggatata	ctattactat	tttatcttta	tcttaaaata	25260
	tactcttcca	tctgaggtga	aaattaatcc	agatggtaga	acttattgca	gttactacag	25320
	catttttagca	aatcaaaaagc	cgcagaacaa	acatatggac	agatggcagg	tatgttttcg	25380
	gaactgtaaa	caagttctgtg	atgactgtaa	aaccaagggg	tgtctcacga	gggctggaaa	25440
60	cctctcacaa	tgaatacaaa	caatgaggtg	ctttgaaaaag	tactctgacc	tcctggtgag	25500
	ctggctgata	tggaggctga	gctccatgta	gaaagccaaa	ggaatttctg	caggacgtca	25560
	tcatgccaag	cacagccgta	acctgggtcc	cagccctttt	cacacgctca	atgggttagat	25620
	cttgggaggg	aatcaaaagaa	gccatagtaa	aatatcaaaa	tttaaaccct	gattttgaat	25680
	ttaaaaaagtg	ttaaaaatatg	gttgtggcct	acactcagaa	aatctgtgtc	cttcagatgg	25740
65	tttctcagtg	gcaccagatg	gtttcaagtg	gctattcatt	aagtttctca	gtgaaattac	25800
	cagacataga	ataaataaat	tgtcactgtc	ttaaatcaac	ccatgggaaa	ggaaaactgt	25860

ES 2 906 462 T3

	gtaaatacag	cagagaggaa	acatttgctca	agggaaaaac	aatctccaga	aagtattgtt	25920
	aaagaaacag	aggccctctt	tccagccagc	gccgagcgat	gggcacctct	cgggacaact	25980
	ggcacaaggg	ccgcaaagct	gggggcaaga	gaaggccctg	ccacaagaag	cggaagtatg	26040
5	agttggggcg	cccagctgcc	aacagcaaga	ctgacccgtg	ccgcatccac	acagtccgtg	26100
	tgcgaggagg	taacaagaaa	tactgtgccc	cgaggctgga	cgtggggaat	ttctcctggg	26160
	gctcagaatg	ctgcgctggt	gaaacaaggg	tcctcgatgt	tgtctacaat	gcattccaata	26220
	acgagctggt	tcgtaccaag	accgtggtga	agaattgcat	cgtgcccata	gacagcacgc	26280
	cctaccgaca	gtggtacgag	tcccactgtg	cactgcccct	gggcccgaag	aaggagacca	26340
	agctgactcc	tgaggaagaa	gagattttta	acaaaaaacg	atctaaaaaa	attcagaaga	26400
10	aatatgatga	aaggaagaag	aatgccaaaa	tgagcagctc	cctgggggag	cagttccagc	26460
	agggcaagct	tcttgctgct	atggcctcaa	ggccgggaca	gtgtggccga	gcagatggct	26520
	atgtgctaga	gggcaaagag	ttggagttct	atcttaggaa	aatcaaggcc	cagaaaggca	26580
	aataaatcct	gtttttgtct	tcaccactgt	aataaagggt	tttattgttt	tgttcccaa	26640
	aaaaaaaaag	aaagaaaaag	aaacagaggc	atcacactta	ctagaaaaac	atattctatt	26700
15	tcataatatta	tggggatatg	acgtgatgtt	ttgacatatg	cgggcattgt	gaaattatta	26760
	aatcaagtaa	ataaacatgt	ccatcacctc	acatacttat	tttttatggt	gtaaacgtgt	26820
	aaaatctact	ctcttatcag	ttttcaagta	tatagtacat	tagtatcatg	gaagtcacca	26880
	tgctgtgcaa	tagatcttca	aacgaattcc	ttctatctaa	ccaaaactct	gtaccctttc	26940
	accaacgtct	cagctttcac	atgccctgga	cgccagcccc	tggtaggcac	cattctactc	27000
20	tctactctga	gttcaacatt	tttagattgc	atgtgtaagt	gagatcatgg	agtaattttt	27060
	tatacctggc	ttatttctact	caacataaag	agtcaaatgc	tcaacatcac	taatcatcag	27120
	ggaaatgcaa	attaaaacca	cgataagata	tcacctcaca	catgttacia	tggtcttagt	27180
	tcagtctgtc	tttttggtac	tataaccgaa	taccagagac	tgggcaattt	ctaaagaaaa	27240
	ggaatttatg	ctttatggtg	cttgagtcaag	agaagtctaa	tatcaaggca	ctggcatctc	27300
25	acaagggcct	tctcactgcc	tcacttcaca	gcagagggtg	gtgagcaaga	gaccatttgt	27360
	ccacgagaga	aaagagacca	tcttttatta	gaaattcact	cctataataa	ctaaccact	27420
	ccattgatag	tgacagtaat	ccattcatga	ggacagagcc	ttcatgactt	gatcacataa	27480
	taaaggtccc	acctctcaac	actgttgcat	taaagattat	ttccagatcc	taaacttttg	27540
	gagacacatt	taaaccatag	cattccattc	ctaatatcaa	aatttatgtc	cttatcacia	27600
30	tgcaaattac	attcattcca	tcccaattgt	ctccaaagtc	ttatccagca	tcagtgcata	27660
	agtctgaagt	ccaaagtctc	atctaaatca	gatatgagtg	tgactcgagg	cacaatttag	27720
	cctgatataa	attgtttcca	tctgcgagcc	tataaagtca	aaacaagtta	tctactttca	27780
	aatacagtga	acaatggggc	aggtatggga	tagaaaattc	cattccaaag	ctcagagaga	27840
	ggcaaggaga	aagcgggtgc	tagttcaaaa	cccaacaggg	aaaaaaacat	taagtcttat	27900
35	agctggaaaa	tcactctctt	taacggcatc	ttgtgcacac	tggggagggg	gatggggccc	27960
	caaggcctcc	ggcagtcttg	cctctatata	ttttctgggt	tcagtccact	cagccgctct	28020
	cacaggtggg	actctcaggc	ctctagctct	cctaggctga	ctggaaactc	tttgtggtac	28080
	ctccaaaccc	acatttctgc	ttggcattgt	gctaagggcc	cagtgtggtg	actctgtctc	28140
	tgcaacaagt	cactgcccga	gaccttaggc	tgctccttag	ctgcccagag	ccttaggcgc	28200
40	tcacacagcat	tctttgaaat	ctaggtggag	aaagccatgc	cctcgtggtt	cttgattctc	28260
	gcacacctgc	agaattaaca	acacatggat	gccatggaag	ttgatgactt	gtaccattaa	28320
	agtgatggct	tgagccacac	ctaggtcctc	ctgagccaca	gcattgggag	ccaaggagtg	28380
	ctgtgcctgg	acaccgggaa	cagagtccta	aagtgcctgc	tagaagtcaag	gccatagatt	28440
	tccttcaaata	ttctccacc	atataacctc	gttcatggct	ctgaacttcc	accttacaga	28500
45	aggacctagg	gatgaacaca	attcagccac	gttctttgcc	actttatggc	aaggatggcc	28560
	tttgctccat	tttccgata	gctattcttc	ttttctcct	gagacctcat	cagaacggcc	28620
	tttattgtcc	acggttctac	tgacattcta	atggtcatca	octaaataat	ctctaagaag	28680
	tttcagaatt	tcctcacagc	tctcttcttc	tgagtctctc	aaagaatcac	ctctagtgtt	28740
	ctattcaggg	caatccagac	tttttatagt	ctgatcctcc	aaattattcc	agtctttgtg	28800
50	cattactaca	tcacttctta	cattttgggg	tatttggtat	cgcaacagcc	ccacctcttg	28860
	atactgattt	ttcgtcttag	tccactttgt	ggtgcaatga	gtgaatacca	cacactggct	28920
	aaagtataag	gaaaagaaat	ttattttctc	gcagctctag	aggctgggaa	gtcaatatca	28980
	agggttttagc	atctggcaag	agccttcttg	catgtggaag	catgtggaag	gcaggagagc	29040
	agggtgcgaag	gatggaaaag	ggtttaaaact	catttttttaa	tgaggaaccc	aggcctgtag	29100
55	taactaatct	gctaccacaa	tgagtaacct	actctgacga	taatggcatt	cattgcttca	29160
	tgagggcgaga	gccctcatga	cctaatacatt	tcttaacatt	cccacctctg	gacactatgg	29220
	aattttgggat	taagtttcca	atacacatcc	tttctaaaca	gcaggggctt	tttaatatgg	29280
	tgaccaccca	aggctgcagg	aggctctgaa	gcagtgccct	gaggttggtc	gtcctttgtg	29340
	agaattggaga	gaagtgaact	gactcatgga	gacacaagta	gatgaggtaa	aggcattcat	29400
60	tgcttcatta	catggatggt	gaggtcgatt	gaaggcatta	acggattaaa	gatggtggca	29460
	aaaccgtctg	agggtggagac	cacggggagt	ccatcagaaa	tgaggagcac	gtcccaataa	29520
	atgggtgcttc	atttccctgc	aaagcagaag	aaagcaaaag	acaaaacaca	acatcatagt	29580
	gtacactgag	cagtggattg	agagaagagt	ttcctaaggc	ataactgaca	gagtgagaga	29640
	gacacacaaa	tctttgcatg	atgctaacat	ttggactgtg	gcttcattat	ttcttattaa	29700
65	tattttactg	aaatatcgct	agaaggagac	tgaaaatgaa	gtgtgaaaag	ttaaatggga	29760
	tttctgctct	atgtcctttt	cagatgagag	gaactaggga	attccaggga	agaaacaata	29820

ES 2 906 462 T3

	atagctgctg	agcaaggctt	ttgcagggca	ggacaaggaa	tcccaaaaga	gaaaacggaa	29880
	acctcagctt	cactttgcat	ctgctcctga	gccaggtcct	gagcgacccc	tgtaggtcct	29940
	gagtgccctt	ccgtaggttc	tgagcatccc	ttggttgctg	ggcgccctct	ggtggtgtct	30000
	gagccctctt	ggtggtttct	gagccccccg	ccttatgtct	gatcctccct	ggtggtgtcc	30060
5	gagtgccctt	gctagtgtct	gagccccctg	gtggtgtctg	agtccccctt	ttagtgtctg	30120
	agccacccta	ttagtgtctg	aggaccctct	atggtgtctg	agcccccagt	tagtgtctga	30180
	gccaccctat	tagtgtctga	gccccctg	tggtgtctga	gcacaggaga	gctcctctga	30240
	aggaagggtc	tacatgggga	caggcggtct	tgtctcaggg	aagggtccat	gtggggacag	30300
	gtgtgcttgt	ctgaagggaag	gttccacatg	gagacaggtg	tgcttgtctc	agggaagggt	30360
10	ccacatgggg	acaggtgagc	ctgtctgagg	ggacagaagt	gcttgtctca	aggaagggtc	30420
	ctcatgtgga	caggtgagct	cttttgaggg	aagggttgac	ctggggacag	gcatgcttgt	30480
	ctgaggtgaa	ggtcctcctg	gggacaggtg	tgcttctctc	agggaagggt	ccacgtgggg	30540
	acagaggtgc	ttgtctaagg	caagaatcca	agtagggaca	ggtgagctcg	tctcagggaa	30600
	gggtccaggt	ggggacaggt	gtgctcatct	gagagaagcg	ttgaagtggg	gacaggtgtg	30660
15	cttgtctcaa	ggaagggtcc	atgtggggac	aggtgtgcta	gtatcaagaa	agggtccaca	30720
	tagggacagg	tgtgcttctc	tcagggaagg	gtgcatgtgg	ggacaggtgt	gcacatcgga	30780
	gagaatggtc	cacctgggga	caggtgttct	tgctcaggg	aagagtccac	cttctcaggg	30840
	aagaagtgtg	ctcctctgag	ggaagggtgc	acatggggac	aggtgtgtct	gtctcaggga	30900
	agggtccatg	tgggaacagg	tgagctcatc	tgagggaaga	gtccacgtgg	ggacaggtga	30960
20	gctcatctga	gggaagggtc	cacatgggga	caagtgcact	cgtctgaggg	aagggtccac	31020
	gtggggacag	gtgagctcgt	ctgaagggaag	ggtccacttg	gggaccggtg	tgctcctctg	31080
	agggaagggt	ccacgtgggg	acaggtgtgc	tcctctggag	ggaagggtcc	acgtggggac	31140
	agggtgagtt	atctgaaggga	agggtccaca	tggggacagt	tatgctcctc	tgagggaagg	31200
	gtccatgtgg	ggacaggtgt	gcttgtctca	gggaaagggt	cacgtgggga	caggtgtgct	31260
25	caccttgggg	aagaggacag	atgagctcat	ctcagggaag	gggccatgtg	gggacaggac	31320
	caagggttgg	gacttcagca	caagaattta	ggaggaaacac	agtcttccct	agcagcctcc	31380
	ttcagggatg	tcaaataatt	tccttctgtt	ccctgtgaaa	gccttaaaag	ggtagggaaa	31440
	gggcttcaa	cctgcacact	cgtagagggg	aaaccagctt	cattagtaat	cgttcatctg	31500
	tggtaaaaaag	gcaggatttg	aagcgatgga	agatgggagt	acggggcggt	ggaagacaaa	31560
30	gtgccacaca	gcgcagcctt	cgaaacacac	cacggtcacg	ttaagttaa	atggagtgtg	31620
	cacattcgcc	aggaaaggga	aataatttaca	cttttgaaga	aacagtaatt	tgtgtttctg	31680
	attatgatct	ggccttggat	tttccctccc	ctcataagca	atgacagaat	tggcagaaat	31740
	atgtgaaacg	ttagttctca	gacatgagac	accacagag	ggccccctgt	gcccttccct	31800
	gagagctgat	cagctcctgc	atctgaagaa	atgaccaaag	accaggagag	aaccacacag	31860
35	aagcatcgga	gggacagcac	ctggggctct	gatgggggtc	ggaatagcat	ctgttcccaa	31920
	tagatggact	aagtaaaaaag	tatcataatt	cacaagagtt	ttacatagca	cagaagaaaa	31980
	agttacccta	tatcaactgt	tgatcttctg	aatccaggaa	ctctggattc	aagggtggtc	32040
	ggcacatctt	gattttacgca	tttcaggggac	acatgagaca	tcagtcaata	taagtaagaa	32100
	ggacattagt	tccattccaga	aaggctgaga	caactcaaa	caagtctctc	ccacttaggg	32160
40	cttcagggtc	acaggtaggt	gagagacaga	tggtgtcatt	cttttgagtt	tctgataaag	32220
	gtttgcaaag	gaggccatga	ggatatgcac	ctgtctctgt	gagcagaggg	acaactttaa	32280
	atagactggg	aggcagattt	gtcctgagtg	gtttccagct	tgacggggcc	caagatattt	32340
	tcctttcaca	atctggtaac	ttcaaacaaa	acttcaaagc	cacaacaaaa	caacacacaa	32400
	acaaaaagaa	taagacatgg	gtacttatta	agagtagaaa	aacattcagt	ccccaggaa	32460
45	aataattggca	gtgtctacct	ccacatgaca	aaggagtaag	cagtgtgagc	cacagaaagg	32520
	agcactatta	accacagag	caaccagaga	taaacacggg	gatgcgaggg	cattggacgc	32580
	acatcattgc	atttttgtaga	ttcagaaaaga	aacggaaaag	attgacggtg	gtaaaaagaa	32640
	cagccctgct	tcctctctcc	ttttccctcc	ccgatgaggc	ctcacagcca	tgaccctcag	32700
	cctcatcccg	cagtgcagca	gctgccgtcc	tgtccaggcc	cacccccctg	ccgcctctgg	32760
50	gactgttacc	tcattccctc	ccggagtcca	ggtgcccccc	ggggtgtggt	gcgggagcct	32820
	ggggaggccc	tttgttctct	gtcagggtct	ccctgggagg	gacgcagcca	ccgcagctgg	32880
	ttggggcctg	gcttcgcccc	ggacagtcct	tccctttccc	attgtctttg	gatgactatc	32940
	gctgggctgg	gacatgaggc	gggcagaggc	ggcggtcacc	cttaggaccc	ccctcttctc	33000
	gctggggctc	tgggcgctcc	tggtctccgt	ccggtgttct	caaggccgtc	ccttgtggca	33060
55	ctatgcctcc	tccgaggtgg	tgattcccag	gaaggagaca	caccatagca	aaggccttca	33120
	gtttcccggc	tggctgtcct	acagcctgtg	ttttgggggt	aaagacacgt	cattcacatg	33180
	cggaggaaaac	accttctttg	gcctagacat	ctgctggtga	caactcagga	tgaccaagga	33240
	gtcttgcaga	tgggtgaccc	ctacatccct	ccagactgct	agtacctcgg	ctacctggag	33300
	gaggtgcctc	tgctcatggt	caccgtcgac	acgtgctatg	gggacctcag	aggcatcatg	33360
60	aggctggacg	accttgcgta	cgaaatcaaa	ccctccagg	attcccgcag	gtttgaacat	33420
	gttgtttttc	agatagtggc	cgagcccaac	gcaacagggc	ccacatttag	agatgatgac	33480
	aatgagacag	acccctgtt	ctctgaagca	aatgacagca	tgaatcccag	gatattctaat	33540
	tcgctgtata	gttctcatag	aggcaatata	aaaggccacg	ttcaatgttc	caattcatat	33600
	tatcgcataat	atggcaatat	tacaacttgt	tccaaagagg	tgggtccagat	gttcagtctc	33660
65	attgacagca	ttgctcaaaa	tattgatctg	cgggtactata	tttatctttt	gaccatatat	33720
	aataatcgtg	accagccccc	tgtgaatgaa	tatcgaattc	agagtgaat	gtttacctat	33780

ES 2 906 462 T3

	tttaaaacaa	ctttttttga	tacttttcat	gttcattcat	ccacactact	tattaaatac	33840
	gtgccacatg	aatctaacta	tgaacctgaa	aggtataact	tctgttcccg	tatagccctg	33900
	ttacacattg	gtactccagg	cagacattat	ttattggtag	ccgtcataat	aaccagaca	33960
	cagatgagaa	gtattggtct	ggagtatgat	gataactact	gcacatgtca	gagaagggcc	34020
5	tcttgcatta	tgcagcgatt	tcttgggatg	acagatgcgt	tcagtaactg	ttcttatgga	34080
	catgcacaaa	attgttttat	acattcaggc	cgggtgtgtt	ttgaaacact	tgctcctgtg	34140
	tataacgaaa	ccatgacaac	ggttcgctgt	ggaaacctca	tagtggaggg	gagggaggaa	34200
	tgtgactgtg	gctccttcaa	gcagtgttat	gccagttatt	gctgccaaag	tgactgtcac	34260
	ttaacaccgg	ggagcatctg	ccatatagga	gagtgtctga	caaactgcag	cttctcccca	34320
10	ccagggactc	tctgcagacc	tatccaaaat	atatgtgacc	ttccagagta	ctgtcacggg	34380
	accaccgtga	catgtcccgc	aaacgtttat	atgcaagatg	gaaccccggt	cactgaagaa	34440
	ggctactgct	atcgtgggaa	ctgcactgat	cgcaatgtgc	tctgcaaggc	gatcttttgt	34500
	gtcagtgtcg	aggatgtccc	cgaggtctgc	tatgacataa	atcttgaaa	ctaccgattt	34560
	ggacattgtg	ttagacaaca	aacatatctc	agctaccagg	cttgtgcagg	aatagataag	34620
15	ttttgtggaa	gactgcagtg	taccaatgtg	acccatcttc	cccggctgca	ggaacgtgtt	34680
	tcattccatc	actcagttag	aggaggggtt	cagtgttttg	gactggatga	acaccatgca	34740
	acagacacga	ctgatgttgg	gcgtgtgata	gatggcactc	cttgtgttca	tggaacttcc	34800
	tgtataataa	cccagtgcaa	tgtgactatc	acttcaactg	gctacaactg	ccaccctcag	34860
	aagtgcggtc	atagaggagt	ctgcaacaac	agaaggaaat	gccattgcca	tataggctgg	34920
20	gatcttccac	tgtgcctaa	aagaggtgct	ggtgggagtg	tcaacagcgg	gccacctcca	34980
	aaaagaacac	gttccgtcaa	acaaagccag	caatcagtg	tgtatctgag	agtggctctt	35040
	ggctgtatct	acgccttcat	aattgcactg	ctctttggga	cagccaaaaa	tgtgcgaact	35100
	atcaggacca	ccaccgttaa	ggaagggaca	gttactaacc	ctgaataaca	ctaattcagc	35160
	ctcccgatcc	ctgtaaagat	acagagaata	taacagcaaa	atctatgaaa	caggatcagg	35220
25	ggaagggatg	gcaaagctca	agtccacatt	tcttgaagtc	cacaggaagc	acagggctct	35280
	gtttcacatc	acagggaac	gggaggcatt	ggcttctgtc	ccaggttctt	gtaggctcgt	35340
	gatgctcact	ctgaaataaa	tcttcaaaaa	cacacattgg	tgcttccac	atttcttag	35400
	actcctctgg	gagcccaaac	ttggccagaa	cctcttgctc	ggagagacat	gaatgagcat	35460
	ctggctcttg	tcttgaggtc	tctgggtcca	gaattaacgg	aagttgccac	cagctcctta	35520
30	cagggaaacat	tcatgacatt	tctccagaag	agagctccag	agcaatgagc	ttcctcattc	35580
	cccaggtaat	ctgtccttct	ctaaaccoga	agtcagttta	gggtgatcca	gggctactcc	35640
	ctgttccctg	tctgttccct	acgggggtgc	tgtgggcttt	gcagtgagag	ggacttgggt	35700
	tcaaatcccc	caccaagcaa	atccccctac	ctggggccga	gcttcccgta	tgtgggaaaa	35760
	tgaatccctg	aggctcgattg	ctgcatgcaa	tgaattcaaa	ctagaaaaat	aggtagacgt	35820
35	gaggggcaag	ctgtctgtca	tttagtgtga	gctctgtgag	tggcagctgc	ccccttctt	35880
	cctgccccca	catttccctg	aactgaaaca	ggaagggaa	ctgagtaagt	cgtgatgagg	35940
	aagagaaacc	aggcttgtag	cagcacaggc	tggtccgggt	ggaaaacagg	gctaggtgta	36000
	tcactgagtt	attgtaaaag	aaaatggaag	ttaaatgtat	aaataactga	atgagataac	36060
	attttatttt	aacttaaaat	tcacactaat	attgactttt	aaaatgcagt	gtagatatgt	36120
40	cagagagaat	ttcaaagca	aagccccacg	acggaagaaa	tcacccttcc	cataccatcc	36180
	acagaaaact	gttgggtattc	tagggtagta	ctgagatcta	gcatttttct	gaatacatct	36240
	gtgggttctag	atgtcctgct	tccatagata	ttgttttagaa	ttcccacccc	tttctccaaa	36300
	cacagcttga	tatcctttct	ctgaacctgt	tagaaatttc	ctccattcag	ctgtcataaa	36360
	gatgcgagca	atccattcct	gtgcctctgt	cagtgtgttc	tattattttg	tggtgaaacg	36420
45	ctaattggaca	gttaagtgtg	aggctcagtg	atacagtgcc	ctccctctat	gtgtccttgc	36480
	ggtgtgaggg	gttttgctga	tagagcagca	ggccccatcc	caccctttat	gcatctccgc	36540
	ccccacctc	acgctccagc	tgacctctcc	cctgtggcct	ggggcgctcc	ccagggggaa	36600
	tgacctctcc	tctctccagg	gcccaccac	tcagtgcccg	tgcaagacca	ccacgcttgg	36660
	cacggcccca	cctcgtgtca	gggcctgtgt	cccctgcccc	acccctaaa	cagatgggaa	36720
50	ccactgggac	tctgctcagg	gcagggggcg	gaggtatgtg	tgaaaggaa	gcaaattgtc	36780
	actctgttgg	agaaatatta	taggtagttt	gagcaaaaaa	tctaattgcca	tggaacttt	36840
	tagaatgata	cgtattttaa	caaagaacat	gaccaataga	gtttgtattg	aagccaggaa	36900
	aacactattt	agatccaacag	caatatcaaa	aacacagcc	aacagttcac	caagaaaaac	36960
	caccattaac	cccatggaaa	tggctctcca	agagcatcgg	cacttaaatc	ctggaaatct	37020
55	gcttgcctca	gcacctgttg	tcttgacctg	ccctcctgtg	tgtcctaata	actcccaaac	37080
	acggggcctg	cactgtggga	gattcacact	gtgccaggtg	gagggagcag	gacaactgct	37140
	aacaggttgt	tgggtgtgat	gccgaggcca	cccaagcagg	tgtaaactcc	cacctgtggg	37200
	gcaggggaaga	gtgcacggga	gacatgtccc	gggcataggg	tgagggagag	ctgtgggggc	37260
	tctgggttct	gaagtggtgt	ctgaagaggg	ttctggcctg	gcagggataa	gaccaaacag	37320
60	catgtgaggc	caggctggag	tctggacctc	tgaagctgca	agggtcatgg	gctgcttggc	37380
	cccaggggct	gtcctgggtc	tctatggagt	actttcaaac	attctttctt	cttccaatcc	37440
	ccctccttct	ctcccaaagc	ctgcatctcc	caaatcctct	ttgtcggatc	ctcggttcca	37500
	ctctgcatcc	gtcctgagca	togatcttcc	aattccatcc	tcttctcttc	tgctatgtct	37560
	aagctgctgt	gaagccacct	gctgtaattt	actgctttat	atttaatat	gtaccgtaca	37620
65	tctgttctgt	ttccctcatc	ataaatgctt	catttcatgc	tcagcatctg	agaacacaag	37680
	gccttgtcag	ctgtcacctc	cttccgttct	ctgtttcctt	cctcctatcc	ccatattgct	37740

ES 2 906 462 T3

	catcatgtcc	agtctcctgc	catcctgaat	gcttctgatg	gaaggctctga	gatgtctcat	37800
	gagcactgtg	aagattcttt	gtaatgtgag	cttggtccag	gcaggaattc	tccttcaccc	37860
	agccctggaa	gccaagtata	ggcagatggc	catgctcaat	caaagactga	gctaacttaa	37920
	cagtggcttt	ggttttaagg	tttctccaat	ccccagggca	caggatttca	gggaattcag	37980
5	gtgagagtct	gggtgttacc	cttcaggagg	ctgtaaactc	catttcacct	agtctacacc	38040
	acagactatg	gaaactatat	atatatatag	ttctgtccct	ctagagaaac	ctaatatgta	38100
	tatatacaat	atataatacg	tattatatat	tatatataat	acgtattata	tattatatat	38160
	attatatata	tattagagtt	tattgaggag	tattaaactc	acaatcacaa	gggtcccacag	38220
	taggccatct	gcaagctgag	gagcaaggaa	gccagtcgga	gtcccaaagc	tgaagaattt	38280
10	gaagtctgat	gttcgacggc	aggaagcatc	cagcacagga	gaaagatgta	ggctgggagg	38340
	ctaagccagt	ctagtctttt	cacgtttttc	tgcctgcttt	atatcctggc	cacactggca	38400
	gctgattaga	tgggtgccac	ctagattaag	gggtgggtctg	cctttcccag	tttactggct	38460
	caaatgttaa	tctccttttg	caacaccctc	acagacacac	ccaggatcaa	tactttgcat	38520
	gcttcaatcc	aatcaagttg	acactcagta	tcaaccatca	caagtccacc	ccttgtcaac	38580
15	ttgaacccat	acaaatctcc	tgagatcata	cataatcttc	aaataaagac	aataataagg	38640
	tcataattac	acctaattga	atacaactat	cttttgtaga	accagaaatg	caccaatccc	38700
	caacccaaat	gctattatgt	aaagttaaaga	acacttaaata	gctgatatga	agtcaataaa	38760
	ttttatgtca	catgataaag	gaaaaaagaa	atgaaggaaat	tttcttagta	caagtgtgta	38820
	catgcacaaa	catgttttta	acaaaagaag	aaggaaatac	tgatgacaat	tacagtcctc	38880
20	atttctgcaa	gtttgtacgt	ggtttgtagt	ggtattgatg	actaccttct	tctactacc	38940
	attctgtatt	ccctttgcct	tcagcaagca	tcacagcagg	tagagttttt	tctcctagt	39000
	gagtgtatgca	aaccttcatt	cctgaagggt	ctgggccatt	tgtagtcctg	cctggattgg	39060
	gctgtttag	tttcccgttg	accttaatga	cagggcatgg	taatgttaaag	agacgcccta	39120
	atggatctcc	tgtattccat	acatatctct	ccttacctcc	attgtggagt	aatagactga	39180
25	ttgcatcttg	atagtccagg	tcaatcagcc	cagccaacac	tgtaactccc	ctcttagcct	39240
	gtggacttaa	aggtaggagg	ggcccaaagt	ggccagggtg	aaatctttac	ttccagttta	39300
	atggaattgt	tgttgtttct	cctgatggca	gcattattcc	cactggaact	aagacctcta	39360
	ggccaacaga	atgtaatgtc	atgggaccag	gaagcaaaaa	ttttgctagt	ggatcactag	39420
	gggtgatggg	gaatggtgcc	atttccactt	ccacccttg	attcctggat	ccatgaatta	39480
30	tggctatggg	agaaagagta	ccatatattg	gatgctgatt	tggagcatat	atggcctttt	39540
	ggagagcttt	gccccagccc	tgcaaagtat	tggagcctag	ttgacattgt	aattgtgact	39600
	ttgaaaggcc	attccattct	tctatcaatc	cagctgcttc	aggatgatgg	ggaaaatggt	39660
	aagacaatgt	aatccccatg	gcatgagccc	actgccacac	ttcttttagc	gtaaaggag	39720
	tgccttggtc	agaggcaatg	ctatgtggaa	tactgtgaca	gtggataagg	cattccatga	39780
35	ctccacagat	ggtagtcttg	gcagaagcat	tgcatgcata	tctgcagtaa	gtgtctattt	39840
	cagtgaggac	aaacctctgc	cctttccagg	atggaagagg	tccaatataa	tccaacctgc	39900
	catcaggtag	ctcactgatc	accctgagga	atggtgtcat	ttgggtagag	acccagagcc	39960
	aaaccagatc	acgccaccca	acccctccca	aatctcatgt	cctctttgca	tttcaaaacc	40020
	aatcatgcct	ttccaacagt	cccccaacat	cttaactcat	ttcagtatta	actcaaaagt	40080
40	ccaaatccaa	agtcacattg	gagacaaggc	aagtcctttt	catctatgaa	cctgtaaaat	40140
	gaaaaacaag	tcagttactt	ccaagacaaa	atgggggtac	aggcattaga	tacatgtctc	40200
	catttcagtt	gggagaaatg	agccagaata	aaggggcttc	aggtcacatg	caagcccaaa	40260
	ctccagtggg	gcagtcatta	aatcttaaag	cttcaaaata	atctcctttg	actccattcc	40320
	tcacattcag	ggcatgctta	tgcaaagtgg	gggctcctac	aaccttgagg	agctctcacc	40380
45	ctgtggcttt	gcagctctga	ccccatggct	gttctcatgg	gctttgcaga	gttcagccct	40440
	cctggctgct	ctcattagtg	gcatgcagct	tctccagggt	cacagtgcaa	gccgttaatg	40500
	gatctaccat	tctgggtctc	gaaagatggt	ggccctcttc	tcacagcccc	attagtcaat	40560
	gtctccagt	gggactctgt	gtgggggctc	caacccca	tttcccttct	gcaactgcct	40620
	agcagaggct	ctccatgaag	gctttgcccc	tggcgagac	ttctggctgg	acatccagtc	40680
50	atttctataa	atcctctgag	atctgggtgg	aggatcacaa	agctgaactc	ttctcttcog	40740
	cacatcccta	ggcccaacat	catgtagaag	ccaccaatga	ttggggcttt	ctgaagcaat	40800
	ggcctgagct	gtacattgga	cttttttagc	cacagctaga	cctggagcag	ctgggacaca	40860
	gggcaccaa	ttccaaggct	ccaaagagaa	gtgtggccct	ggaccagcc	catgaaaaca	40920
	tttttccctg	ataggcctcc	aggcctgtga	ttggaagggc	tgctgcaaag	atctccgaca	40980
55	tgccctggaa	acattttccc	cattgtcttg	attattaata	ttcatctctt	cattacttat	41040
	gcaaattttct	gcagccaaat	tgaattttct	cctagcaaat	gtgtttttct	ttactaccac	41100
	atggccaggc	tgcaaatttt	ccaaactttt	atgctctgtt	ttccttttaa	aaataagttc	41160
	ctatttcaga	tcactctctc	caagggcaaa	gttccacaga	tttctagggc	agggacaaaa	41220
	ttccatcaag	cttggtttta	tacatttttg	agagcatga	gacatcaatc	aaatacattt	41280
60	aagagacaca	ttggttttgt	ccagaaaggt	ggaacaaactc	aaagctaggg	cttccaggct	41340
	ataggtgaat	ttaaatattt	tctggttgac	aattggttga	gtttgtctaa	agacctggga	41400
	tagatagaaa	ggtaatgttc	aggttaagat	aaagatttga	gagtcacaa	ttcttttgaa	41460
	gtcttatagt	ggctgccctt	agagataata	ggtgacaaat	gtttcctatt	caaactctag	41520
	ttgaactctt	taggattggg	aggttctaga	agaaaaagat	ctagctatgt	taatagagat	41580
65	tctttacaga	tgcaaatttt	ccccacaaa	gaacagcttt	gcagggccct	ttctttcttt	41640
	ctttctttct	ttctttcttt	ctttctttct	ttctttcttt	ctttctttct	tttttagatg	41700

ES 2 906 462 T3

	gagttttgct	cttgtttgcc	aggctagagt	ataatggcac	gatcttgtct	caccacaacc	41760
	tcacacctct	gggttcaagt	aattctcctg	cctcagtctc	ccgagtagct	atgattacag	41820
	gcatgcacca	ccacaccg	ctaattctgt	atTTTTtagta	gacacaggg	ttctccatgt	41880
	tggtgaggct	ggtctcgaac	tcccaacctc	aggatgatccg	cccacctcag	cctcccaaa	41940
5	tgctgggatt	acaggcatga	gccaccatgc	ccggcctgca	gggccatctc	agagtatggc	42000
	aaagaaacat	gttttgggg	aaaatatTTT	gattttctta	tttgtctcat	aatgttatgc	42060
	cagagtcagt	ttggaaaagta	aatcatgata	tataggttta	aataaaaccc	atctgatgag	42120
	aattttatgat	ttgttagagca	tgccctccca	gactcttttag	ataggaattt	gggcaagatg	42180
	aaaaaaaaaat	cagagtttag	tcctcactac	ctaagaccag	ctcagcttgg	acttcactgt	42240
10	tcatgtcact	atcagcattt	tagtcaaaac	cactcaataa	gtctctagga	agttccaaac	42300
	tttcccacat	cttcccttct	cctttcaagt	tctccaaact	gttccaaaccg	ctgccaggag	42360
	gtaccagatt	ccaaagtTgc	ttccagattt	tgagttatct	ttatagcagt	tccccactcc	42420
	tggtaccaat	ttactatatt	agtctgtttc	cacagtgtcta	taaagaactg	ccgaaagtgt	42480
	gttaattttgt	aaagaaaaga	ggtttaattg	actcacagtgt	ctgtgtgtgt	agggtcggag	42540
15	gctcaggaaa	cttgcaatca	tggtggaagt	ggaagcaggc	atgtgacaca	tggcagcagg	42600
	tgagagagag	aaagagagag	agagggaatg	aaggaggaac	caccatacat	ggataaaacc	42660
	atcagatctc	atgagaactc	actcactatc	aggagaacat	gaggacagca	tgggggaaac	42720
	cacccttatg	accagtcac	ctcccaccag	gtccaccctc	tgacacataa	ggattactat	42780
	ttgagatgag	atttgtttaa	tgacacagag	ccaaaccaca	tcagcatgtg	acaaaggTct	42840
20	aatatcaaga	atctatgagg	gggcagttcc	aaaatggctg	aataggaaca	gctccagtct	42900
	acagctccca	gcatgagcta	cacagaagac	aggTgatttc	tgcatTTTcca	actgaggTac	42960
	tgggttcatc	tcacgggggc	ttgttggaca	gtgggggag	gacagtgggt	gcagcccacc	43020
	aagagtgagc	tgaagcagg	cgaggcatgt	cctaaccacg	gaagtgcaag	gggtcaggga	43080
	attcccgttc	ctagccaagg	gaagcggTga	tggacggcac	ctggaaaatc	cggTcactcc	43140
25	caccctaata	ctgcactttt	ccaacggTct	tagcaaattg	cacaccagga	gattatatcc	43200
	tatgcctggc	ttggaggTtc	ccatgccac	ggaacctcgc	ttattgtctag	cacagcagtc	43260
	tgagatcaaa	ctgcaaggTg	gcagtgaggc	tgggggagg	gtgcccacaa	ttgctgaggc	43320
	ttgagtaagt	aaacaaagt	gctgggaagc	tcaaactggg	tggagtccac	tgcaagctcaa	43380
	ggagacctgt	ctgcctctgt	agactccacc	tctgggggca	gggcatagct	gaacaaaagg	43440
30	cagcagaaac	ctctgcagac	ttaaatgtcc	ctgtctgaca	gctttgaaga	gagtagtTgt	43500
	tctcccacat	ggactttTgag	atctgagaat	ggacagactg	cctcctcaag	tgggtccctg	43560
	acccccgagt	agccttaactg	ggaggcacc	tccagtagg	gcagactgac	accttacacg	43620
	gctgggtgcc	ccctgtgag	gaagcttcca	gaggaattat	caggcagcaa	catttTgtgt	43680
	tcagcaatat	tcgctgttct	gcagcctctg	gtcgtgatac	ccaggaaaat	agggtctgca	43740
35	gtagacctcc	agcaaaactcc	aacagacctg	cagctgagg	tcctgactgt	cagaaggaaa	43800
	actaacaac	agaaaggaca	tccacatgaa	aaccccatct	gtacatcacc	attatcaaag	43860
	acaaaaggta	gataaaacca	caaagatggg	gaaaaaacag	ggcagaaaag	ctgaaaattc	43920
	taaaaatcaa	agtgcctctc	cccctccaaa	ggaatgcagc	tcctcgccag	caatggaaca	43980
	aagctggatg	gagaatgact	ttgatgagtt	gagagaaggt	ttcagatgat	caaacttctc	44040
40	cgagctaaa	gaggtaagttg	gaacccattg	caagaagct	aaaaaccttg	aaaaagatc	44100
	agatgagtag	ctaactagaa	taatcagtgt	agagaagtcc	ttaaatgacc	tgatggagct	44160
	gaaaaccatg	gtatgagaac	tacgtgatga	atgcacaagc	ttcagttagc	gattcgatca	44220
	actggaagaa	agggtatcag	tgattgaaga	tcaaattgaa	gaaatgaagg	gagaagagaa	44280
	gttttagagga	aaaaaaagta	aaaagaaaga	aacaaaccct	ccaagaaata	tcagactatg	44340
45	tgaaaagacc	aaatctatgt	ctgattgggtg	cacctgaaag	tgacagggag	aatggaacca	44400
	agttggaaaa	caccctgcag	tatatattcc	agcagaactt	ccccaaccta	gcaagacagg	44460
	ccaacattca	aattcaggaa	atacagagaa	ccccacaaag	atactcctcg	agaagagcaa	44520
	ctccaagaca	cataattgtt	agattcacca	aagttgaaat	gaaggaaaaa	atattaagg	44580
	cagccagaga	gaaaggTcgg	gttaccttca	aagggaagcc	catcagacta	acagctgatc	44640
50	tctcagcaga	aactctacaa	gccagaagag	agtggggg	aatattcaac	attcttaaag	44700
	aaaagaaatt	tcaaccacga	atttcataatc	catccaaact	aagcttcata	agtgaaggag	44760
	aaataaaatc	cctttacagac	aaacaaatgc	tgtatagattt	tgtcatcacc	aggcctgccc	44820
	tacagagact	cttgaaggaa	gcactaaaca	tggaaaaggaa	caactgtgtac	cagccactgc	44880
	aaaaacatgc	caaatacata	agaccaccaa	agcgagggaag	aaactgcatac	aactaacgag	44940
55	ccaaataacc	agctaacatc	ataatgacag	gatcaaattc	acacataaca	atattaacct	45000
	ttaatgtaaa	tgggctaata	gctccaatta	aaagacacag	actggcaaat	tggataaaga	45060
	gtcaagaccc	atcagtgtgc	tgtattcagg	agacccatct	cacatgcaga	gacacacata	45120
	ggctcaaaat	aaaggcatgg	aggaagatct	accagaacac	tggaaaaaca	aaaaaggcag	45180
	gagttgcaat	ctagttctct	gataaaagat	acttttaaacc	aacaaagatc	aaaagagacg	45240
60	aagaagacca	ttacataatg	gtaaaaggat	caattcaaca	agaagagcta	actatccta	45300
	atatatatgc	atccaataca	ggagcaccca	gattcataaa	gcaagtcctt	ggagacctac	45360
	aaagagactt	agattcccac	acaataataa	tgggagactt	taacacccca	ctgtcaacat	45420
	tagacagatc	aacgagacag	aaagttaata	aggatatcca	gcaactgaac	tcggctctgc	45480
	accaagcaga	cctaatagac	atctacagaa	ctctccaccc	caaatacaaca	gaatatacat	45540
65	tcttttcagc	accacaccac	acctattcca	aaattgacca	catagatgga	agtaaagcac	45600
	tcctcagcaa	atgtaaaa	acagaaatta	taacaaactg	tctctcagag	cacagtgc	45660

ES 2 906 462 T3

	tcaaactaga	actcaggatt	aagaaactca	ctcaaaacca	ctcaactaca	tggaactga	45720
	acaacctgct	cctgaatgac	tactgggtac	ataatgaaac	gaaggcagaa	ataaagatgt	45780
	tctttgaaac	cagtgagaac	aaagacacaa	cataccagaa	tctctgggac	acattcaaaag	45840
	cagagtgtag	agggaaattt	atagcactaa	atgccacaaa	gagaaagcag	gaaaaatcta	45900
5	aaattgacac	cctaacatca	caattaaaag	agctagagaa	gcaagtgcac	acacattcaa	45960
	aagccagcag	aaggcaagac	ataactaaga	tcagagcaga	actgaaggaa	acagagacac	46020
	aaaaaaaccc	ttcaaaaaat	caatgaatcc	aggagctggt	tttttgaaaa	gatcaacaaa	46080
	attgatagac	cactagcaag	actaataaag	aagaaaagag	agaagaatca	aatagatgca	46140
	ataaaaaatg	ataaagggga	tatcaccacc	gatcccacag	aaatacaaac	taccatcaga	46200
10	gaatactata	aacacctcta	cggaaataaa	ctagaaaaatc	tagaagaaat	ggataaaattt	46260
	ctcgacacat	acaccatccc	aagactaaac	caggaagaag	ttgaatctct	gaatagacca	46320
	ataacaggct	ctgaaattga	ggcaataaatt	aatagcttaa	caaccaaata	aagtccagga	46380
	acagatggat	aacatccga	attctaccag	agctacaagg	aggagctggt	accattcctt	46440
	ctgaaactat	tccaatctat	agaaaaagag	ggaatcctcc	ctaactcatt	ttatgaggcc	46500
15	agcatcatcc	taataccaaa	gcctggcgag	gacacaacaa	aaaaaaagag	aatttttaggc	46560
	caataaccct	gatgaacatc	aatgcaaaaa	tcctcaataa	aatactggca	aaccgaatcc	46620
	agcagcacat	caaaaagctt	atccaccatg	atcaagtggg	cttcatccct	gggatgcaag	46680
	tctggttcaa	catacgcaaa	tcaataaacg	taatccagca	tataaacaga	accaacgaca	46740
	aaaaacacat	gattatctca	atagatgcag	aaaaggcctt	tgacaaaatt	caacaacact	46800
20	tcagtctaaa	aactctcaat	aaattagata	ttgatgggac	gtatctcaaa	ataataagag	46860
	ctatctatga	caaaccacaa	gccaatatca	tactgaatgg	gcaaaaacta	caagcattcc	46920
	ctttgaaagc	tggcacaaga	cagagacacc	ctctctcacc	actcctattc	aacatagtgt	46980
	tggaagtctt	ggccagggca	atcaggcgag	agaaggaaat	aaagggtatt	caattaggaa	47040
	aagaggaagt	caaattgtcg	ctgtttgcag	atgacatgat	tgtatatcta	gaaaaccca	47100
25	tcgtctcagc	ccaaaatctc	cttaagctga	taagcaactt	cagcaaagtc	tcaagataca	47160
	aatcaatgt	gcaaaaatca	cacgcatttc	tataacccaa	taacagacaa	acagagagcc	47220
	aaatcatgag	tgaactccca	ttcacaattg	cttcaaaag	aataaaaatac	cttggaatcc	47280
	aacttacaag	ggacgtgaag	gacctcttca	aggagaacta	caaaccactg	ctcaatgaaa	47340
	taaaagagga	tacaaacaaa	tggaaaaaa	ttccatgctc	atgggtagga	aggatcaata	47400
30	tcctgaaaat	ggccatactg	cccaaggtaa	tttatagatt	caatgacatc	cccatcaagc	47460
	taccaatgac	tttcttcaca	gaattgggaa	aaactgcttt	aaagttcata	tggaacccaa	47520
	aaagagcctg	caatgtcaag	tcaatcctaa	gccccaaaga	caaagctgga	ggcatcacgc	47580
	tacctgactt	caactatatac	tacgaggtta	cagtaaccaa	aacagcatgg	tactggtacc	47640
	aaaacagaga	tacagaccaa	tggaacagaa	cagagccctc	agaaataatg	ccgcatactc	47700
35	acaactatct	gattttttggc	aaacctgaca	aaaacaagaa	atgggaaaac	gattccctat	47760
	ttaataaatg	gtgctgggaa	aactggctag	ccatagttag	aaagctgaaa	ctggatccct	47820
	tccttacaca	ttatacaaaa	attaattcaa	gaggattaaa	gacttaaatg	ttagacctaa	47880
	aaccataaaa	accctagaag	aaaacctagg	caataaccatt	caggacatag	gcattgggcaa	47940
	ggacttcatg	tctaaaacac	caaaagcaat	gacaacaaaa	gccccaaattg	acaaatggga	48000
40	tctaattaaa	ctcgaacagc	tctgcacagc	aaaagaaaact	accatcagag	taaacaggca	48060
	acctacagaa	tggaagaaaa	tttttgcaat	ctacttatct	gacaaaaggc	taatatccag	48120
	aatctacaat	gaactcaaac	aaattttaca	gaaaaacaaa	caaccccatc	aaaaagtggg	48180
	caaaggatat	gaatagacac	ttctcaaaaag	aagacattta	tggaagccaaa	agacacatga	48240
	aaaaatgctc	atcatcacta	gccatcagag	aatgcaaat	caaaaccaca	atgagatacc	48300
45	atctcacacc	agttagaacg	gcgatcatta	aaaagtcagg	aaacaacagg	tgctggagag	48360
	gatgtggaga	aataggaaca	cttttactac	gttgggtgga	ctgtaaaacta	gttcaaccat	48420
	tggtgaagtc	agtgtggcga	ttcctcaggg	attctagaact	agaaatacca	tttgaccacg	48480
	ccatcccatt	actgggtata	tacccaaagg	attataaaac	atgctgctat	aaagacacat	48540
	gcacacgtat	gtttattgctg	gcactattca	caatagcaaa	gacttggaac	caacccatat	48600
50	gtccaacaat	gatagactgg	attaagaaaa	tgtggcacat	atacaccatg	gaataactctg	48660
	cagccataaa	aaaggatgag	ttcatgtcct	ttgtaggggac	atggatgaag	ctggaaacca	48720
	tcattctcag	caactatca	caaggacaaa	agacaaaaca	ctgcatgttc	tcattcatag	48780
	gtgggaattg	acaatgaga	acacttgga	acaggaagg	gaacatcaca	caccagggcc	48840
	tggtgtgggg	tggggggag	ggggagggat	agcattagga	gatataccta	atgttaattg	48900
55	atgagtttat	gggtgcagca	caccaacatg	gcacatatat	acatatgtaa	caaacctgca	48960
	cgttgtgcac	atgtacccta	aaacttaaaag	tataataaaa	aaatttttaa	aaaaagaaac	49020
	acctgctttt	ttctgttttc	catttgctta	gtagattttt	ctccatcctt	ttacttttag	49080
	cctgggggatg	tcattgcatg	tgagatgggt	ctcttgaaga	cagcatacat	ttgggtcttg	49140
	cttctttctc	caacttgga	attctctgct	ctttaattgg	ggcatttagc	ccattttacat	49200
60	tcaaggttaa	tattgatatg	tgcatatttc	atcctgttat	catgttggtta	gctgctcaat	49260
	atgcagattt	gattgtatag	ttgattttata	gtggcaatcg	ttatgtactt	aagtgtgttt	49320
	ttgtggtggc	cagtaacgtt	cttcatttat	catatttagc	aatcccttaa	gggcctcttg	49380
	taaggcaatc	tagtggtgat	gaataccctt	agcatttgct	tgtctgaaaa	ggatcttatt	49440
	tctccttcac	ttgtgaagct	tcatttggct	agatatgaaa	ttcttgcttg	gaatttcttt	49500
65	tctttaagaa	tgctgaatat	aggcccccaa	tctcttctgg	attgtacagt	ttctgctgaa	49560
	acctccattg	ttagcctcat	tgggttcctt	ttgatgtga	cctgaacctt	ctttctagct	49620

ES 2 906 462 T3

	gcctctaata	ttttttttcc	tttcaacctt	taagagtctg	atgtctgatg	gctatatgtc	49680
	ttagggatgg	ttgtcatgta	taatatcatg	cagagggtat	ttgcatttct	tgaatttgaa	49740
	tgttggcctc	tctgggtgag	ttggagaaat	tttcatggag	gatagcctga	aatgtttttc	49800
	aagtttcttt	ttttctcttt	ctcttcttaa	gggataccaa	tgtgtcatag	atctggctct	49860
5	tttacataat	tgcacatttc	tctgaggttt	tatgccttct	tttttattct	ttgttcttta	49920
	tttttgtctg	actgagttaa	ttcagagaat	cagtttttaa	gctctgtgat	tctttcctca	49980
	gcttgggtcta	ttctgctgtt	aatacttgta	attgtattct	gaaattcttg	aagtgagttt	50040
	tttagctcta	tcaaatacgt	ttggttcttt	cttaaaatgg	ccatttcata	tttcagcttc	50100
	tgtatcattt	tactttattt	cttagctccc	ttggattggg	tttcaacatt	ctcctgaatc	50160
10	tcagtgatct	tctttcctgt	gcatattctg	aattctatgt	ctgtcatttc	agccatttca	50220
	gtcagggttaa	gaaccattgc	tgggaaacca	gtgtgattat	ttggaggtaa	gaagacactc	50280
	tggatttttag	agttgcagag	tttcttgcat	taattctttc	tcactcttgt	gggctgtttc	50340
	tttaatcttt	gaagtggctg	tcctttggat	gtttttgtct	tttttgttgt	tttttggtgt	50400
	gtgtttttgt	ttgtttgttc	atttgtttgt	tttttgcctc	tatcttcttt	gatactcttg	50460
15	caggttttgat	tgtggtataa	agtggattca	gttagctgtg	tttcttgaaa	atcttagagg	50520
	gtccaggctc	acctcagcac	tcttgtggtg	tgttctctgc	tctgggactg	ggcccctggc	50580
	tttattctct	ggccccttga	gtttagaaac	ttgctgcatt	ggaggggctg	aggtgttccc	50640
	agtccattgg	ccacaacact	atagtagggg	gtgccggcca	aagcacttca	ttagagtggg	50700
	ggcagtgga	tccattctta	ctcatgggtg	ccagcagttg	tggagtcagt	gcagggtgca	50760
20	catgcatctg	ctggggtggg	ggtactggca	ggagcagagt	ggcagcatcc	ctacataggt	50820
	tcctgctggc	agtcacagcg	cagtgaagtg	cccggtgtgt	ggcagggaca	gggtgggtgg	50880
	gcacacatgc	acatgcttgc	tgggtggtaga	gggagttgtg	atctgctgtg	cactcatgcc	50940
	agcaaagcag	ttgggaggtg	ctatgggtgg	actgggtgcac	atcagcagag	gctggcctgc	51000
	tggaggtctc	caatggttag	gcatgggtctg	ctggcaaaag	agctatgatg	agggcccca	51060
25	ggaaacaccc	tggttgggct	tccaaggctg	tactgcaagc	aggcacagcc	agcctggggc	51120
	cccaggagag	gccagaagcg	aaggaaattc	tcatttcaga	tgggccctgt	cccatggaca	51180
	agaccaccct	gctttattca	ggtcccatag	tcactctaag	gttaaaatct	cctagaggag	51240
	gttgggtgagc	cttgggggat	gggtgtcccc	tggctgtgct	ccactacagc	cattctcatg	51300
	tcaaacactc	tgggctttac	acagactgga	gtcctgcccc	tggcatctct	ctaagcagct	51360
30	gtcccttcca	gcacaagtgt	ccatgggggt	catgggggtc	cctgctgcta	ggattctgga	51420
	ggcccatggc	aacagcaggc	cactcctcac	ctgttcaact	caacctttcc	ccaggagttg	51480
	ctgggagcca	ggaatgagtc	ctgggtgctg	gcacccccat	gcagggttcc	catcttcctc	51540
	caccttcagc	tcagcatctg	tgtcctcccc	cgtctactct	caatccactc	tcaatgcttc	51600
	cccttcaaag	atctgcttgg	aaagcacccg	cttctctgat	gtctcactcc	ctccatggca	51660
35	gatattcctc	ctggctgcat	ctagtacagc	atcttgactc	gcctccaaag	tctttttaat	51720
	taccacttcg	gttaaattag	taactatcat	tttacaatgg	cctgtgatcc	tgttttgatc	51780
	aaatattttg	agccttttag	catctataac	aaatgttctc	aaaaatcaaa	atcctaatac	51840
	aagtctctgc	cttagtctta	tttctggggc	ttattaaggc	tataaaaaat	aatcaccata	51900
	aggttgtaca	agctttttac	agcttccagt	caggctatga	actccagtat	caccacctcc	51960
40	agcctgataa	ttacatatat	tggaaagaaa	tcagttaaag	gactccctct	agacccttga	52020
	aaggggtgtga	gagacaacat	gggttctgcct	gccttcatgt	gtcccagtc	atccctgtgg	52080
	ctgcctctgt	ccacctcagc	ttgcccactg	tctttccttc	ccaactgtct	gccctgtctg	52140
	cttctggcct	cagtgcagag	tgcaaagaca	aggcgacagc	cccacataga	ccgttttaacc	52200
	agtcccacat	ttgcataagc	taaatggtca	tgtcacagtc	tgttgcccag	gctggtctca	52260
45	aactcctggg	ctcaagtgat	ccaccacact	tgacccccaa	ggtgctggga	ttacaggctt	52320
	gagccacagt	gcccagccaa	gaacccgttt	ttgagtgggc	accttggcac	acacctgtaa	52380
	acgcaacact	ttgggaggcc	aagggtggag	tgtggcttga	ggccaggagg	ttgaggttgc	52440
	agtgagctat	gatggcacca	cctcactcca	gcgtgggtgg	cagagtgaga	tccttttagaa	52500
	aaaaaaaaaa	aaaaaacttg	ttttctctgc	agccgggctc	cgtgacaaa	cacaaacaca	52560
50	aacttcccc	ccagagggtc	caggaggggc	tgggctgcag	gaggtgctta	gggcctctta	52620
	gggaatggta	agtgaccacc	caacgcaggc	actcagcccc	aggggcata	gcagagagag	52680
	ggtccaggag	gagctgggct	gcaggaggtg	cttagggcct	cttaggggat	ggtaagtgc	52740
	caccacaacg	aggcactcag	cccaggggc	atatgcagag	agagggtcca	ggaggagctg	52800
	ggctgcagga	ggtgattagg	gcctccttag	gaatggtta	tgaccatcca	acgcaggcac	52860
55	tcagccccag	gggcatatgc	agagagaggc	tgggaggaca	ctttcagtga	ctgggggttac	52920
	aaaccccaac	cataagacat	tgtgtgctct	gtgagccgcc	acctccagaa	atctcccact	52980
	tagttcttag	cacttatcca	ctcttccctt	ttcctactct	caattcctgg	aggatgccct	53040
	cctttctcag	gctcagacca	acctaccagc	tccactctag	acctgaacac	atgactcctc	53100
	cctctgtctc	cacctggaaa	tctcatcagt	gcctcacatt	tacactcctg	aaaatcaggt	53160
60	cctgcctacc	cacctctctg	ctccacctga	ttcctgccct	gtttcagcca	gagaccttgc	53220
	agtctccttt	aactctcaaa	cccacccatg	tctgtgtgagc	atactgactg	tgttctatgc	53280
	aagaaagagc	agtttcttgg	tggctcctgc	gttttattag	tccagaggca	aagcgttggc	53340
	agagctggtt	tcttctgaac	cctgggaggg	agattctgtt	ttcatgcctt	ttccagattc	53400
	tagaaccat	attccttgc	ctgtgtcccc	ttcttccatc	ttcaaaggcc	atcctctcat	53460
65	ctctgtgtcc	atcatcacat	caccttccc	ctgactctgg	ttctcctgct	tccacttata	53520
	agcacccttg	tgattacatc	ataccacacc	agacaatgca	gggccatatt	ctcccctctc	53580

ES 2 906 462 T3

	gagattaatt	taatcacatc	tacaaagttc	ctcgtgccat	atgaggtcac	taaaccacat	53640
	gttctggggg	tttgaatgta	aacatttggg	ggatgcatta	ttcagccacc	cacaagcact	53700
	gctccccact	ggccacacac	tatgcacagc	cgagatcatg	caagtgaggc	acgttcatca	53760
	acagcagctt	cagcaggaaa	ctatatgctc	cactttcctg	ccatttgtat	ctggattttt	53820
5	ttttcgctat	cattgtagaa	agagtggat	tgtaaaatta	aagatggatt	attttctttc	53880
	tagaacactt	tggcaatcta	tccaacatta	tttatcccct	tctgagtgtc	aagtgtgagg	53940
	tcattctttc	attgagagct	caatgcctac	aattatgata	atgcatattg	ggtagcttca	54000
	cacatcagaa	agttcttctt	tcttaaaatc	tgttcttgaa	ttattcattc	ttctctagct	54060
	ttttgttgat	ctattttata	attttagaaa	aatcagaaag	taacttgaag	tatctgtcat	54120
10	ctctacaggt	ttacctccct	ctttgtggcc	ttcagaatgt	catgacacgc	ttttcccttg	54180
	ctcatcacat	ggtttctatg	tatgagacct	catcacagga	gctgtgggtc	cccgggagca	54240
	ggcatctgtg	gatggtgcct	tgtctctggc	tgtgtggacc	tgtgtgtgtc	cagtggcact	54300
	ccacgagctg	aagttcccag	ctcagttttg	cagctccaga	tgggtgggtga	gacactagga	54360
	ccactttgtg	aacagcgagg	gcttggggtt	tgtcttttcta	ccatgtccag	ggctgctgtt	54420
15	catgagggaa	tgtttctaac	ctgacatcat	ggctgaagcc	aacttagaac	ctctctagcc	54480
	gtatggggag	taggtgagtg	atacagatgt	taattagctc	agtggagcca	ctcccctatg	54540
	tagacatgtt	acaaaacatt	atgctgtaca	gaataaatat	aggtcatttt	tatgtgtcaa	54600
	tcaaaagaga	aactaattat	ttaaaaaaa	aaaaaaaacc	tctctactca	agccgaaacc	54660
	tcagctccag	tcccacaagt	cacacaaggc	tgtctccgtc	ctgtgtatgt	taaaccctac	54720
20	tcagaaatgc	aagggggcat	tcaggtttca	ttctcaattc	aaatgccctt	tttaattttg	54780
	tctattccta	gcacctggca	acttccagct	ctttttttcg	gggctcattc	attattttaa	54840
	gcacgtataa	tttttcaccc	acatttctaac	acatgtagta	ctgtagagaa	tccttcccta	54900
	ggaggatcta	cagcattaga	aaagaattaa	gaactccaat	atttacaaga	aggaaaaagc	54960
	aaaaagagat	caaaaaatgg	gcaacttcta	gaaatagaaa	accctcatga	gtatgatgat	55020
25	aaatcgctgg	cacacatgtg	aatagttaact	tgatgcttat	agtgatgtct	gggaaaaata	55080
	catgaaatgc	ttataatctg	tttctcacac	atgtaattca	aaagaataga	gagaagatga	55140
	tttgaaatat	tcttaagttt	gtaggaaaaa	agctacttcc	atatgcataa	ttgcatgtat	55200
	tttgatactg	ccattattaa	gaactatcta	agagggtcca	ttaaaaataa	aatttcttgg	55260
	ctgggcacag	tggctcatgc	ctgtatccca	gcacttttga	aggccgaggc	aggtgggtca	55320
30	cctgaggtca	gaagttcaaa	accagcctgg	ccaacatggt	gaaacgctgt	atctaccaaa	55380
	aatacaaaaa	ttagctgggc	atggtggcat	gcacctgtag	tctgagctac	ttggggggct	55440
	gaggcaggat	aatcgtttga	acccaagagg	tgtaggttgc	agttagctaa	gatcatacca	55500
	cgccactcca	gectgacaga	caaagcaaga	ctctgtctca	aaaatattaa	aataaaattt	55560
	ctcattccta	ttacagagta	atttaattca	ttaatgccct	gccctgttac	aaaactcatt	55620
35	tgtaaaatac	taattgtaat	tgtgaaaaaa	tggcaattga	tactaatttt	aaattctaaa	55680
	aacagggcac	ccatatttaa	gattattctg	cagtaagaga	attagctata	acattttgta	55740
	ataaggtgga	gaaaacattc	tccaacttac	aatggttgg	gagaagaaag	tttccagcac	55800
	ggtagatgga	ccctaagagc	ccttgttgaa	ataataagac	aaaaagatat	acagagagat	55860
	gagccagatg	aagggagaca	gagagagaga	gagagagaga	gagagaggca	cagaaatgag	55920
40	agatacaaa	tgaaagagg	caacctgtgg	ggatcatcaga	tatttgtttt	ctgtttttgt	55980
	tatttctaaca	taaaggcagt	gggtgggtcat	cgatgtattt	agagtgttga	caatcactgt	56040
	ggaacacaga	cagacacagg	ggaagaggag	aaacacaggg	cgggtggctg	cccttgact	56100
	gttcttagtt	cctcaaaacg	taacagcttt	gcccacaccta	agggaacttt	cagcagctgc	56160
	tcttctgcca	taggcctctt	tcctgccttg	ttttcatgtg	gctgactgtt	tctgttccctg	56220
45	caggtcttag	ctcatcagac	aggcatttat	tacctctgtg	tcaacagtgg	gagcttccat	56280
	tactctctag	catgacactc	cccttccctc	tttaggaaat	ttaacatgga	agtgagtttg	56340
	ccatcggcct	tctccccaca	gtgttaacag	tggtagagaa	gccagcctgt	tccaccttgc	56400
	ccctcccatg	attccaacac	tgagttcaga	cttgtcacat	ggaacttatc	tttgcatgtt	56460
	tgtggcacag	acagatggac	ccaacctatg	attagtggat	ggatggatgg	atggatggat	56520
50	ggatggatgg	atggatggat	ggatagatgg	atggatggat	ggctgagtag	gtgtgtggat	56580
	ggaagagtga	aaagatagat	ggatgcatgt	atgggtggat	gggtaggttg	atggatgcat	56640
	ggatgggtgg	atggatgggt	gagtggatga	atgggtgggt	aggtgggtgg	ctacatgcat	56700
	ggatggatag	ttggatagat	aagtgagtgg	atggatggat	ggatggatga	atgggtatgt	56760
	gaagggatgg	atgtattaga	gtgggtagt	aggcaggcat	gagctgatag	tcaagtgaat	56820
55	gttaaaactgc	ctctctaaaa	taataattgg	tctcggctgg	acgcgggtgg	tcatgtctgt	56880
	aatcccaaca	ctttgggagg	ctgaggtggg	cgatcacaaa	ggtcaagaga	ttgagaccat	56940
	cctgaccaac	atggtgaaac	cctgtcttta	ctaaaaatac	aaaaattagc	tgggcgtgg	57000
	ggcgtgcac	tatagttcca	gctactcggg	aggctgaggg	aggagaattg	cttgaacctg	57060
	ggaggaagag	gctgagatga	gtccactgca	ctccagcctg	ctccagcctg	gtgacagagc	57120
60	aaagctctgt	ctcaaaataat	aataataata	ttaaataata	attgatctca	gccagcgcca	57180
	agaaaaggca	gtctcccaat	agatagaaaa	cacccgaaac	tggatcatcag	cagcttctctg	57240
	ataagatctc	aggcattggg	tgagtgggct	caagcatatg	cactaagagg	caaagtggca	57300
	gagtttaact	ggcacataat	cttctcttag	gaacactcta	atagtaagag	aaggacacct	57360
	caaatagagca	tgtgcacatt	tcattaaacc	cactgtgtat	gcagccctc	ccaagtgtctg	57420
65	gcaggccact	gtacatgtgg	gcagccact	ccaagggag	aatcaaggga	gaagaaatac	57480
	aaatcccaga	accatgtcaa	tgtataaaac	cccaagtcaa	gggcccggaca	gagcacttag	57540

ES 2 906 462 T3

	atctctcaag	tcgcccactt	agccctcttc	caagtgtact	ttacttcctt	tagttccac	57600
	tttaaaactt	taataaacat	ttactcctgc	tctaaaactt	gcttgggtct	ctcactcttc	57660
	tgtatgcccc	ttggccaaat	tctttcctcc	aaggaggcga	gaatcaagtt	gctgcagacc	57720
	tgtatggatt	cgctcctgct	aacagatagc	tggatgggtg	gacagatgca	tgaattagtg	57780
5	gatggacgtt	tggatgtgtg	ggtgggtggg	tggattgtgg	gatggctgga	tgaatgcatg	57840
	gctggatggg	tggacagatg	catgaattag	tggatggatg	tttggatgtg	tgagtgggtg	57900
	ggtggattgt	gggatggctg	gatgaatgca	tggctggatg	ggtggacaga	tgcatgaatt	57960
	cgtggatgga	cgtttggatg	tgtgggtggg	tgggtggatt	gtgggatggc	tggatgaatg	58020
	catggctgga	tgggtggaca	gatgcatgaa	ttcgtggatg	gacgtttgga	tgtgtgggtg	58080
10	ggtgggtgga	ttgtgggatg	gctggatgaa	tgcatggctg	gatgggtgga	cagatgcatg	58140
	aattcgtgga	tggacgtttg	gatgtgtggg	tgggtgggtg	gattgtggga	tggctggatg	58200
	aatgcatggc	tgggtgggtg	gatggatgca	tggataagtg	gtggacggat	ggacgggtga	58260
	gtggatgggt	ggatgtgtgt	gtggatgggt	ggataggaaa	gccctcta	tgattacagg	58320
	gctcagttgt	tgtctcaaca	tcatgatggc	atcatcacat	tgggtccctgt	atgaagcagt	58380
15	gggggaggag	agtgtaccag	gggagcagga	atgacttttc	tccagaatcg	acctctccca	58440
	ccctgcagcc	tgggctgtgc	aggccacatt	ggagaaggtg	cggtcgacta	ctcctaaatg	58500
	ttgttgtgtc	caatggcttg	ttgacgttga	tgtaggaatg	agcctacatc	tccaccatag	58560
	atggaactgt	ttgggtcccc	aaagcagaaa	gcctctctctg	ttgcaggtgc	tgaagtttcc	58620
	atcttcttct	gctttacacg	aagctcacgc	atcccttgga	tggcaggcgt	caggttccctg	58680
20	tgcgcatgga	gttccccctt	tacatgcttt	ggacagaagt	gtgagacaca	caagattgct	58740
	gcaggaagtc	cacctgtggg	gatgctgcga	cttctccagc	aagaacacga	gtctgctcat	58800
	tgaccatcac	cacacataac	aaattaagtg	tccctttttt	gataacacgt	cattgtttca	58860
	cagagtattc	ttttaaagtg	tataagttga	ctgcagttat	tattttttac	ttctgttact	58920
	aatttactca	taattaggca	caattttacac	ttaagaaatt	tcttaatagt	tttttctctc	58980
25	ttaaggtgaa	ctacagtcag	ataacatact	tatcaattgt	ctctagctct	tgtcagaaaa	59040
	acatatagat	gtgtgtgtgc	gtgtgtcttg	gcctttccaa	tgatgaatta	agatgtgcat	59100
	tgagaaggca	ttcactttat	ttgacgttaa	ggaagtacca	agaagacgct	ctccacagac	59160
	cctgggaaag	ccagcagctg	caccccgagg	ctgtgccagg	cagggaaaca	ggaggcagca	59220
	ccacctgctg	ggcagggaaa	atgtcctccc	agtccctgcc	gcttctctgc	agaggcacaa	59280
30	agagctgccc	cttctcctgg	gccttctcct	gggctgatga	gattgctccc	cgatatgcca	59340
	aatcaggggt	gtgcatctga	ggctctgtct	agactctcag	ctccttccca	ctcctgcaaa	59400
	gtgaagaaaa	caatgccaa	gggtcctgga	ggcgtctcta	cccctggaga	gttttgactc	59460
	tcttcaatag	tctccactac	cctgccctca	ctcatgttcc	tccgtttctc	cctaaagcgg	59520
	tgcccagtct	gattgcactg	tggcagggat	aacgaggggc	caggacatca	ggggagagaa	59580
35	gtttctacct	gagtcacagc	agcggctgcc	ctgcagactc	ctgaagacac	aagacacatt	59640
	tccatcccag	agaccagcg	aaatgcaacc	tcaggctaga	gacagccagt	tattttttct	59700
	tgttctgtcc	tggagaggcc	actgagaaa	tcgagcccct	tgttgaggaa	aacatgagat	59760
	ctctgtgtgt	cgtcctctgc	ctgatggctg	tacctccatg	tgagtgtctc	agagatttca	59820
	gaacgggggc	tgtgggctgt	ggtgtccgct	tgtgactcat	ctctttgctt	cttgtccctg	59880
40	agtgtcctgc	atcagatgca	gctactggag	tcatgccag	ggctgggtgag	gtcctcacag	59940
	acctctgggc	ctggacccag	cagccctctg	ggaaggcgct	ggggcacctc	agctccaggg	60000
	gcagcacaca	cttcagccca	gcctttctgg	gccaactctc	catctgtaga	gacacatcca	60060
	aggcccagtt	atccctgcag	ctgagctccg	tgatggccaa	gggcagggcc	gcacattccc	60120
	gtgggagaca	gaatggggac	ctcagcgtga	gccagagac	aaacctccct	gcagggaagc	60180
45	acaagaccac	caggcgggcg	tccagaccac	acagcgggcc	cagaagcagg	ttttaggggg	60240
	cggggcagac	gtgtcccgct	tgagtcaggt	cattggtttt	actttccctg	agcaaacggc	60300
	ctctgccaa	gactcacctg	acctctcacc	ttcacagtgt	tttttttttt	ttttttaatc	60360
	acctgttaga	gttttgctag	ctaattttaga	tattgaggag	tgtttcatac	ttccttgggc	60420
	ctctgcttgc	agaaacatag	caattgttaag	gaggcacgtg	ggaaagcccc	ggctcgggtga	60480
50	cccgggggat	gctgctgtgg	ccctggcaag	agggcgctcg	gccgcagtaa	caaaggtgca	60540
	gacggctctc	agcctgcgcc	cgcggtgtac	aacacataag	ggctgtaacc	taacgaaaaa	60600
	agaattcgag	tgcaactgtc	ctgcatttga	gtttgtgatc	agttttgccc	tttgtcttta	60660
	acaggttcta	acataaaatt	ttgaatgttg	gttcaagccc	tgtgggtaaa	atgcacttac	60720
	ccacattcct	taaacaaata	gaacactgag	gtggaaatgt	tttgaaaaag	tagttttcag	60780
55	acatttgga	acaagcatca	caggatcata	acccctgaga	aaagaaaaac	aatgaacga	60840
	atcctgctat	tgcctgaaag	cagctgccag	gacacacgga	aaggcttagt	gagctgagcg	60900
	gacagagagc	agagttcaag	gcagcagcag	cccaggggga	ggagcaccgg	ggagcaggct	60960
	gctgtgcagc	caggtggggc	cggggtgggg	cggggggaga	acagctggag	acttgccgca	61020
	gggaggggga	ttcctcaggt	ttggggctga	gaactgactt	atgcctgact	tatgcctgca	61080
60	tgaaaagaaa	ctactcgata	tcagggggaa	ataccagaaa	acctgtggac	ccaaaactac	61140
	acagagccta	cacaaggaaa	gcattgtttg	tgttctccca	gccaggggtg	aaagaccttg	61200
	agatatgtaa	agcttcaagc	aatcttccga	agtaatctcg	tgagtagtgg	tgccacatta	61260
	attcaggact	aaaggctgct	ctgaactgaa	cctaagaaat	gcttcaagtg	tagcctggag	61320
	cccggtgca	gtggctcaca	cctgtaatcc	cagcactgtg	ggaggccgag	gcaggcggat	61380
65	cacttgaggt	caggactttg	agaccagcct	ggccaacatg	gcaaacctg	tctctactaa	61440
	aaacacaaaa	attagctggg	cgtgggtgga	gatgcctgta	atcacctccc	acctggaccc	61500

ES 2 906 462 T3

	ttccttgata	catcagaatt	acaactagag	atgagattgg	ggtggggaca	cagagccaaa	61560
	ccgtatcaca	taggaaccta	aaaggataat	aaagtaggaa	aacttcccac	atcagtaacc	61620
	ctttatccga	tagtaatccc	aatctgcaaa	gtaaaactgt	gtgattttac	taagataacg	61680
	gaatcttctc	tacagaagga	ctttccagtg	caaaagctcc	ccaccctcac	catgaaatgc	61740
5	acgtgaccat	ttccaatttg	tgtaaagtcc	tcagttagta	ctgagacttc	ggaaggttag	61800
	aaatcccttt	gctcatgctg	catgggccgg	atgagatgta	agaatcatta	gctaatagac	61860
	atgcaacagc	ttttgtgtga	aagatgttat	gagacattta	aggtatttgc	ttgtgattac	61920
	taagcattca	ttgtatcatt	ggagcacatg	tgcttttata	ccctggagaa	attccagtaa	61980
	ttgaattgct	gggttgaatg	ggattttgat	ttggattaaa	tttaaactat	agattttatt	62040
10	tagggaaaac	tggcatctta	attatgttat	tggggggccc	ttgctcccag	agctcccagg	62100
	atgggtggcag	gccgcttcca	aatgaccgc	aggccacttc	caagatggtg	gcaagcctca	62160
	tgttctctga	cctgggggttc	ttggcctcac	ggattccaag	gaatggaagc	ttggggccatg	62220
	cagtgaagtg	tatagctcta	ttagaagccg	tgggtcacgg	aagagaaccg	tggaaccgag	62280
	tgagtgtgt	tcagctcgat	taggacgaac	agggcactt	agccgtgcag	gaacaatggc	62340
15	gagcatttgg	cccgatcgag	agtggcaatg	ggcgccctcg	tggatcagga	gcacagcgga	62400
	taccctgatg	gatccggagg	gatggaagcc	agcgggtggg	ctcccacggg	ggcaaacagc	62460
	agtgggtggac	ggtgagcgaa	agcgaagctc	gagccgtaac	aaacatggac	cagaagagtg	62520
	cagttgcaag	atttagtaga	gtgaagacag	agctcccata	caaagggagg	ggacccaaag	62580
	agggtagctg	ttaccggctc	gaatgccttg	gtttatatcc	cgatcattgt	ccctcccgtg	62640
20	gtgctctcag	gtgatagatg	attggctatt	tctttacctc	ctgcttttgc	ctaattagca	62700
	ttttagtgaag	ctctctttac	tatctgattg	gtcgggtgtg	agctgagttg	caagccccgt	62760
	gtttaaaggt	ggaagtggtc	accttcccag	ctgggcttag	ggattcttag	tcggcctagg	62820
	aaatccagct	agtcctgtct	ctcaattaca	ctgagttttc	caatccatgc	atccaatatg	62880
	tgggtgatct	cttcatatgt	tcatagcctc	tgagcaatgt	tttacaattt	tctgtgtaaa	62940
25	gaactccaca	tcgtttttatg	tttcttctaa	ggtatatcct	gattgctttt	tatgtcttca	63000
	caagtttttt	cttttcaaaa	ttaattttcc	aattgtttgg	tgctaatatg	ctcaaatgtc	63060
	cttgatttttc	ttagttttgaa	cagtcctgtt	ttgttttggg	gatttatttt	tttttcagat	63120
	tctttaagat	tttctatgtc	tataaccata	taatctctga	acagagacag	ttttgctttt	63180
	tcctttcaac	ttgaggtagg	ttttctgggt	agttcaggac	gcgcaggcac	tgggtgggtg	63240
30	gtgttagcag	ctgcacgatg	ccttgagag	gacactctcg	ggggactgtg	gccgctgctc	63300
	agctgtgacc	gttctttatag	caccagcagc	tgcggccacc	attctttatcc	aattttccaaa	63360
	gccacaccac	aggccctctc	aagaacgagg	cgtggaggct	atgccctctc	ctggacacat	63420
	catcagttccc	aagccccaag	atgtgggccc	ctgggacgc	acacctttgt	ctgtccagac	63480
	ctcagcccca	cctcctcatc	ctgcaccaga	actcttcaga	gcccagtgca	tgaaatgggc	63540
35	taccaaggaa	atgagggtag	gttcttgaga	ggaaactggc	cctgcatttg	ggagctagga	63600
	gtctgctaata	tcgcctggca	gccctgtgca	gccctccgtg	gctacagtcc	accccgtgcc	63660
	catcagtgcc	tccttcctgt	gcaagcctgg	acctcgccct	gggctcagga	tgggctgtag	63720
	accgagaatg	caggcgggaa	agtctttgtc	tatcggggcc	atagtcaggt	tctacagtga	63780
	gtcagggaaa	gacctgtgga	ggtgtggatg	aggacaatgg	gtccaccatc	aacaggagga	63840
40	cacgggttcg	accccttgca	gaggcacagt	ccacatcac	tgggaggcag	ccacactcac	63900
	tgccctgccc	tctcctcaca	cagtgcagtt	tccacgttca	cagccccagc	cagtcaccag	63960
	gaatgccttg	ggggcggcct	ttccccagtg	cactccgagc	cctcccttgg	ctgtgcggtg	64020
	agctccatgc	ccaggagata	tccacccata	gtcctccgga	aagcagctga	cctgccatgc	64080
	cctggaacca	caaatcccca	cagatcagcc	agcctgcagt	gggccttgga	tgtggtgagg	64140
45	agtgggtggca	accccggttc	caccccacag	atgcaacgcc	tgtgggtgac	gcatgtgagt	64200
	actgaggagt	agagggtaga	actgtaggcc	ccgagaacca	cagaaactcg	ggtgttacac	64260
	tctggggcca	tgtaaaggaga	aagtgtcact	ggacagaaac	aggcccctcc	tagacactgt	64320
	gtgcgccata	gtcacctgtc	attagctctc	actcttgacg	attcatgatt	gaggtggtta	64380
	aaaaaaaaaa	agctcctact	cacccatcca	acccatcct	ggggtgtttc	caccaccctt	64440
50	gggggtttgg	atgagctgcc	cttgcccact	gtgctctgtg	gacctccctt	tagaagctca	64500
	cagctccctg	cactcggttc	catcctgccc	caccacacag	aagcaaaacc	cctctccttt	64560
	ccactgcagg	cttttctctg	accagaatgc	tgacctgctg	cccttccact	ccgaagtggg	64620
	gggactgcct	gggtgtgtgt	ggtgtgttag	ccttcttact	ctagggacct	ggcacctggc	64680
	cccaggggca	cagggatggt	gcatctgcct	agggatgcct	cctcatgcca	gggggtgggg	64740
55	gttagtacca	tcggccctca	ggatttgttg	catgaatgag	tgaatgggtg	aataaatgaa	64800
	ggggatctga	tctatgaata	agggatatata	gactttggtt	gatgtaggac	gccaaatgct	64860
	ggaatttcag	agtcatcaca	cccagggggc	ctgcctctga	gtcctctttt	gcatccaatc	64920
	tgctgaagaa	catggctcta	gggaaaccca	gtttagtagc	tgagggcccc	ggctcttcaa	64980
	tgagccatct	cgtcccggg	gccttatatc	agcaagtgc	gcacacaggc	aaatgccagg	65040
60	gtgtggtttc	ctgttttaaat	gtagcctccc	ccgctgcaga	actgcagagc	ctgctgaatt	65100
	ctggctgacc	agggcagtc	ccagactcga	gtgccatttc	attacctctt	tctccgcacc	65160
	cgacatagat	tctcactcac	ctgtgccatc	tccggggaca	gtgtctctag	caacagtgtc	65220
	gcttggaact	ggatcaggca	gtcccccctg	agaggccttg	agtggctggg	aaggacatac	65280
	tacaggtcca	agtgggtataa	tgattatgca	gtatctgtga	aaagtcgaat	aacctacaac	65340
65	ccagacacat	ccaagaacca	gttctccctg	cagctgaact	ctgtgactcc	cgaggacacg	65400
	gctgtgtatt	actgtgcaag	agacacagtg	aggggaagtc	agtgtgagcc	cagacacaaa	65460

ES 2 906 462 T3

	cctccctgca	gggatgctca	ggaccccaga	aggcaccag	cactaccagc	gcagggccca	65520
	gaccaggagc	aggtgtggag	ttaagcaaaa	atggaacttc	ttgctgtgtc	ttaaactgtt	65580
	gttggttttt	tttttttttt	ggctcagcaa	cagagatcat	agaaaaccct	ttttcatatt	65640
	tttgaaatct	gttcttagtc	taatggagat	tctctaatat	gtgacaatgt	ttttctcttg	65700
5	ctgttttttg	aattccttgt	ctttgacttt	tgacaacttg	acttttgaca	gtgtgectca	65760
	aagaagtctc	attttggtt	ctgtgaacct	cctggatctg	ggaagttttc	agctatgatt	65820
	tcattaaacg	tgttttctac	accattttcc	tactcttttg	gaatacccat	aatgcaaata	65880
	tttgttcact	taattgtgtc	ccataaatgc	tggggatttt	cttcattcct	ttttactctt	65940
	tttttctttt	tattcatctg	cctgaattat	ttcaaaaagat	ctgtcttcaa	cttcagaaac	66000
10	tcttttgctt	ggcctagtct	aatcttgaa	gtctcaattg	tacttttaat	ttcattcatt	66060
	gaattcttca	actctggaat	ttctgttgg	tcttttttat	gatacttato	tctttgttga	66120
	attcctcatt	caaagtataa	attgttttcc	tgatttctac	gaattttcta	tctgtacact	66180
	attgtatctc	cctgagtttc	ttagagatta	tctttttgaa	ttatttttct	gacattctgt	66240
	atatttctct	atgattgggg	tctgctactg	gagaatgact	gttgtctttt	tcagggtgtc	66300
15	tgtttctctg	ccttttcatg	ttttatgtgt	tcctacgttg	atttctacac	atctggcgga	66360
	ccagtcaccc	cttgcaattt	aatggagtag	gttttgacag	aaaagacttc	ctagtacaga	66420
	cgggtctcag	ggtgtcagtg	tggcgggcg	tgctggcttt	agttctaggt	tgacgcagta	66480
	gcgtagtctc	catgtcgttt	cttcagctgc	cgtccacatt	ggtgacgttt	gcgagtgtct	66540
	cagtggcctg	ggctgagagg	tttgtggcag	tggaaagtga	acgttgctag	aggtggactc	66600
20	accaggctgt	ttctgaggtc	gaggcacatg	gtggattgac	caacttgggt	gcaggtgtgt	66660
	ccaggctcac	tagggttggg	gacatggggc	tgtttctcag	gccaggatg	caaacacaa	66720
	tctctttggc	tggcctgggg	gtgtggcttc	tgagggcaat	ccacagggtc	gtttctcagg	66780
	ttcaggacac	aagtgcagtg	cgcctcaact	ggcctgggca	tggtgtctcc	agggccaccc	66840
	catgggctct	ttctcagacc	caggacatgg	ccacatggct	tcctcagctg	gcctgggtgt	66900
25	gtgtctgctg	gggggctgca	ggggcacagg	gttatttctc	aggccggggt	catgggcgca	66960
	cagctgcttg	ctggcctata	ggagtgcctg	ccagggtgg	cccatgatgc	tgtttctcag	67020
	gcctaatttc	aggtgcagag	cctttgggca	ggccaacggc	atacctgtgg	aaattggagt	67080
	ggatgccaca	gggctatttc	tcagggtgcct	gagtgtgggc	acatatccac	tctgccagcc	67140
	tggagttagt	atcagggtgt	cgggtggctc	ggggcctctc	ctgctcaggg	gagggccctc	67200
30	agcagcttgg	ccaaatcaat	ggttgattca	ccctgggcag	gcctggcagg	ctcttctctc	67260
	agctggatgt	gcagcagcag	gggttgggtt	ttttgctgtg	cagggccaga	gtcacggcca	67320
	atcctcagcc	taggctctgc	acagccaggg	ttgtggcatt	cagccaccca	gatattggga	67380
	tctgaagat	ggagcccaa	tgctagaaag	gggcagtggc	taccagcctc	agggcaggat	67440
	gcactccaga	ggcggtcccg	gtctcaaggt	ggcgctgggc	tgacgcagct	aggctcacag	67500
35	tggatgaatg	ggggcaggga	gtacacacct	tggtctccta	atctgggatc	attcctggca	67560
	gctcccaaac	ttggctgagg	gcttgcaaaa	cctgtggaat	tctcctgttg	caagggctgt	67620
	agatgtttgc	agtggcagtg	ggtgctggcg	ggaaatctgc	ttaccttttc	cctacatggg	67680
	aagtccctcc	tggtgtccaga	ccaatccgat	ctgggtgggg	aagacaaggc	tgcaaaggcc	67740
	aggtgcctcc	atgctgcctc	ccgatcacca	cgggtgcgtt	tccacacctc	cactgcactc	67800
40	cgtcagcttc	ccttcaaac	tccagtcaaa	ccttagctgt	ttcttctttg	ccttattcct	67860
	tcctcatggg	gaggggtgtg	gtgaacacca	ggcttctcta	agttcttcat	ccatcttctg	67920
	gatgtcattc	tccatccagg	catgggtttt	taagaagtag	tgaatactga	aatttcagca	67980
	gaggacacct	ctataaaaa	tctgcaactg	gaaaacctcc	ttaaattggc	tgattgtcat	68040
	tacaattgga	ggaaaactgc	caataatttc	aaatttagaa	ggctgagact	ctataaacia	68100
45	agactaacia	tatgttttct	gatatttttc	ccaaaataa	tacttttcca	agacgaaaa	68160
	ttttccaggg	tatatagca	catgtgctcc	aatgatacaa	caaataacta	ctaatactaa	68220
	gcaaatacct	taaatgtctt	ataacatctt	tcacacaaaa	gctgttgcat	gtctattagc	68280
	taaaaattct	tatgtctcgt	ccagatcatg	cagcatgagc	aaagggattt	ttgaccttca	68340
	aaagtctcag	tactaactga	ggactttaca	caaattggaa	atggctacct	gcatttcatg	68400
50	gtggtggtgg	ggagcttttg	cactggaaaa	tccttctgta	gagaagattc	cattatcttg	68460
	gtaaaattac	atagttttat	tttgacagatt	gggattacca	actgataaag	ggttactgat	68520
	gtggaagttt	tcctacttta	ttctcttatt	aggttccatg	gtgatattgt	ttggctctgt	68580
	gtccccaccc	caatctcatc	tccaattgta	attcccattg	gtccagggag	ggtccaggtg	68640
	ggagtgatta	gatcaagggt	ggtttttccc	aggctgtttt	catgataggg	tggtatcatg	68700
55	agatatgatg	gttttaaaagt	ggcagggttc	cctgctctct	ctctgcctcg	ctgccacata	68760
	agacgtgcct	tgctttccct	tcaccttctg	ccatgattgt	aagtttccctg	aggcctcccc	68820
	agccatgcgg	aactatgagt	caattaaacc	tcctctcttt	ataaattacc	cagtctcagg	68880
	tagtatcttt	atagcgggtg	gaaaatggac	taatacacta	tggctttgaa	tttaataattt	68940
	aaaatttgct	agctttggca	taaaacatcc	tgttgacatt	tatttttttag	gtaataatttt	69000
60	aaattggcag	tttcattcat	gttttttaca	attcttattt	tcagggtgtt	taaggccttt	69060
	gctttgaact	tgggtggttc	ttacactcca	tgctgttagt	gaagaggggc	caggttggga	69120
	ggcattgggt	tgggtggtgg	tcagggaagg	cagagtgatt	tgagtagggt	ctgagtggat	69180
	aatagctcat	cagtttgga	tttataaatg	accagggatg	atttaaggag	attcctgcca	69240
	gacacctatg	ccatggccat	gccctatctg	gatctccagc	cgtgagatga	gaacccagcc	69300
65	atgcggggga	gtctgttctg	tctgtcfaat	gttgtaagtg	gcacatgcta	ttggataatg	69360
	tagaattgaa	tggatatcat	tttattatta	taatttacia	acttcctaca	ataaacttat	69420

ES 2 906 462 T3

	cacctttata	catagaaaca	aatataagta	cattttccct	cccctatgtc	attttgagcc	69480
	ctctctccaa	accatcctcc	cactctgcga	ctcactgtcc	tgcatttgge	tatgctctgg	69540
	caagtcctgc	ttagacaagc	actcaccaga	ccacctactc	agcctccctt	cagcgcccac	69600
	ctggccacc	tgctcaaata	catgttgagt	ggtcacacac	atggactgaa	caccatctat	69660
5	tccatgcact	gccccagtga	cgcactgag	cagcaagaga	gaaatgatcg	cattagctat	69720
	caattatgcc	aattcaaagt	ctggagtctt	tctcagatac	ttttcaatgt	tcaagaattg	69780
	ttgattgtga	attctatacc	caatgaaact	atccttcaga	aatgagcaga	aaatggatac	69840
	cttctcaaat	aaacaaaaac	taaaagaatt	cttgctacaa	gatgtactct	taaagactgg	69900
	ctaaaggaag	ttcttcaaac	agcaaggaaa	ttgaattgat	cttatgtcct	gcacacttgc	69960
10	taaatttcct	ctcaatttta	gcagcactgt	ttagattcca	taggattttc	catacaaaac	70020
	gtcatgtggt	ctatatatag	agacagattt	tcctcttttc	cagtggggat	aaatttatgt	70080
	ctttttcttt	ctgtgttaca	gcaggtagga	cctccagtac	aatgttaaac	agaagtgggtg	70140
	aaaacagaca	ttcttgcctg	tttcctaacg	ttggagtgtg	gtcttttact	atgggtgcag	70200
	atgttagctg	taggggtttt	ataaatgccc	ttcatcacat	tgaggaaagt	tgctcctatg	70260
15	cctaattttc	tgagagtctt	ttaatgtgac	actcatgcta	gaatttatta	aatgctttct	70320
	gtctactaag	atgattatgc	agttcttata	ttaacatgaa	taattacatt	tatttattct	70380
	ttaatatcaa	ggcaattttg	cattcctgag	acaaacccca	tttagtcata	atgtgtgtgt	70440
	attgtttacat	attgttggat	tcaatttcct	caaaatttgt	taagaattgt	tacatctatg	70500
	tttacaagga	agattagtct	gtagggtatt	ttttcttata	ataactttgc	ctagttttgc	70560
20	aatcagggtg	atgtctggact	cacagaatga	gttgggaagc	tatttcctcc	tcttcatttt	70620
	tctgaaagaa	tttgtataaa	attggaatta	tatcttctct	aaaggtttgc	aagatttcat	70680
	aatgaagtca	ttggcctaga	gttttctttg	tgggaaagtc	tttgtttgtt	tgttttgtgg	70740
	tttggtgttt	tttttaagag	acacagtctc	actctgttgc	ccaggctgga	atgcagtggg	70800
	gtaatcatag	ctcacagcag	cctcaacctc	ctgggctcaa	gcaatcctcc	tacctcagcc	70860
25	ttcagagtag	ctgggactac	gggcatgtac	caccacaccc	agctgtttgt	ttgtttgttt	70920
	atcgctttgt	ctgttttttg	aggtcttatt	atgttgccca	ggctggtctt	gaactcctgg	70980
	cctcaagttaa	tcctcatgcc	tcagcctccc	acagtgtctg	aattacagcg	atgagccatt	71040
	gcacacagac	tgtgggaaag	tttttaacta	aaaattcaat	tttctcttcc	ttttccagtg	71100
	agctttccag	tgtctttcaa	ttaatgtatc	tattttatct	aagttgttga	atttattgtc	71160
30	aaaatttttt	taaacaatat	tcctctctta	gagggtgaac	atctgtagaa	tctgtagtga	71220
	tggcacctct	taaatccctg	atcttgetca	tctgtgtcgt	ctctctttct	ctaatacagta	71280
	tgcctaaagt	ttaatttcat	tgattttctt	aaaaaactgg	ttttggtttt	attgattttt	71340
	ttccctgatt	ttttgtgtta	catttctagt	acttctgtct	tgatattttac	tatttccttt	71400
	ctactgccta	cagtaagttt	aatttgcata	tttcttagtt	tcctaaagtg	gaagctaagt	71460
35	ttattgactt	gaggcctttc	ctctgtctgg	atgctgatat	ttgctgctaa	acatttccct	71520
	ccaacaccat	gctgtgagtt	ttagttacag	cgggcttggg	gttggcctga	gaaattctac	71580
	ttaaacagct	gcacctatca	tgtaatgat	aaatgatgta	cctgcctggc	cctcaccctt	71640
	ggtcaaagaa	tgggatgtac	taatgagcaa	tgttgcctgc	tagctgtgga	tttcaaggta	71700
	ttttctgtgt	ggttttatca	tcagcattgt	ttgttgatga	ctgcaagact	gatgatttgc	71760
40	acctgcctc	ggtgagatcc	cggaaagacc	ctgcagatgg	gctggttact	tagcagaaaa	71820
	tatgacaacg	tggccagcag	gaaacaggaa	ggtacaatcg	gctgcagggtg	agctgttgga	71880
	agtaagttcc	aattttccta	ttttgtattt	gcattttaat	agtgaactg	cgcttatgtt	71940
	atttgtgtga	aacagcttta	ttcatagcac	tgtaatttaa	agagaaaacc	cattcatggg	72000
	aacaacaaac	gacctagaca	ccaaggtagc	tcatgccatc	caaggctata	ctgtgcagtg	72060
45	attgggaaaa	tgggcactgg	tcccagaagt	ctgatcgaca	ctctgccact	ggctagtccc	72120
	gtgctggggg	gcgaggatcc	acactctgcc	actgggtagt	cccatgctgg	ggacaagtat	72180
	ccactctctg	ccactggcta	gtcccgtgct	ggggggcgag	gatccacact	ctgccactgg	72240
	ttagtcccat	gctggggaca	agtatccaca	ctctgccact	ggctagtccc	gtgctggggg	72300
	gcaaggatcc	acactctgcc	actgattagt	gttgtgaaga	tttaaataaa	gaaccacac	72360
50	catattcttt	gacttgtgct	ttccgtatac	tgagagatag	taagagtaca	ttattattat	72420
	ttataaagta	aactagaaag	cacatgggaa	gacaagaaga	aaacctgaat	aaacatgaat	72480
	taccccattt	tcctcaggag	aaaactttca	cactctgaag	gtacacaaat	tagcctacaa	72540
	attttaatgta	agcaaaatag	actgtttag	gtaccaattc	tcaatgtcac	agtgtttact	72600
	ggaaagtata	atacacaaga	acagcccaaa	agatggaaac	aatggacgtg	gtcaaatgac	72660
55	atcagtacaa	catccatatg	gtcctaagta	gccatcttta	aaatgggtta	gaaatgcctt	72720
	caatcattca	cacagacaca	tgcattgaac	aaactctaag	aagtgttctt	acacgggaaa	72780
	agcaagttac	agatgcatgg	gcatgatatg	gatgtagatg	tgtgtatgtg	catccactc	72840
	atacacaata	tacccagcat	cgccacatg	cctgctgtgt	gcgtaagtgt	gagcgagtgc	72900
	acagacaaca	cggctgagaa	attcaaacca	agctgtgggt	acttgttacc	actgggaagg	72960
60	gagtcggtca	cagagggaaa	gagaaacagg	acatcagcct	ttgacttcag	aactgttctt	73020
	gccttttcac	atcctgtgct	gttttcagca	tcacgggagc	ccttaacaca	catcacggga	73080
	gtaagagtgt	gttagaggga	gcattcgggtg	ggacagatat	tgccatggct	tgtggataga	73140
	gttcacagtc	cttaataatc	cccagatggg	cagccaagag	ctacgttctc	aatcacgcag	73200
	cttcacccca	gaaactgaca	gaaacccaac	aacccaaaag	tgtccattct	gacagcctca	73260
65	gcctgtgctg	gctcagatga	gcaaaaatgt	acagatatta	ataatgatgt	tgatttgaag	73320
	agcacagagg	ggggtatgca	tgataagggt	ccaaattttt	accttaaaaa	agaatacatt	73380

ES 2 906 462 T3

	tactttctcaa	tcacctacat	aacgatcatt	ttttaaaaaa	ctgatcaa	ttggtgttac	73440
	aagggcacgt	tgcaaatct	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	acgttaccgt	73500
	gttttctcct	gtatgtgccc	gttcatgtga	atgtcatttc	tggctacttt	tctctgacta	73560
	ttctaattac	gttaccgtgt	tttctcctgt	atgtgccctg	tcatgtgaat	gtcattttctg	73620
5	gctacttttc	tctgactatt	ctaattacat	taccgtgttt	tccctgtatgt	gcccgttcac	73680
	gtgaatgtca	tttctggcta	cttttctctg	actattctaa	ttacgttacc	atggttttctc	73740
	ctatatgtgc	cggttcatgt	gaatgtcatt	tctggctact	tttctctgac	tattctaatt	73800
	acgttaccgt	gttttctcct	gtatgtgccc	gttcatgtga	atgtcatttc	tggctacttt	73860
	tctctgacta	ttctaattac	attaccgtgt	tttctgtat	gtgcccgttc	atgtgaatgt	73920
10	catccaggca	gattttccca	atccggcttc	ctgtaacca	gggctgaaag	agggaaacgt	73980
	ttcctgggaa	tcctttttgc	agtttatatt	acccggaggc	agaagcccac	ggttccctga	74040
	agagtctatt	gctctccctc	ctctcctttt	gtgtctctat	ttttaattga	caaaaaagca	74100
	aatgtgaaga	ttcctggggt	acaatgcaaa	gtgacaatgc	ctgtctatat	tgtgggagta	74160
	ttaaaacaag	gtaagtggca	tatccatcac	ctcacacact	tatcattttg	tggtgagaa	74220
15	atttaaaatc	tcacttttta	gcaattttga	aatagtcatt	attgttaact	atagtcacca	74280
	tgctgtgcaa	cagatcaaaa	gaactgactc	ctcccatcag	cagaaacttc	atgccctttg	74340
	accagcatct	ctcctttccc	cgtccacgac	taacccccag	cccaagagaa	cagccaacac	74400
	ccacctcgct	gctgccacac	gacatgtcgg	gctttgatgg	gatggagggtg	aggggtgggga	74460
	agacaattcc	aaagtctggag	cactggcctc	acagctcaga	cactcttcta	cttatcctga	74520
20	gagaaatgat	tgctgagacc	aactaaacct	ccctgtctct	tccacatgg	cagaaaagag	74580
	gcaaccaggg	gaagccattg	ccaggacatc	atgggtcacc	aacccttctg	cagaaaggaa	74640
	gcacctgccc	aggatgccat	agcaccacac	cctcatcccc	aaggaaacac	agcccagggc	74700
	accatggaca	ccaaccgtc	atccccaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	74760
	caaccctcat	ccccagggga	ggacacagcc	cagggtatct	tggacaccca	gccctcattc	74820
25	ctaggggagt	acacagccca	gggcatcttg	gacatccaac	cctcatcccc	aggggaaggac	74880
	acagcccagg	gcatcttgga	cacccaacct	tcattcccat	aagagcacac	agcccagggc	74940
	atcgtggagg	cccagacctc	atccctaggg	gaggacacag	cccagggcac	catggacacc	75000
	caaccctcat	ccccagggga	agacacaacc	caggccacca	ttaacaccca	atcatgtgca	75060
	gggaggggtg	ccttgaggcc	tgggactctt	gccagtgaag	cgggtggaca	gaaactgagg	75120
30	atgcgatcag	cacacagaaa	tctcaggcag	cctaggatac	atgaggcctc	tcacccctgg	75180
	gaacactgag	cagccaccag	gagcccacac	cctgagggtac	agcaggagcc	atgcgctctt	75240
	gctcttgctc	actcacactc	ctgcacacag	ccactgacac	acgccctcgt	gcacgttgca	75300
	gattaactcc	actggccttg	cacttgcaac	gctggagggt	gagagggtatc	cccaggttct	75360
	tttctcgtga	gaggggcagg	ctgactttca	ctctcctcca	tgtgctagag	gcagctccac	75420
35	caacactggc	tgccctgagt	ggatgcacct	ggctctggaa	ttcctgtcat	ttgcttttga	75480
	tccaggagcc	cctgcctcat	gtagctactt	aacagaaagg	aggaatccac	ccaggacatg	75540
	cccagacggg	agcctcacag	gatggacagt	gggtgtctgg	gtcacgggca	gccctgacct	75600
	agcagcgcca	gcaccagcac	acccagtggg	gaaggcgggg	aggcccaaac	gccaccaca	75660
	gtttgttact	ccactgggtg	ggaccgggca	ccctgcctt	cctgacacct	tggagtcctt	75720
40	gcctcctcct	agagccccca	agcccatctg	cctcagagca	tccagagaca	gacctgggga	75780
	gccatttctc	caggccctgg	acaaggaaac	agggaattcc	agggttatggg	tgccctggggc	75840
	agggtctcag	caggtgctgg	gaaccagaga	gaggggtcac	cgcgaggcct	caggcctggc	75900
	accagcactt	tgagcctcag	tttaccagcc	cacgaggtgc	tgagtctgga	ctggatgacc	75960
	ttcccacccc	cagtgcacct	tgccttttcc	cagcatgtgc	agctctgtct	cagcatcctg	76020
45	gtgtgagcgc	aatgccactt	tttttctcaa	caaatacgaa	aggaggaagg	tgcccccagg	76080
	gocctgtgcc	ctgaggatgc	ctgtgtggag	gggtccattt	catcactggt	gtcactaca	76140
	ggaagggacg	aagccacctg	ccttgacgga	gcttactcca	cctccgcccga	aggccgggga	76200
	ggtccctcac	agagaacctg	aggcccagca	ggctgcagag	gtgctggcat	ggaatgactg	76260
	ctcagacgcc	cggggccggc	agagaggacg	gatgtggggg	aggtgcacac	tgaggagcct	76320
50	ctccttgagg	gtggagacac	gtgcaccaca	tggaccagga	cacagtccac	gaagcctcgc	76380
	atccccctga	gctgcagctc	aagggcctct	ctctgagccc	agagtcccac	ccctggggagg	76440
	cagctgcccc	agctctgagg	gaggagggca	tcacacaggc	cctccatctc	ctggggggcac	76500
	cagcccagcc	cagtgctctc	gcaggactct	cagacctcaa	ttcatggcca	ggactttctg	76560
	gatgtatctt	aaggactgag	gactccacat	cagggaccac	acaagaccgg	ggtcccggac	76620
55	acggggggtg	ggggtgagca	tgtcaccggg	atgggctgtg	gcgtcactct	ggtacttcat	76680
	cggacagacc	agggaccaaa	gccacgccct	cagccccacc	ccaccctctg	ctcacatggc	76740
	aacgcagggt	ctgcagatgc	aggagagtga	gaagcatggt	agccaggcag	actagaggac	76800
	ccgagctggg	ggtgagcacc	tcctgtctta	cccagggcac	ggcctgtgag	actgcaggtg	76860
	gcctagtgtg	tgcctgaggg	tcaaggtcct	gccccaggga	gcatgacatt	caggcccaga	76920
60	aattgtatcg	tgctgcacac	agtccaaggg	gataaccctg	tgaagttcag	gtcaccagca	76980
	ggcttggggg	caagaccgag	ctgcagagga	cagggtttctg	gaaggcacag	catcatgggt	77040
	ggagggactt	ggagcaaggt	ccttagcccc	gggaccagtg	aatgtgtgcc	cttataggga	77100
	aaggggggtc	gtgcagaagc	aagtttagctg	aaaatcatga	agtggagagg	ctcccctgga	77160
	ttaaaggggt	gagcccta	gtaatcaca	gtgtccttct	aggaggttgg	cagagggaga	77220
65	ctgacataga	cagaagccag	gtgaggtggg	aagcggaggc	agaggccgag	agagcagacg	77280
	ctacgccctg	gccctgaaga	cggaggagga	gccgagagct	cagggatgga	gagactggag	77340

ES 2 906 462 T3

	gaggcagggga	agtttctcccc	gcaagcctgg	agggagcatg	gcctccagca	ccccagacc	77400
	ttggccctgc	aggattcatc	tggacctgtg	gtataaatgg	tgtttaagcc	actgggctgt	77460
	gcaaattgtc	atagcagcca	tggcgcatte	ctagagggag	ccctgggtgg	gacccagcag	77520
	gcagcgacgg	ggccctcaca	agcctgtgag	ccactcagag	ccgcgagagt	ggctaggctt	77580
5	ggtgaggtgc	aggccacgcg	cacctccact	aaggcagcct	tagggcccac	acttcccttc	77640
	tctctctctc	tctctctatc	tctctccctc	cctccttccc	tccttcccgc	tctcttggtt	77700
	ggacagctct	ccatcatccc	cctggacatg	accacctccc	aaggccgagc	tggggcgctt	77760
	tgctcgaggt	gagcactgac	atcctggggg	tgtgaggggc	acctgcccag	cggccccgtg	77820
	tgcaggatgg	gcggtggggc	ctagctggca	ctgggcatat	ggcccggtct	gtgcctgcag	77880
10	gctgcagctt	ttctgggggtg	gctgggatca	gtgaaggcct	ccagagtctg	ggcctgggat	77940
	ccctgcagtg	ctggctgagg	acaggcgggg	ctgggcagtg	agggcactgg	gtcactatca	78000
	ccacccacgg	tttattactt	cactaggtgg	gacctggcac	ccctgccttc	ctgacacctt	78060
	ggaatccctg	cctcctccta	cagcccccaa	gcccactctc	ctcagagcct	ccagagacag	78120
	acctggggag	gcattttctt	tgcccccaag	aagagcccg	gaggccggga	aggcacagtg	78180
15	ggtctaaagg	agaggatccc	aggactgcct	gaggggtgac	tccgacgagg	caagcataga	78240
	gcccactgag	aagcggggtg	ggagccccac	cagggatggg	ctagtctctc	atgaaggacc	78300
	aggacccagg	aaggacaagg	gggcctgctg	gggcagggtc	tgctatgccg	gagtcctgt	78360
	gagcctggcc	cagacctgcc	tctctctttc	ctcattggtc	cccacaggtc	cgtggtggtt	78420
	gccgtatcgg	gaggccccat	ggtggcaggg	gtgggacacc	tgggtatacgt	cgccaggtgt	78480
20	gtccaatagg	ctcatgtcca	caccttctcc	tggcacctgg	gcaaagcctg	agcaccagg	78540
	cactgaagtg	agggcaaggc	ctcggggccc	cacaggatgg	ccgaggagac	agctgcaggg	78600
	cgctggggac	ccctgggctc	aggaggtaga	aggatacagc	ctgaaaaccc	acaccacaag	78660
	ctcaccggcc	agtgcaggcc	cacagagctc	gaggaggcag	ccctgagcct	cccagggaga	78720
	gatgctctgt	gcacgccggc	acaggccctg	ggttacaaac	cctaggcaca	gcccaggaga	78780
25	ggcccaggcc	ccagtccagc	aaggggttgc	aggaagcaag	aggtccccgg	ccacagcatg	78840
	agataagccc	atcaagccag	ggccaggtgg	gcaatgggag	gcaggcaggg	cttgggggtg	78900
	agtccttgct	gcagcgccgt	ccactgtcga	ccggaggagt	ttcttccctg	tgcgaggtcc	78960
	acgggcctcc	tgtgagtgtg	tgcattgggca	caagtgtgtg	tgtggctctg	ctgtgtgtct	79020
	gtacacacat	atgtttttgg	ttttttttgt	tctcagacca	cagagtctgc	ccctcccacc	79080
30	aaagcccagg	cagaaggatg	aaccacgcc	cctggggccc	aggcctcagc	agcctctgcg	79140
	ggatcattgt	tcccagttgt	cacttgccct	tgccacagcc	ctattttctc	acaattcctt	79200
	aaagtctca	acatgcattt	aaggcacaaa	ggtgaaactg	cccagaaaac	tctgactccg	79260
	ccgtggcaac	caggagcaag	ctgggttagc	taaggagcgg	ggccgttggc	agaggctggg	79320
	gatccaggct	gaacttttga	ggaggcatgt	cccagcatgg	gctcctgact	atgtcctcct	79380
35	gggacaaacc	caaaccgcct	ctttgaatat	gggagggact	ttgctggccc	cggccctgac	79440
	cgcagcactt	ggaaactgag	gagtggctgc	ctcctccgtg	tcacagctgc	ccgttcacca	79500
	tcatagaagc	aactctgtca	cctccatggg	cccctctgtg	gctgctgcct	gggtccaaag	79560
	tgagcccagc	tgcccaggcc	cagaaggaaa	gcccaggcca	ggtgcccagc	acagaggcag	79620
	tcacataccc	cggggagagc	cacagcaagc	agccaatatt	gcccaggaga	ggagtagctg	79680
40	acaaggcaga	acgtgagctg	ccatcggtc	gcagggtttt	gctggtctct	ctggggctct	79740
	ggacatgacc	aggaggagcg	agggaagaag	tgcattgggt	gtcccatcct	gggtggggcc	79800
	tgatggcagc	tggccacccg	tcccagagtg	gcagccagat	gccagcgcca	ttcccacagt	79860
	cacatcattg	gtcacagaat	gcaggacata	gagtgtcttc	tttccatcac	agtgtgtctc	79920
	agacccatag	cctagggtag	acctggaaga	ttcaatgtcc	acacccgggg	ctggagcgta	79980
45	gccatgagcc	acgccccctg	cccgtgcatg	gaaagccagc	ccaagctctg	ctccatccct	80040
	agccaaagtc	agtgtccttt	ccccttctcc	caagtgaagt	ctagccacct	gcctaccctg	80100
	ccatctgagg	atgacagcct	tcatttccatt	ggaacctggc	tctgccacca	gcaggcttgc	80160
	agtctctggc	agactccgtc	acctctctat	gcctcagcct	ttccatctgc	acaggaggaa	80220
	gatgatgatg	gtggtgatga	tgatggcgat	ggttttcttt	tgcattctgag	gcaaggacta	80280
50	attgagatga	tacacatcag	gcactgggta	tgggtgctgt	ccttcctgag	cactcaatct	80340
	atgtgagctg	tccttgtgaa	atgggtgtca	ccacatttcc	ccacgcagaa	catcctttgt	80400
	ctgccatact	tgaacgtct	gccccaatat	taacagctcc	tcattggaag	tgtgcacacc	80460
	cacccacctt	catactccca	aagggtgccg	tgctttatca	agccaaagtc	cagccaggaa	80520
	ctttacagca	gcattccctt	ccctctccaa	gcaccaagga	gcaaggcaaa	gcactacatc	80580
55	ttccatctgg	aggcaatgcc	acctcttctt	cccattttca	ctgccatccc	taagaggcag	80640
	tgcttcccca	aaaggttcca	tagcagcctg	cctacagcaa	ctctgttcac	acgagtttca	80700
	gcatecttgc	agtggctccc	ctgccatgct	gtggctcttc	attcaccctc	ttctcctgct	80760
	ccccgtgaca	ggcatagatt	ctgagtgate	tggatacatt	gctttgttta	ataacattac	80820
	agcttctgtg	ctgaaaaaga	tacagcagat	atgattgaac	attgttgaac	acaaaatagt	80880
60	gacagcagag	atgacggcaa	gttggcattt	ttcttttcta	gcaataaaac	ttaaagtcta	80940
	ctcaaggaga	aatggaaatc	ataattggaa	cagtaatcct	caagaaagca	ttaagattat	81000
	taaataattg	ccctcacaga	tgacttcagg	ccaagatggc	tttatgggtg	aagtttagac	81060
	tttcacaaaa	ctaatacagt	cccataagaa	ctgctccagg	atttgaggga	acatgggaaa	81120
	gtctattaaa	gggatcacaa	ttcacagtcc	ccagagtaaa	acatgggcta	acttgcattt	81180
65	tggcaaaagag	ccaaatgtta	taaatgacat	cctagaaggc	caaattctgt	ccatctcggt	81240
	gaacaaggac	ttacaccagg	aatttagaac	tatttatagc	tcattcccacc	actcaggcca	81300

ES 2 906 462 T3

	atgatgaccc	atgatcatct	caccagaaat	ggaaagactc	agatgattaa	tagagtctca	81360
	atcttctctga	gacatctaag	agcccagccc	aagcccagac	ccaggagggc	acccaggcct	81420
	ggacagagaa	cactgatata	acaccagccc	tccagagggg	agcagagact	ccttcaagct	81480
	ctggaaacac	aggcccagac	agctgcccac	agttgggcag	gcttcaactgc	aaacccaaat	81540
5	catgaagcta	ggtaacacct	ttacagattc	tttacattta	aaaatcatca	aaacaagagt	81600
	aaataataaa	ctcaataaat	attaatctaa	tatgtaaagg	tcttgtacca	ttattatgca	81660
	aacaacatac	ataagctaata	aagaaaaaga	acaaatccct	taagaaatcg	gcaaaaaaga	81720
	tataacacaa	tttctaaaag	aaaacaaatg	gctagcacac	ataaggaaaa	cactttgtga	81780
	acagacattc	ttcagaacat	tattttataat	tataaaaatag	ttgaaagcaa	gatagtgcct	81840
10	gaagaaatta	tgggtgcatac	attagtggga	ctattctgca	aacattccca	attataacttg	81900
	tcacatatct	gtgataacgt	gacagccagc	attcatgggg	tgacctcatt	tggtaaaagg	81960
	gtgcaaagct	caacacgcat	tgtgagatga	ctgtgggtga	aaattagtgg	gattattccg	82020
	caaacattcc	caattatact	taccgcatat	ctgtgataac	atgacagcat	tcattggggtg	82080
	acctcatttg	gtaaaagggt	gcaaagctca	acacgcattg	tgagatgact	gggtgtataat	82140
15	caaagaccaa	actgtgaaaa	ggagtccatc	aattaatcga	tgcttacctt	cagttttggg	82200
	ctaattttta	aagtatgcta	taagcatatg	ctcctgttat	aacagaatgg	agggattatg	82260
	agagatgatg	caggtgtgtc	ctgggcctcc	cctggcccac	tggggccctag	agatgccttc	82320
	ccaggcatcg	ctgtcagggc	ttccctcaga	gggagtcctg	tattgacctc	accaccaagg	82380
	tctggagcag	gggactcctta	gatattgggt	ggggttatct	caccttaggt	ctgaatatgg	82440
20	ggttgtctta	gactgttttg	tgctgtttat	atagaatacc	caagactggg	aaattttatc	82500
	tgaacggaaa	tttattttct	acagttctag	aggctgtgaa	gtccaagagc	acaggtgcca	82560
	gagcaagtcc	aagagcaagg	gaaagtccaa	agcaagtcca	ggagcatctg	gcgaggacct	82620
	tcttgctgtg	tcacacatg	gcggaaggca	agaaagagag	caagaggggg	ccgaactcac	82680
	cctttttataa	cagcaccaat	cccacccatg	agggtggggac	cttatgacct	aatcactctt	82740
25	catactgtta	caatggcaat	gaaattttcaa	catgagtttt	ggaggagaga	agcattcaaa	82800
	ccacagcaag	ggtgtctcta	cctcctctct	cagggcattc	gcagaaagag	ctgcaactgc	82860
	acgtccttcc	tcctgtccatc	ctccatccct	tcccaatgtc	cgtgcataat	ctgtgacca	82920
	ggaggtctgg	catagggggg	gctcctgcct	taggtctgag	gccctgtctg	aagaggggta	82980
	ggtgaggagg	ccatctgatg	gtctgggcca	agacagtcac	aggacgcac	atctatcatc	83040
30	aaggaggctg	aggggttgat	ctccaggtcc	agggaaactcc	ccacaaaagt	ggaacctgc	83100
	ccagctccac	acagcctctg	ctgggggacc	ctgctctggt	gcagagcctg	gggacaggtc	83160
	ttgagctcag	ccagagtctg	cctcctgtgc	atcttagaac	taaaccaagc	ggcaggatgc	83220
	tggagcccag	ccccctctg	accttacagg	gccaaggctg	gggcccctgg	ttccccctaa	83280
	ggcgagcag	gactggagcc	ccaggcagtg	caggagtggc	caaagctggg	gcttcctcca	83340
35	gagcccccaa	gcacacggc	accaagaagg	gtaggaccct	ggcctgagga	attggcacca	83400
	aagccccaga	aactaccctg	gacaccatgg	agagaggcct	ggaggggaag	caccaggcac	83460
	tgcctcccct	tctgatccca	cctgaggtgg	ctgccaagcc	cagagagccg	ctctgatgtc	83520
	ccccagccct	gcagcccagg	gatacctgta	ctgtgccctt	gggggacccc	tggccagtct	83580
	gtgcaaagaa	gtcaccacc	tacactcaga	gacagtgggg	gtcctcgtcc	cacatcctca	83640
40	gagcatggcc	cggctgctgc	agggatggtc	tccctggtct	cagagcatgg	cccggctgct	83700
	gcagggatgg	tctcctggtc	ctcagagcat	ggcccagctg	ctgcagggat	gggtctcctg	83760
	aggcccccca	gtgctctatt	gtcagggtct	cctccacccc	cccgaccaa	gagagagcca	83820
	gaccccagca	aggcttccag	tggcttcagg	tcacacccct	aggctgacct	cagccccatt	83880
	aacacctgcc	tgagaaagct	ccacgcacca	gaactgaccg	tctgtctcaa	ctcttgacct	83940
45	cccggttctca	gggctctgct	tgaaaaggct	gcaactgcac	atccttccct	cgtccgttcc	84000
	cgatgtccgt	gtattctcct	tggccaggaa	ggtcttttct	gggacctgag	agccgctccc	84060
	tgaagtgtcc	catttgggaa	ggatggggcc	tgtgtctcca	ggctctggga	ggacagaatc	84120
	ctgacctcaa	cagtggccgg	cacggacaca	actggcccca	tcccggggac	gctgaccagc	84180
	gctgggcaac	ttttcccttc	cccagcagct	gagccccgag	cacctccctt	gctcccttac	84240
50	cacctccctt	tacaaggctg	tggcctctgc	acagatgata	atggagcttg	gctcattccc	84300
	ctagagtctg	tagggagtta	aggacaaaac	tcagtttccct	ccacctgaac	tcaagtctgc	84360
	ctatgtttac	ctaatacacac	ctggtggaca	gtttggacaa	acttgacac	tcagagacac	84420
	agacattctt	agaaatcatt	atctccctgc	cccggggacc	ccactccagc	agaagtctgc	84480
	taggcactgg	cctgggcccct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcct	gcctggctcc	84540
55	tgtccccagg	tccagagtca	gagcagactc	cagggacgct	gcaggctagg	aagccgcccc	84600
	ctccaggcca	gggtctagtg	caggtgcca	ggacaagaaa	gattgtgaat	gcaggaaatga	84660
	ctggggccaca	cccctcccgt	gcacgcccc	tcttgccctg	cacccccacag	cccagccccc	84720
	cgtgctggat	gccccccac	agcagagggt	ctgttctgtg	atccccctgg	aaagacgccc	84780
	tcaacctcca	cctgttccca	cggcccaagg	aagacaagac	acaggccctc	tcctcacagt	84840
60	ctccccacct	ggctcctgct	gggacctcta	agggtgtgac	agggaggatg	gttgtctggg	84900
	tggccccctag	gagcccagat	cttcaactcta	cagaccccaa	cccaagcacc	cccttctgca	84960
	gggcccagct	catccccctc	ctcctccctc	tgtctctctc	tcgtcgcctc	tacgggaaat	85020
	ccgggactca	gcagtaacct	tcaggaagca	gggcccaggc	gccgtttaat	aggaggcttc	85080
	ctcacaatga	aactttttaga	aagccttgac	tacaatgatg	accttggtgt	ggctgtgaac	85140
65	actgtcagct	cccacagctg	ctgcagcaaa	aatgtccat	agacagggtg	ggggcccggg	85200
	gtcgtctgct	gtcctgtctca	gcccacagca	cgcattggagg	atctgaggtg	ccacacctga	85260

ES 2 906 462 T3

	cgcccaggcc	agaacatgcc	tcctccagg	gtgacctgcc	atgtcctgca	ttgctggagg	85320
	gacaggggca	gcctatgagg	atctggggcc	aggagatgaa	tcctattaac	ccagaggaaa	85380
	actaacagga	ccaagcacc	ctccccgttg	aagctgacct	gcccagaggg	gcctggggccc	85440
	acccacaca	cggggcgga	atgtgtacag	gccccggtct	ctgtgggtgt	tccgctaact	85500
5	ggggctecca	gtgctcacc	cacaactaaa	gcgagcccca	gcctccagag	ccccgaagg	85560
	agatgccgcc	cacaagcca	gccccatcc	aggaggcccc	agagctcagg	gcgccggggc	85620
	agattctgaa	cagccccgag	tcacggtggg	tacaactgga	acgaccaccg	tgagaaaaac	85680
	tgtgtccaaa	actgtctcct	ggccccgtct	ggaggcccg	ccagagaggg	gagcagccgc	85740
	cccgaacct	ggtcctgtc	agctcacacg	acccccagca	cccagagcac	aacggagtcc	85800
10	ccattgaatg	gtgaggacgg	ggaccagggc	tccagggggt	catggaagg	gctggacccc	85860
	atcctactgc	tatggtccca	gtgctcctgg	ccagaactga	ccctaccacc	gacaagagtc	85920
	cctcagggaa	acgggggtca	ctggcacctc	ccagcatcaa	ccccaggcag	cacaggcata	85980
	aacccacat	ccagagccga	ctccaggagc	agagacaccc	cagtaccctg	ggggacaccg	86040
	accctgatga	ctccccactg	gaatccaccc	cagagtccac	caggaccaaa	gacccccccc	86100
15	ctgtctctgt	ccctcactca	ggacctgtcg	cggggcgggc	catgagacca	gactcgggct	86160
	tagggaacac	cactgtggcc	ccaacctcga	ccaggccaca	ggcccttcct	tcctgccttg	86220
	cggcagcaca	gactttgggg	tctgtgcaga	gaggaatcac	agaggcccca	ggctgagggtg	86280
	gtgggggtgg	aagaccccca	ggaggtggcc	cacttccctt	cctcccagct	ggaacccacc	86340
	atgaccttct	taagataggg	gtgtcatccg	aggcaggtcc	tccatggagc	tccttcagg	86400
20	ctctcccgcg	gtcctcacta	ggcctcagtc	ccggctgcgg	gaatgcagcc	accacaggca	86460
	caccaggcag	cccagaccca	gccagcctgc	agtgcccaag	cccacattct	ggagcagagc	86520
	aggctgtgtc	tgggagagtc	tgggtcctcc	accgcccccc	cgcacacccc	acccaccctc	86580
	gtccaggccc	tatgcaggag	ggtcagagcc	ccccatgggg	tatggactta	gggtctcact	86640
	cacgtggctc	ccctcctggg	tgaaggggtc	tcatgccccag	atccccacag	cagagctggt	86700
25	caaaggtgga	ggcagtggcc	ccagggccac	cctgacctgg	accctcaggc	tcctctagcc	86760
	ctggctgccc	tgtgtccct	gggaggcctg	gactccacca	gaccacaggt	ccagggcacc	86820
	gcccataaggt	gctgcccaca	ctcagttcac	aggaagaaga	taagctccag	acccccaaag	86880
	ctgggacctg	ccttctctgcc	accgcttgta	gctccagacc	tccgtgcctc	ccccgaccac	86940
	ttacacacgg	gccagggagc	tgttccacaa	agatcaaccc	caaaccggga	ccgcctggca	87000
30	ctcggggccgc	tgccacttcc	ctctccattt	gttcccagca	cctctgtgct	ccctccctcc	87060
	tcctccttcc	aggggaacag	cctgtgcagc	ccctccctgc	acccacaccc	ctggggaggc	87120
	ccaacctgc	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttcc	tgcccatcca	gacaaccctg	87180
	gggtcccatc	cctgcagcct	acacctggt	ctccaccag	acccctgtct	ctccctcag	87240
	acacccctcc	caggccaacc	ctgcacatgt	aggccctccc	cttttctgct	gccagagcct	87300
35	cagttttctac	cctctgtgcc	tacccctctgc	ctcctcctgc	ccacaactcg	agctcttccct	87360
	ctcctggggc	ccctgagcca	tggcactgac	cgtgcactcc	cacccccaca	ctgcccatgc	87420
	cctcaccttc	ctcctggaca	ctctgacccc	gctccccctct	tggacccagc	cctggatattt	87480
	ccaggacaaa	ggctcaccca	agtcttcccc	atgcaggccc	ttgcctcac	tgcccgggta	87540
	cacggcagcc	tcctgtgcac	agaagcaggg	agctcagccc	ttccacaggc	agaaggcact	87600
40	gaaagaaatc	ggcctccagc	accctgatgc	acgtccgcct	gtgtctctca	ctgcccgcac	87660
	ctgcaggggag	gctcggcact	ccctgtaaag	acgagggatc	caggcagcaa	catcatggga	87720
	gaatgcaggg	ctcccagaca	gcccagccct	ctcgcaggcc	tctcctggga	agagacctgc	87780
	agccaccact	gaacagccac	ggagcccgt	ggatagtaac	tgagtcatgt	accgacctgg	87840
	agggcagggg	agcagtgaac	cggagcccag	accataggga	cagagaccag	ccgctgacat	87900
45	cccagagccc	tacttgcgcg	ccccagaaca	ccgctgggaa	acagaacaga	cccacattcc	87960
	cacctggaac	agggcagaca	ctgctgagcc	ccagcacca	gccctgagaa	acaccaggca	88020
	acggcatcag	agggggctcc	tgagaaaagaa	aggaggggag	gtctccttca	ccagcaagta	88080
	cttcccttga	ccaaaaacag	ggtccacgca	actccccag	gacaaaggag	gagccccctg	88140
	tacagcactg	ggctcagagt	cctctccac	acacctgag	tttcagacaa	aaacccctg	88200
50	gaaatcatag	tatcagcagg	agaactagcc	agagacagca	agaggggact	cagtgactcc	88260
	cgcggggaca	ggaggatttt	gtgggggctc	gtgtcactgt	gaggatattg	tagtagtacc	88320
	agctgtcata	cccacagtga	cacagcccca	ttcccaaagc	cctgctgtaa	acgcttccac	88380
	ttctggagct	ggcaggctgg	ggggagcgtc	tggaagtag	ggcctagggg	tggccatcaa	88440
	tgcccaaaac	gcaccagact	ccccccaga	catcaccca	ctggccagtg	agcagagtaa	88500
55	acagaaaatg	agaagcagct	gggaagcttg	cacaggcccc	aaggaaagag	ctttggcggg	88560
	tgtgcaagag	gggatgcggg	cagagcctga	gcagggcctt	ttgctgtttc	tgctttcctg	88620
	tgcagatagt	tccataaact	ggtgttcaag	atcgatggct	gggagtgagc	ccaggaggac	88680
	agtgtgggaa	gggcacaggg	aaggagaagc	agccgctatc	ctacactgtc	atctttcaag	88740
	agttttgcct	tgctccacaa	tgctgactca	tgggatgctt	aacagctgat	gtagacacag	88800
60	ctaaagagag	aatcagtga	atggatttgc	agcacagatc	tgaataaatt	ctccagaatg	88860
	tggagccaca	cagaagcaag	cacaaggaaa	gtgcctgatg	caagggcaaa	gtacagtgtg	88920
	taccttcagg	ctgggcacag	acactctgaa	aagccttggc	aggaactccc	tgcaacaaag	88980
	cagagccctg	caggcaatgc	cagctccaga	gccctccctg	agagcctcat	gggcaaaagat	89040
	gtgcacaaca	ggtgtttctc	atagccccaa	actgagaatg	aagcaaacag	ccatctgaag	89100
65	gaaaacaggc	aaataaacga	tggcaggttc	atgaaatgca	aaccagaca	gccagaagga	89160
	caacagttag	ggttacaggt	gactctgtgg	ttgagttcat	gacaatgctg	agtaattgga	89220

ES 2 906 462 T3

	gtaacaaagg	aaagtccaaa	aaatactttc	aatgtgattt	cttctaaata	aaattttacag	89280
	ccggcaaaat	gaactatctt	cttaagggat	aaactttcca	ctaggaaaac	tataaggaaa	89340
	atcaagaaaa	ggatgatcac	ataaacacag	tggtcgttac	ttctactggg	gaagggaagag	89400
	ggtatgaact	gagacacaca	gggttggcaa	gtctcctaac	aagaacagaa	caaatacatt	89460
5	acagtacctt	gaaaacagca	gttaaaattc	taaattgcaa	gaagaggaaa	atgcacacag	89520
	ctgtgttttag	aaaatttctc	gtccagcact	gttcataata	gcaaagacat	taaccaggt	89580
	tggataaata	aacgatgaca	caggcaattg	cacaatgata	cagacataca	ttcagtatat	89640
	gagacattga	tgatgtatcc	ccaaagaaat	gacttttaaag	agaaaaggcc	tgatatgtgg	89700
	tggcactcac	ctccctgggc	atccccggac	aggctgcagg	cacactgtgt	ggcagggcag	89760
10	gctggtacct	gctggcagct	cctggggcct	gatgtggagc	aggcacagag	ccgtatcccc	89820
	ccgaggacat	ataccccaaa	ggacggcaca	gttgggtacat	tccggagaca	agcaactcag	89880
	ccacactccc	aggccagagc	ccgagaggga	cgcccatgca	cagggaggca	gagcccagct	89940
	ctccacagc	cagcagcacc	cgtgcagggg	ccgccatctg	gcaggcacag	agcatgggct	90000
	gggaggaggg	gcagggcacac	caggcagggt	tggcaccaac	tgaaaattac	agaagtctca	90060
15	tacatctacc	tcagccttgc	ctgacctggg	cctcacctga	cctggacctc	acctggcctg	90120
	gacctcacct	ggcctagacc	tcacctctgg	gcttcacctg	agctcggcct	cacctgactt	90180
	ggaccttgcc	tgtcctgagc	tcacatgatc	tgggcctcac	ctgacctggg	tttcacctga	90240
	cctgggcttc	acctgacctg	ggcctcatct	gacctgggcc	tcactggcct	ggacctcacc	90300
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctcaggcctc	atctgcacct	gctccaggtc	ttgctggaac	90360
20	ctcagtagca	ctgaggctgc	aggggctcat	ccagggttgc	agaatgactc	tagaacctcc	90420
	cacatctcag	ctttctgggt	ggaggcacct	ggtggccag	ggaatataaa	aagcctgaat	90480
	gatgcctgcg	tgatttgggg	gcaatttata	aacccaaaag	gacatggcca	tgcagcgggt	90540
	agggacaata	cagacagata	tcagcctgaa	atggagcctc	agggcacagg	tgggcacgga	90600
	cactgtccac	ctaagccagg	ggcagacccg	agtgtccccg	cagtagacct	gagagcgctg	90660
25	ggcccacagc	ctccctcggg	tgccctgcta	cctcctcagg	tcagccctgg	acatcccggg	90720
	tttcccagg	cctggcgcta	ggtttgggtg	gaggtctgtg	tcactgtggt	attacgattt	90780
	ttggagtgg	tattataccc	acagtgtcac	agagtccatc	aaaaacccat	ccctgggaac	90840
	cttctgccac	agccctccct	gtggggcacc	gccgcgtgcc	atgttaggat	tttgactgag	90900
	gacacagcac	catgggtatg	gtggctaccg	cagcagtgca	gcccgtgacc	caaacacaca	90960
30	gggcagcagg	cacaacagac	aagcccacaa	gtgaccacc	tgagctcctg	cctgccagcc	91020
	ctggagacca	tgaacacagat	ggccaggatt	atcccatagg	tcagccagac	ctcagtccaa	91080
	caggtctgca	tcgctgtctg	cctccaatac	cagtcaggat	ggggacaggg	ctggcccaca	91140
	ttaccatttg	ctgcaccctg	gccaacagcc	ccagaagccc	ctccctcaag	gctgggcccac	91200
	atgtgtggac	cctgagagcc	ccccatgtct	gagtaggggc	accagggaag	tggggctggc	91260
35	cctgtgcact	gtccctgccc	ctgtggtccc	tggcctgcct	ggccctgaca	cctgggcctc	91320
	tcctgggtca	tttccaagac	agaagacatt	cccaggacag	ctggagctgg	gagtcctatc	91380
	tcctgcctgg	ccgtcctgag	tcctgctgct	ttccaaacct	cacccgggaa	gccaacagag	91440
	gaatcacctc	ccacaggcag	agacaaagac	cttcacagaa	tctctgtctc	tctccccagt	91500
	gggcaccctc	ttccagggca	gtcctcagtg	atatcacagt	gggaaccac	atctggatcg	91560
40	ggagtgcctc	caggaaccaa	gatggcccac	atggacagcc	ccacagccca	gcccttccca	91620
	gacccctaaa	aggcgtccca	ccccctgcat	ctgccccagg	gctcaaactc	caggaggact	91680
	gactcctgca	cacccctcctg	ccagacatca	cctcagcccc	tcctggaagg	gacaggagcg	91740
	cgcaagggtg	agtacagacc	tcctgcccctc	gatggcaggc	ggagaagatt	cagaaagggtc	91800
	tgagatcccc	aggacgcagc	accactgtca	atgggggccc	cagacgcctg	gaccaggggc	91860
45	tgcgtgggaa	aggcctctgg	gcacactcag	gggctttttg	tgaagggtcc	tcctactgtg	91920
	tgactacagt	aactaccaca	gtgatgaacc	cagcagcaaa	aactgaccgg	actcccaagg	91980
	tttatgcaca	cttctccgct	cagagctctc	caggatcaga	agagccgggc	ccaagggttt	92040
	ctgcccagac	cctcggcctc	tagggacatc	ttggccatga	cagcccatgg	gctggtgccc	92100
	cacacatcgt	ctgccttcaa	acaagggtct	cagagggtct	tgagggtgacc	tcactgatga	92160
50	ccacagggtc	cctggccccct	tccccaccag	ctgcaccaga	ccccgtcatg	acagatgccc	92220
	cgattccaac	agccaattcc	tggggccagg	aatcgtctga	gacaccagcc	tccttccaac	92280
	acctctgccc	aattgcctgg	attccccatc	cggttggaat	caagaggaca	gcacccccca	92340
	ggctcccaac	aggcagact	cccacaccct	cctctgagag	gccgctgtgt	tccgtagggc	92400
	caggctgcag	acagtccccc	tcacctgcca	ctagacaaat	gcctgctgta	gatgtcccca	92460
55	cctggaaaat	accactcatg	gagccccccag	ccccagggtac	agctgttagag	agagtctctg	92520
	aggccccctaa	gaagtagcca	tgcccagttc	tgccgggacc	ctcggccagg	ctgacaggag	92580
	tggacgctgg	agctgggccc	atactggggc	acataggagc	tcaccagtga	gggcaggaga	92640
	gcacatgccg	gggagcacc	agcctcctgc	tgaccagagg	cccgtcccag	agcccaggag	92700
	gctgcagagg	cctctccagg	gggacacagt	gcattgtctg	tccttgagca	gcccccaagc	92760
60	tccccagtc	tgggggcccc	tggcacagct	gtctggacc	tctctattcc	ctgggaagct	92820
	cctcctgaca	gccccgcctc	cagttccagg	tgtggttatt	gtcagggggg	gtcagactgt	92880
	ggtggataca	gctatgggta	ccacagtgg	gctgcccata	gcagcaacca	ggccaagtag	92940
	acaggccccct	gctgtgcagc	cccaggcctc	cagctcacct	gcttctcctg	gggctctcaa	93000
	ggctgctgtt	ttctgcactc	tcccctctgt	ggggagggtt	ccctcagtgg	gagatctgtt	93060
65	ctcaacatcc	cacggcctca	ttcctgcaag	gaaggccaat	ggatgggcaa	cctcacatgc	93120
	cgcggctaag	atagggtggg	cagcctggcg	gggacaggac	atcctgctgg	ggtatctgtc	93180

ES 2 906 462 T3

	actgtgccta	gtggggcact	ggctcccaaa	caacgcagtc	cttgccaaaa	tccccacggc	93240
	ctcccccgct	aggggctggc	ctgatctcct	gcagtcctag	gaggctgctg	acctccagaa	93300
	tggctccgtc	cccagttcca	gggcgagagc	agatcccagg	ccggctgcag	actgggaggc	93360
	cacccccctc	ttcccagggt	tcactgcagg	tgaccagggc	aggaaatggc	ctgaacacag	93420
5	ggataaccgg	gccatccccc	aacagagtcc	acccccctct	gctctgtacc	ccgcaccccc	93480
	caggccagcc	catgacatcc	gacaacccca	caccagagtc	actgcccgtg	gctgccttag	93540
	ggaggacccc	tcagccccc	ccctgtctag	aggactgggg	aggacaggac	acgccccttc	93600
	cttatggttc	ccccacctgg	ctctggctgg	gacccttggg	gtgtggacag	aaaggacgct	93660
	tgcttgattg	gccccagga	gcccagaact	tctctccagg	gaccccagcc	cgagcacccc	93720
10	cttaccagag	accagccct	gcccctcctc	ccctctgctc	tcctctcatc	accccatggg	93780
	aatccagaat	ccccaggaag	ccatcaggaa	gggctgaggg	aggaagtggg	gccactgcac	93840
	caccaggcag	gaggctctgt	ctttgtgaac	ccagggaggt	gccagcctcc	tagaggggat	93900
	ggtccaccc	gccttaggct	ccacagtgg	caggctgcag	ggaaggacca	gggacggtgt	93960
	gggggacggc	tcaggggccc	gcgggtgctc	catcttggat	gagcctatct	ctctcacc	94020
15	cggactcgcc	cacctctctc	tcacctggc	cacacgtcgt	ccacaccatc	ctaagtccca	94080
	cctacaccag	agccggcaca	gccagtgcag	acagaggctg	gggtgcaggg	gggcccactg	94140
	ggcagcttcg	gggagggagg	aatggaggaa	ggggagttca	gtgaagaggc	ccccctccc	94200
	tgggtccagg	atcctcctct	gggacccccg	gatcccatcc	cctccaggct	ctgggaggag	94260
	aagcaggatg	ggagaatctg	tgcgggaccc	tctcacagtg	gaatacctcc	acagcggctc	94320
20	aggccagata	caaaagcccc	tcagttagcc	ctccactgca	gtgctgggcc	tgggggcagc	94380
	cgctcccaca	caggatgaac	ccagcacccc	gaggatgtcc	tgccaggggg	agctcagagc	94440
	catgaaggag	caggatatgg	gacccccgat	acaggcacag	acctcagctc	cattcaggac	94500
	tgccacgtcc	tgccctggga	ggaacccctt	tctctagtcc	ctgcaggcca	ggaggcagct	94560
	gactcctgac	ttggacgcct	attccagaca	ccagacagag	gggcaggccc	cccagaacca	94620
25	gggatgagga	cgccccgtca	aggccagaaa	agaccaagtt	gcgctgagcc	cagcaaggga	94680
	aggtcccaaa	acaaaccagg	aagtttctga	aggtgtctgt	gtcacagtgg	agtatagcag	94740
	ctcgtcccac	agtgacactc	gccaggccag	aaaccccatc	ccaagtccag	ggaatgcaga	94800
	gagagcaggg	aggacatggt	taggatctga	ggcgcacct	gacacccagg	ccagcagacg	94860
	tctcctgtcc	acggcacccct	gccatgtcct	gcatttcttg	aagaacaagg	gcaggctgaa	94920
30	gggggtccaag	gaccaggaga	tgggtccgct	ctacccagag	aaggagccag	gcaggacaca	94980
	agccccctcc	ccattgaggc	tgacctgccc	agagggtcct	gggcccaccc	aacacaccgg	95040
	ggcggaatgt	gtgcaggcct	cggctctctgt	gggtgttccg	ctagctgggg	ctcacagtgc	95100
	tcaccccaca	ccaaacatga	gccacagccc	ccggagcccc	tgaaggagac	cccgccaca	95160
	agccccagccc	ccacccagga	ggccccagag	cacagggcgc	cccgtcggat	tctgaacagc	95220
35	cccgagtcac	agtgggtata	actggaacta	ccactgtgag	aaaagcttcg	tccaaaacgg	95280
	tctcctggcc	acagtcggag	gccccgccag	agaggggagc	agccacccca	aacctatgtt	95340
	ctgccggctc	ccatgacccc	gtgcacctgg	agccccacgg	tgtccccact	ggatgggagg	95400
	acaagggccg	ggggctccgg	cgggtcgggg	caggggcttg	atggcttcct	tctgccgtgg	95460
	ccccattgcc	cctggctgga	gttgaccctt	ctgacaagtg	tcctcagaga	gtcagggatc	95520
40	agtgccacct	acccacatca	ccccagcga	cccgaggcac	aaacccaca	tccaggcca	95580
	actccaggaa	cagagacacc	ccaataccct	gggggacccc	gacctgatg	actcccgtcc	95640
	catctctgtc	cctcacttgg	ggcctgtctc	ggggcgagca	cttgggagca	aactcaggct	95700
	taggggacac	cactgtgggc	ctgacctcga	gcaggccaca	gaccttccc	tcctgccctg	95760
	gtgcagcaca	gactttgggg	tctgggcagg	gaggaacttc	tggcaggcca	ccaagcacag	95820
45	agcccccagg	ctgaggtggc	cccaggggga	accccagcag	gtggcccact	accttccctc	95880
	ccagctggac	ccatgtcctt	cccaagata	gggggtccat	ccaaggcagg	tcctccatga	95940
	agcccccttc	aggctcctct	ccagacccca	ctgggcctca	gtccccactc	taggaatgca	96000
	gccaccacgg	gcacaccagg	cagcccaggc	ccagccaccc	tgcaagtccc	aagcccacac	96060
	cctggaggag	agcagggtgc	gtctgggagg	ggctgggctc	cccaccccca	ccccacctg	96120
50	cacaccccac	ccacccctgc	ccgggcccc	tgaggagggg	tcagagcccc	catgggatat	96180
	ggacttaggg	tctcactcac	gcacctcccc	tcctgggaga	aggggtctca	tgcccagatc	96240
	cccccagcag	cgctgggtcac	aggtagaggc	agtggcccca	gggccaccct	gacctggccc	96300
	ctcaggtccc	ctagccctg	getgcctg	ggccctggg	aggcctgggc	tcaccagac	96360
	cacaggctca	gggcaccggc	cacactgggg	ccgcccacac	acagctcaca	ggaagaagat	96420
55	aagctccaga	cccccaggcc	cgggacctgc	cttgctgcta	cgacttccctg	ccccagacct	96480
	cgttgccctc	ccccgtccac	ttacacacag	gccaggaagc	tgttcccaca	cagaccaacc	96540
	ccagacgggg	accacctggc	actcaggcca	ctgccatttc	cttctccatt	cacttccaat	96600
	gcctctgtgc	tctctccctc	ctccttccct	cgggggagca	ccctgtgcag	ctcctccctg	96660
	cagtcacac	ctgggggaga	ccgaccctg	cagcccacac	cctggggaga	cctgaccctc	96720
60	ctccagccct	ttctcccccg	ctgctcttgc	cacccaccaa	gacagccctg	gggtcctgtc	96780
	cctacagccc	ccacccagtt	ctctacctag	acccgtcttc	ctccctctaa	acacctctcc	96840
	caggccaacc	ctacacctgc	aggccctccc	ctccactgcc	aaagaccctc	agtttctcct	96900
	gcctgtgccc	acccccgtgc	tcctcctgcc	cacagctcga	gctcttccctc	tcctagggcc	96960
	cctgagggat	ggcattgacc	gtgccctcgc	acccacacac	tgcccatgcc	ctcacattcc	97020
65	tcctggccac	tccagcccca	ctccctctc	aggcctggct	ctggtatttc	tgggacaaa	97080
	ccttacccaa	gtctttccca	tgaggccctg	ggcccttacc	ctcactgccc	ggttacaggg	97140

ES 2 906 462 T3

	cagcctcctg	tgcacagaag	cagggagctc	agcccttcca	caggcagaag	gcactgaaag	97200
	aaatcggcct	ccagcgcctt	gacacacgtc	tgccctgtgtc	tctcactgcc	cgcacctgca	97260
	gggaggctcg	gcactccctc	taaagacgag	ggatccaggc	agcagcatca	caggagaatg	97320
	cagggctacc	agacatccca	gtcctctcac	aggcctctcc	tgggaagaga	cctgaagacg	97380
5	cccagtcaac	ggagtctaac	accaaaccctc	cctggaggcc	gatgggtagt	aacggagtca	97440
	ttgccagacc	tggaggcagc	ggagcagtga	gcccagagcc	acaccatagg	gccagaggac	97500
	agccactgac	atcccaagcc	actcactggt	ggtcccacaa	caccccatgg	aaagaggaca	97560
	gaccacacgt	cccacctgga	ccagggcaga	gactgctgag	accacgaccc	agaaccaacc	97620
	aagaaacacc	aggcaacagc	atcagagggg	gctctggcag	aacagaggag	gggaggtctc	97680
10	cttcaccagc	aggcgcttcc	cttgaccgaa	gacaggatcc	atgcaactcc	cccaggacaa	97740
	aggaggagcc	ccttggttcag	cactgggctc	agagtccctc	ccaagacacc	cagagtttca	97800
	gacaaaaacc	ccctggaatg	cacagtctca	gcaggagagc	cagccagagc	cagcaagatg	97860
	gggctcagtg	acaccgcag	ggacaggagc	atcttggtgg	ggctcgtgtc	actgtgagga	97920
	tattgtacta	atgggtgtatg	ctatacccac	agtgacacag	ccccattccc	aaagccctac	97980
15	tgcaaacgca	ttccacttct	ggggctgagg	ggctggggga	gcgctctggga	aatagggctc	98040
	aggggtgtcc	atcaatgccc	aaaacgcacc	agactcccct	ccatacatca	caccaccag	98100
	ccagcgagca	gagtaaaccag	aaaatgagaa	gcaagctggg	gaagcttgca	caggccccaa	98160
	ggaaagagct	ttggcggttg	tgtaagaggg	gatgcgggca	gagcctgagc	agggcctttt	98220
	gctgtttctg	ctttcctgtg	cagagagttc	cataaactgg	tgttcagat	caatggctgg	98280
20	gagtgagccc	aggagggacg	cgtgggaagc	gcacagggaa	ggaggagcag	ccgctatcct	98340
	acactgtcat	ctttcgaaag	tttgccctgt	gcccacactg	ctgcatcatg	ggatgcttaa	98400
	cagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtgagat	ggattttgcag	cacagatctg	98460
	aataaattct	ccagaatgtg	gagcagcaca	gaagcaagca	cacagaaaat	gcctgatgca	98520
	aggacaaaat	tcagtgggca	ccttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	tctgaaaagc	98580
25	cctggcagga	actccctgtg	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	ccagagccct	98640
	ccctgagagc	ctcatgggca	aagatgtgca	caacagggtg	ttctcatagc	cccaaactga	98700
	gagcaaaagc	aacgtccatc	tgaaggagaa	caggcaata	aacgatggca	ggttcatgaa	98760
	atgcaaaacc	agacagccac	aagcacaaaa	gtacagggtt	ataagcgact	ctgggttgagt	98820
	tcatgacaat	gctgagtaat	tggagtaaca	aagtaaaactc	caaaaaatac	tttcaatgtg	98880
30	atttctttcta	aataaaattt	acaccctgca	aatgaactg	tcttcttaag	ggatacattt	98940
	cccagttaga	aaaccataaa	gaaaaccaag	aaaaggatga	tcacataaac	acagtgggtg	99000
	ttacttctgc	tggggaagga	agagggtatg	aactgagata	cacagggtgg	gcaagtctcc	99060
	taacaagaac	agaacgaata	cattacagta	ccttgaaaac	agcagttaaa	cttctaatt	99120
	gcaagaagag	gaaaatgcac	acagtgtgtg	ttagaaaatt	ctcagtccag	cactgttcat	99180
35	aatagcaaag	acattaaccc	aggctcgata	aataagcgat	gacacaggca	attgcacaat	99240
	gatacagaca	tatatattag	atatgagaca	tcgatgatgt	atccccaaat	aaacgacttt	99300
	aaagagataa	agggctgatg	tgtggtggca	ttcacctccc	tgggatcccc	ggacaggttg	99360
	caggctcact	gtgcagcagg	gcaggcgggt	acctgctggc	agttcctggg	gcctgatgtg	99420
	gagcaagcgc	agggccatat	atcccgagg	acggcacagt	cagtgaattc	cagagagaag	99480
40	caactcagcc	acactcccac	ggcagggacc	cttagggagc	cccacgcaca	gggaggcaga	99540
	gcccagcacc	tcgcagacca	gcaccacctg	cgcacgggcc	accaccttgc	aggcacagag	99600
	tgggtgctga	gaggaggggc	agggacacca	ggcagggtga	gcaccagag	aaaactgcag	99660
	acgcctcaca	catccacctc	agcctcccct	gacctggacc	tcactggcct	gggcctcact	99720
	taacctgggc	ttcacctgac	cttgacctca	cctgacttgg	acctcgctcg	tcccaagctt	99780
45	tacctgacct	gggcctcaac	tcacctgaac	gtctcctgac	ctgggtttta	cctgtcctgg	99840
	aactcagcct	gccttggtct	cccctgacct	ggacctcatc	tggcctgggc	ttcactgggc	99900
	ctgggcctca	ctcgacctgg	acctcatctg	gcctggacct	cacctggcct	ggacttcacc	99960
	tggcctgggc	ttcacctgac	ctggacctca	cctggcctcg	ggcctcacct	gcacctgctc	100020
	caggtcttgc	tggagcctga	gtagcactga	gggtgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	100080
50	tgactctaga	agtctcccac	atctgacctt	tctgggtgga	ggcagctggt	ggccctggga	100140
	atataaaaaat	ctccagaatg	atgactctgt	gatttgtggg	caacttatga	acccgaaaag	100200
	acatggccat	ggggtgggta	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	100260
	gacacagggtg	ggcagggaca	ctatccacat	aagcgaggga	tagaccgag	tgtcccaca	100320
	gcagacctga	gagcgctggg	cccacagcct	cccctcagag	ccctgctgcc	tcctccggtc	100380
55	agccctggac	atcccagggt	tccccaggcc	tggcggtagg	tttagaatga	ggtctgtgtc	100440
	actgtgggtat	tacgatattt	tgactgggtt	ttataaccac	agtgtcacag	agtccatcaa	100500
	aaacccatgc	ctggaagctt	cccgccacag	ccctcccat	ggggccctgc	tgccctctca	100560
	ggtcagcccc	ggatactccg	ggtttcccca	ggctggggcg	taggtttggg	gtgaggtctg	100620
	tgtctactgtg	gtattactat	ggttcgggga	gttattataa	ccacagtgtc	acagagtcca	100680
60	tcaaaaaacc	atccctggga	gcctcccgcc	acagccctcc	ctgcagggga	ccggtacgtg	100740
	ccatgttagg	atcttgatcg	aggagacagc	accatgggta	tgggtggctac	cacagcagtg	100800
	cagcctgtga	cccaaaccgc	cagggcagca	ggcacgatgg	acaggcccgt	gactgaccac	100860
	gctgggctcc	agcctgccag	ccctggagat	catgaaacag	atggccaaag	tcaccctaca	100920
	ggtcatccag	atctggctcc	gaggggtctg	catcgctgct	gccctcccaa	cgccagtcca	100980
65	aatgggacag	ggacggcctc	acagcaccat	ctgctgccat	caggccagcg	atcccagaag	101040
	cccctccctc	aaggctgggc	acatgtgtgg	acactgagag	ccctcatatc	tgagtggggg	101100

ES 2 906 462 T3

	caccaggagg	gaggggctgg	ccctgtgcac	tgtccctgcc	cctgtgggcc	ctggcctgcc	101160
	tggccctgac	acctgagcct	ctcctgggtc	atttccaaga	cagaagacat	tcctgggggac	101220
	agccggagct	gggctgcgct	catcctgccc	ggcctgcctg	agtccctgtc	atttccagac	101280
	ctcaccgggg	aagccaacag	aggactcgcc	tcccacattc	agagacaaaag	aaccttccag	101340
5	aaatccctgc	ctctctcccc	agtggacacc	ctcttccagg	acagtccctca	gtggcatcac	101400
	agcggcctga	gatccccagg	acgcagcacc	gctgtcaata	ggggcccca	atgcctggac	101460
	cagggcctgc	gtgggaaaag	cctctggcca	cactcgggct	ttttgtgaag	ggccctcctg	101520
	ctgtgtgact	acagtaacta	ccatagtgat	gaacccagtg	gcaaaaaactg	gctggaaacc	101580
	caggggctgt	gtgcacgcct	cagcttggag	ctctccagga	gcacaagagc	cgggccaag	101640
10	gatttgtgcc	cagaccctca	gcctctaggg	acacctgggt	catctcagcc	tgggctgggtg	101700
	ccctgcacac	catcttcttc	caaatagggg	cttcagaggg	ctctgagggtg	acctcactca	101760
	tgaccacagg	tgacctggcc	cttccctgcc	agctatacca	gacctgtct	tgacagatgc	101820
	cccgaattcca	acagccaatt	cctgggaccc	tgaatatagctg	tagacaccag	cctcattcca	101880
	gtacctcctg	ccaattgcct	ggattcccat	cttggctgga	atcaagaagg	cagcatccgc	101940
15	caggctccca	acaggcagga	ctcccgca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	102000
	gggcccaggcc	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	102060
	cccacctgga	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagacagtc	102120
	ctcgaggccc	ctaagaagga	gccatgccc	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	102180
	ggagtggacg	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcga	102240
20	gagagcacat	gcggggagc	acccagcctc	ctgtgacca	gaggcccgctc	ccagagccca	102300
	ggaggctgca	gaggcctctc	caggagaca	ctgtgcatgt	ctggtacct	agcagcccc	102360
	cacgtcccca	gtcctggggg	cccctggctc	agctgtcttg	gacctccctg	ctccctggga	102420
	agctcctcct	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	cgatgtcaga	102480
	ctgtggtgga	tatagtggct	acgattacca	cagtgggtgc	gcccatagca	gcaaccaggc	102540
25	caagtagaca	ggccctgtct	gcgagcccc	aggcatccac	ttcacctgct	tctcctgggg	102600
	ctctcaaggc	tgtgtctgt	cctctggccc	tctgtgggga	gggttcctc	agtgggaggt	102660
	ctgtgtccca	gggcagggat	gattgagata	gaaatcaaag	gctggcaggg	aaaggcagct	102720
	tccgcctctg	agaggtgcag	gcagaccac	ggagccacgg	agtcacagag	ccacggagcc	102780
	cccattgtgg	gcatttgaga	gtgtgtgcc	cccggcaggc	ccagccctga	tggggaagcc	102840
30	tgtcccatcc	cacagcccgg	gtcccacggg	cagcgggcac	agaagctgcc	aggttgtcct	102900
	ctatgatcct	catccctcca	gcagcatccc	ctccacagtg	gggaaactga	ggcttggagc	102960
	accacccggc	cccctggaaa	tgaggctgtg	agcccagaca	gtgggcccag	agcactgtga	103020
	gtaccccggc	agtacctggc	tgcaaggatc	gccaaccct	gagtgaccag	103080	
	cctacaggag	gatccggccc	caccagggc	actcgattaa	tgtcaacc	cctgccctgg	103140
35	agacctcttc	cagtaccacc	agcagctcag	cttctcaggg	cctcatccct	gcaagggaag	103200
	tcaagggtctg	ggcctgccag	aaacacagca	ccctccctag	ccctggctaa	gacagggttg	103260
	gcagacggct	gtggacggga	catattgtctg	gggcatttct	cactgtcact	tctgggtggt	103320
	agctctgaca	aaaacgcaga	ccctgccaaa	atccccactg	cctcccgcta	ggggctggcc	103380
	tggaatcctg	ctgtcttagg	aggctgtga	cctccaggat	ggctccgtcc	ccagttccag	103440
40	ggcgagagca	gatcccagc	aggctgtagg	ctgggagcc	acccctgccc	ttgccggggt	103500
	tgaatgcagg	tgcccaaggc	aggaaatggc	atgagcacag	ggatgaccgg	gacatgcccc	103560
	accagagtgc	gccccttctc	gctctgcacc	ctgcacccc	caggccagcc	cacgacgtcc	103620
	aacaactggg	cctgggtggc	agccccaccc	agacaggaca	gacccagcac	cctgaggagg	103680
	tcctgccagg	gggagctaag	agccatgaag	gagcaagata	tggggccccc	gatacaggca	103740
45	cagatgtcag	ctccatccag	gaccacccc	cccacaccc	gagaggaacg	tctgtctcca	103800
	gcctctgcag	gtcgggagc	agctgacccc	tgacttggac	ccctattcca	gacacagac	103860
	agaggcgacg	gccccccaga	accagggttg	agggacgccc	cgtcaaagcc	agacaaaacc	103920
	aaggggtgtt	gagcccagca	agggaaggcc	cccaaacaga	ccaggaggtt	tctgaagggtg	103980
	tctgtgtcac	agtggggtat	agcagcagct	ggtaccacag	tgacactcac	ccagccagaa	104040
50	acccatttcc	aagtgcagcg	aagcagagag	agcagggaag	acacgtttag	gatctgagac	104100
	tgcacctgac	accagggcca	gcagacgtct	cccctccagg	gcacccacc	ctgtcctgca	104160
	tttctgcaag	atcaggggcg	gcctgagggg	gggtctaggg	tgaggagatg	ggtccctctg	104220
	acaccaagga	ggagtttagc	aggtcccag	cactctcccc	attgaggctg	acctgcccag	104280
	agagtccctg	gcccacccca	cacaccgggg	cggaatgtgt	gcaggcctcg	gtctctgttg	104340
55	gtgttccgct	agctggggct	cacagtgtc	acccacacc	taaaatgagc	cacagcctcc	104400
	ggagcccccg	caggagaccc	cgccacaag	cccagcccc	accaggagg	cccagagct	104460
	cagggcgccc	cgtcggattc	cgaacagccc	cgagtccacag	cgggtataac	cggaaaccac	104520
	actgtcagaa	tagctacgtc	aaaaactgtc	cagtggccac	tgccggaggc	cccgccagag	104580
	agggcagcag	ccactctgat	ccatgtcct	gcgggtctcc	atgaccccca	gcacgcggag	104640
60	cccacagtg	tcccactgg	atgggaggac	aagagctggg	gattccggcg	ggtcggggca	104700
	ggggcttgat	cgcatecttc	tgccgtggct	ccagtgtccc	tggctggagt	tgaccttct	104760
	gacaagtgtc	ctcagagaga	caggcatcac	cggcgccctc	caacatcaac	cccaggcagc	104820
	acaggcacaa	acccacatc	cagagccaac	tccaggagca	gagacacccc	aataccctgg	104880
	gggaccccga	ccctgatgac	ttcccactgg	aattcgccgt	agagtccacc	aggaccaaaag	104940
65	accctgcctc	tgccctctgtc	cctcactcag	gacctgtgc	cgggcgaggc	cttgggagca	105000
	gacttgggct	taggggacac	cagtgtgacc	ccgacctga	ccaggacgca	gacctttcct	105060

ES 2 906 462 T3

	tccttttctg	gggcagcaca	gacttttggg	tctgggccag	gaggaacttc	tggcaggtcg	105120
	ccaagcacag	agggccacag	ctgaggtggc	cctggaaaga	cctccaggag	gtggccactc	105180
	cccttcctcc	cagctggacc	ccatgtcctc	cccaagataa	gggtgccatc	caaggcaggt	105240
	gctccttgga	gccccattca	gactcctccc	tggaccccac	tgggcctcag	tcccagctct	105300
5	ggggatgaag	ccaccacaag	cacaccaggc	agcccaggcc	cagccaccct	gcagtgccca	105360
	agcacacact	ctggagcaga	gcagggtgcc	tctgggaggg	gctgagctcc	ccaccccacc	105420
	cccacctgca	caccccaccc	accctgtccc	agcggctctg	caggagggtc	agagcccacc	105480
	atggggtatg	gacttagggg	ctcactcacg	tggctcccat	catgagtga	ggggcctcaa	105540
	gcccaggttc	ccacagcagc	gcctgtcgca	agtggaggca	gaggcccgag	ggccaccctg	105600
10	acctggtccc	tgaggtttct	gcagcccagg	ctgccctgct	gtccctggga	ggcctgggct	105660
	ccaccagacc	acaggtccag	ggcaccgggt	gcaggagcca	cccacacaca	gctcacagga	105720
	agaagataag	ctccagaccc	ccaggggccag	aacctgcctt	cctgctactg	cttcctgccc	105780
	cagacctggg	cgccctcccc	cgtccactta	cacacaggcc	aggaagctgt	tcccacacag	105840
	aacaacccca	acccaggacc	gcctggcact	caggtggctg	ccatttcctt	ctccatttgc	105900
15	tcccagcgcc	tctgtcctcc	ctgggttctc	cttcggggga	acagcctgtg	cagccagtcc	105960
	ctgcagccca	caccttgagg	agacccaacc	ctgcctgggg	cccttccaac	cctgctgctc	106020
	ttactgccc	cccagaaaac	tctgggggtc	tgtccctgca	gtccctaccc	tggtctccac	106080
	ccagacccct	gtgtatcact	ccagacaccc	ctcccaggca	aacctgtcac	ctgcaggccc	106140
	tgtctcttct	tgtcgtctga	gcctcagttt	ctccccctg	tgcccacacc	ctacctcctc	106200
20	ctgcccacaa	ctctaaactc	tcttctcctg	gaccccctga	gccatggcat	tgacctctgc	106260
	ctcccaccac	ccacagccca	tgccttcacc	ttcctcctgg	ccactccgac	cccgcccctc	106320
	ctcaggccaa	gccctgggtat	ttccaggaca	aaggctcacc	caagtctttc	ccaggcaggc	106380
	ctgggctctt	gccctcactt	cccggttaca	cgggagcctc	ctgtgcacag	aagcaggagg	106440
	ctcagccctt	ccacaggcag	aaggcactga	aagaaatcgg	cctccagcac	cttgacacac	106500
25	gtccgcccgt	gtctctcact	gcccgcacct	gcaggggagg	tccgcactcc	ctctaaagac	106560
	aagggatcca	ggcagcagca	tcacgggaga	atgcagggct	cccagacatc	ccagtcctct	106620
	cacaggcctc	tccgtgggaag	agacctgcag	ccaccacca	acagccacag	aggctgctgg	106680
	atagtaactg	agtcaatgac	cgacctggag	ggcagggggg	cagtgagccg	gagcccatac	106740
	catagggaca	gagaccagcc	gctgacatcc	cgagctcctc	aatgggtggc	ccataacaca	106800
30	cctaggaaac	ataacacacc	cacagcccca	cctggaacag	ggcagagact	gctgagcccc	106860
	cagcaccagc	cccaagaaac	accaggcaac	agtatcagag	ggggctcccg	agaaagagag	106920
	gaggggagat	ctccttcacc	atcaaagtgt	tcccttgacc	aaaaacaggg	tccacgcaac	106980
	tcccacagga	aaagagcttt	gcccctata	cagcactggg	ctcagagtcc	tctctgagac	107040
	accctgagtt	tcagacaaca	accgcgtgga	atgcacagtc	tcagcaggag	aacagacaaa	107100
35	agccagcaaa	agggacctcg	gtgacaccag	tagggacagg	aggattttgt	gggggctcgt	107160
	gtcactgtga	ggatattgta	gtggtggtag	ctgctactcc	cacagtga	cagaccattt	107220
	cccaaagccc	tactgcaaac	acacccactc	ctggggctga	ggggctgggg	gagcgtctgg	107280
	gaagttaggt	ccaggggtgt	ctatcaatgt	ccaaaatgca	ccagactccc	cgccaaacac	107340
	caccccacca	gccagcgagc	agggtaaaca	gaaaatgaga	ggctctggga	agcttgca	107400
40	ggccccaagg	aaagagcttt	ggcggtgtg	caagagggga	tgcaggcaga	gcctgagcag	107460
	ggccttttgc	tgtttctgct	ttcctgtgca	gagagttcca	taaaactggt	ttcaagatca	107520
	gtggctggga	atgagcccag	gagggcagtc	tgtgggaaga	gcacagggaa	ggaggagcag	107580
	ccgctatcct	acactgtcat	ctttcaaaa	tttgcttgt	gaccacacta	ttgcatcatg	107640
	ggatgcttaa	gagctgatgt	agacacagct	aaagagagaa	tcagtga	gaatttgcag	107700
45	catagatctg	aataaactct	ccagaatgtg	gagcagtaca	gaagcaaa	cacagaaagt	107760
	gcctgatgca	aggcaaaagt	tcagtgggca	cttcaggca	ttgctgctgg	gcacagacac	107820
	tctgaaaagc	cttggcagga	tctccctgcy	acaaagcaga	accctcaggc	aatgccagcc	107880
	ccagagccct	ccctgagagc	gtcatgggga	aagatgtgca	gaacagctga	ttatcataga	107940
	ctcaaactga	gaacagagca	aacgtccatc	tgaagaacag	tcaaataagc	aatggtaggt	108000
50	tcatgcaatg	caaaccacga	cagccagggg	acaacagtag	agggctacag	gcggctttgc	108060
	ggttgagttc	atgacaatgc	tgagtaattg	gagtaacaga	ggaaagccca	aaaaataact	108120
	ttaatgtgat	ttcttctaaa	taaaatttac	accaggcaaa	atgaactgtc	ttcttaaggg	108180
	ataaactttc	ccttgaaaaa	actacaagga	aaattaagaa	aacgatgatc	acataaacac	108240
	agttgtgggt	acttctactg	gggaagggaag	agggtatgag	ctgagacaca	cagagtcggc	108300
55	aagtctccaa	gcaagcacag	aacgaataca	ttacagtacc	ttgaatacag	cagttaaact	108360
	tctaaatcgc	aagaacagga	aaatgcacac	agctgtgttt	agaaaattct	cagtccagca	108420
	ctattcataa	tagcaaagac	attaaccacg	ggttgataaa	taaatgatga	cacaggcaat	108480
	tgcacaatga	tacagacata	catttagtac	atgagacatc	gatgatgtat	ccccaaagaa	108540
	atgactttta	agagaaaagg	cctgatgtgt	ggtggcactc	acctccctgg	gatccccgga	108600
60	cagggttgca	gcacaaactg	tggcagggca	ggctgggtaca	tgctgggcagc	tcctggggcc	108660
	tgatgtggag	caagcgcagg	gctgtatacc	cccaaggatg	gcacagtcag	tgaattccag	108720
	agagaagcag	ctcagccaca	ctgcccaggc	agagcccgag	agggacgccc	acgtacaggg	108780
	aggcagagcc	cagctcctcc	acagccacca	ccacctgtgc	acgggcccacc	accttgcaag	108840
	cacagagtgg	gtgctgagag	gaggggcagg	gacaccaggc	aggggtgagca	cccagagaaa	108900
65	actgcagaag	cctcacacat	ccacctcagc	ctcccctgac	ctggacctca	cctggtctgg	108960
	acctcacctg	gcctgggcct	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	109020

ES 2 906 462 T3

	ctggacctca	cctggcctcc	ggcctcacct	gcacctgctc	caggtcttgc	tggaacctga	109080
	gtagcactga	ggctgcagaa	gctcatccag	ggttggggaa	tgactctgga	actctcccac	109140
	atctgacctt	tctgggtgga	ggcatctggt	ggccctggga	atataaaaaag	ccccagaatg	109200
	gtgcctgctg	gatttggggg	caatttatga	acccgaaaag	acatggccat	ggggtgggta	109260
5	gggacatagg	gacagatgcc	agcctgaggt	ggagcctcag	gacacagttg	gacgcggaca	109320
	ctatccacat	aagcgagga	cagaccgag	tgttcctgca	gtagacctga	gagcgctggg	109380
	cccacagcct	cccctcggtg	ccctgctgcc	tcctcaggtc	agccctggac	atccccgggtt	109440
	tccccaggcc	agatggtagg	tttgaagtga	ggtctgtgtc	actgtggtat	tatgattacg	109500
	tttggggggag	ttatcgttat	acccacagca	tcacacggtc	catcagaaac	ccatgccaca	109560
10	gccctccccg	caggggaccg	cgcgtgcca	tgttacgatt	ttgatcgagg	acacagcgcc	109620
	atgggtatgg	tggctaccac	agcagtgcag	cccatgacct	aaacacacag	ggcagcaggc	109680
	acaatggaca	ggcctgtgag	tgaccatgct	gggctccagc	ccgccagccc	cggagaccat	109740
	gaaacagatg	gccaaggtca	ccccacagtt	cagccagaca	tggtctccgtg	gggtctgcat	109800
	cgctgctgcc	ctctaaccac	agcccagatg	gggacaaggc	caacccccaca	ttaccatctc	109860
15	ctgctgtcca	cccagtggtc	ccagaagccc	ctccctcatg	gctgagccac	atgtgtgaac	109920
	cctgagagca	ccccatgtca	gagtaggggc	agcagaaggg	cggggctggc	cctgtgcaact	109980
	gtccctgcac	ccatggtccc	tgcctgcct	ggccctgaca	cctgagcctc	ttctgagtca	110040
	tttctaagat	agaagacatt	cccggggaca	gccggagctg	ggcgctcgctc	atccccgccg	110100
	gccgtctga	gtcctgcttg	tttccagacc	tcaccaggga	agccaacaga	ggactcacct	110160
20	cacacagatca	gagacaaga	accttccaga	aatccctgtc	tcactcccca	gtgggcacct	110220
	tcttccagga	cattcctcgg	tgcatacaca	gcaggcaccc	acatctggat	caggacggcc	110280
	cccagaacac	aagatggccc	atggggacag	ccccacaacc	caggccttcc	cagaccctta	110340
	aaaggcgtcc	caccccctgc	acctgccccca	gggctaaaaa	tccaggaggc	ttgactcccc	110400
	cataccctcc	agccagacat	cacctcagcc	ccctcctgga	ggggacagga	gcccgggagg	110460
25	gtgagtcaga	cccacctgcc	ctcgatggca	ggcggggaag	attcagaaaag	gcctgagatc	110520
	cccaggacgc	agcaccactg	tcaatggggg	cccagacgc	ctggaccagg	gcctgcgtgg	110580
	gaaaggccgc	tgggcacact	caggggcttt	ttgtgaaggc	ccctcctact	gtgtgactac	110640
	ggtgactacc	acagtgatga	aactagcagc	aaaaactggc	cggacaccca	gggacctatgc	110700
	acactttctca	gcttgagct	ctccaggacc	agaagagtca	ggtctgaggg	tttgtagcca	110760
30	gaccctcggc	ctctagggac	accctggcca	tcacagcgga	tgggctggtg	ccccacatgc	110820
	catctgctcc	aaacaggggc	ttcagagggc	tctgaggtga	cttcaactcat	gaccacaggt	110880
	gccctggccc	cttccccgcc	agctacaccg	aacctgtctc	caacagctgc	cccagttcca	110940
	acagccaatt	ctctggggcc	agaattgctg	tagaacaccg	cctcgttcca	gcacctcctg	111000
	ccaattgcct	ggattcacat	cctggctgga	atcaagaggg	cagcatccgc	caggctccca	111060
35	acaggcagga	ctcccgca	ccctcctctg	agaggccgct	gtgttccgca	gggccaggcc	111120
	ctggacagtt	cccctcacct	gccactagag	aaacacctgc	cattgtcgtc	cccacctgga	111180
	aaagaccact	cgtggagccc	ccagccccag	gtacagctgt	agagagactc	cccaggggat	111240
	ctaagaagga	gccatgcgca	gttctgccgg	gacctcggc	caggccgaca	ggagtggaca	111300
	ctggagctgg	gcccacactg	ggccacatag	gagctcacca	gtgagggcag	gagagcacat	111360
40	gccggggagc	ctgctgacca	gaggcccgtc	ccagagccca	ggaggctgca	111420	
	gaggcctctc	caggggggaca	ctgtgcatgt	ctggctcctg	agcagccccc	cacgtcccca	111480
	gtcctggggg	cccctggcac	agctgtctgg	accctccctg	ttccctggga	agctcctcct	111540
	gacagccccg	cctccagttc	caggtgtggt	tattgtcagg	gggtgtcaga	ctgtggtgga	111600
	tacagctatg	gttaccacag	tggtgctgcc	catagcagca	accaggccaa	gtagacaggc	111660
45	ccctgctgtg	cagccccagg	cctccacttc	acctgcttct	cctggggctc	tcaaggctac	111720
	tgttgtctgt	actctgccct	ctgtggggag	ggttccctca	gtgggaggtc	tgttctcaac	111780
	atcccagggc	ctcatgtctg	cacggaaggc	caatggatgg	gcaacctcac	atgccggcgc	111840
	taagataggg	tgggcagcct	ggcgggggac	agtacatact	gctgggggtgt	ctgtcactgt	111900
	gcctagtggg	gcactggctc	ccaaacaacg	cagtcctcgc	caaaatcccc	acagcctccc	111960
50	ctgctagggg	ctggcctgat	ctcctgcagt	cctaggaggc	tgctgacctc	cagaatgtct	112020
	ccgtccccag	ttccaggggc	agagcagatc	ccaggccggc	tgcaactgtg	gaggccaccc	112080
	cctccttccc	agggttcaact	ggaggtgacc	aaggtaggaa	atggccttaa	cacagggatg	112140
	actgcgccat	ccccacacag	agtcagcccc	cctctgctct	gtaccccgca	ccccccaggc	112200
	cagtccacga	aaaccagggc	cccacatcag	agtcactgcc	tggcccggcc	ctggggcgga	112260
55	cccctcagcc	cccaccctgt	ctagaggact	tggggggaca	ggacacaggc	cctctcctta	112320
	tggttccccc	acctgcctcc	ggccgggacc	cttgggggtg	ggacagaaaag	gacacctgcc	112380
	taattggccc	ccaggaaccc	agaacttctc	tccagggacc	ccagcccag	cacccccctta	112440
	cccaggacc	agccctgccc	ctcctccctc	ctgctctcct	ctcatcacc	catgggaatc	112500
	cggtaatccc	tccgaagcag	caggaagggc	tgaaggagga	agcggggccg	tgcaccacg	112560
60	ggcaggaggc	tcgctcttcg	tgaacccagg	gaagtgccag	cctcctagag	ggatatggtcc	112620
	accctgcctg	gggctcccac	cgtggcaggc	tgccggggaag	gaccaggggac	gggtgtggggg	112680
	agggctcagg	gccctgcggg	tgctcctcca	tcttcgggtga	gcctccccct	tcaccacccg	112740
	tcccggccac	ctcctctcca	ccctggctgc	acgtcttcca	caccatcctg	agtcctacct	112800
	acaccagagc	cagcaaagcc	agtgcagaca	aaggctgggg	tgcaaggggg	ctgccagggc	112860
65	agcttcgggg	agggaaggat	ggagggaggg	gaggtcagtg	aagaggcccc	cttcccttg	112920
	gtccaggatc	ctcctctggg	acccccggat	cccatccct	cctggctctg	ggaggagaag	112980

ES 2 906 462 T3

	caggatggga	gaatctgtgc	gggaccctct	cacagtggaa	tatccccaca	gcggctcagg	113040
	ccagacccaa	aagccctca	gtgagccctc	cactgcagtc	ctgggccttg	gtagcagccc	113100
	ctccacaga	ggacagacc	agcaccgccg	agaagtcctg	ccagggggag	ctcagagcca	113160
	tgaaagagca	ggatatgggg	tccccgatac	aggcacagac	ctcagctcca	tccaggccca	113220
5	ccgggaccca	ccatggggag	aacacctgtc	tccgggttgt	gaggtagctg	gcctctgtct	113280
	cggacccac	tccagacacc	agacagagg	gcaggccccc	caaaaccagg	gttgagggat	113340
	gatccgtcaa	ggcagacaag	accaaggggc	actgacccca	gcaagggaag	gctcccaaac	113400
	agacgaggag	gtttctgaag	ctgtctgtat	cacagtgggg	tatagcagtg	gctggtacca	113460
	cagtgcact	cgccaggcca	gaaacccctg	cccaagtcag	cggaagcaga	gagagcagg	113520
10	aggacacgtt	taggatctga	ggccgcacct	gacaccag	gcagcagacg	tctcccctcc	113580
	agggcacct	ccaccgtcct	gcgtttcttc	aagaatagg	gcggcctgag	ggggtccagg	113640
	gccaggcgat	aggtcccctc	taccccagg	aggagccagg	caggaccga	gcaccgtccc	113700
	cattgaggt	gactcgcca	gacgggcctg	ggcccacccc	acacaccggg	gcggaatgtg	113760
	tgcaggcccc	agtctctgtg	ggtgttcctg	tagctggggc	ccccagtgtc	caccccaac	113820
15	ctaaagcgag	ccccagcctc	cagagccccc	taagcattcc	ccgcccagca	gcccagcccc	113880
	tgccccacc	caggaggccc	cagagctcag	ggcgcttgt	cggattctga	acagcccga	113940
	gtcacagtgg	gtataactgg	aacgaccacc	gtgagaaaaa	ctgtgtccaa	aactgactcc	114000
	tggcagcagt	cggaggcccc	gccagagagg	ggagcagccg	gcctgaaccc	atgtcctgcc	114060
	ggttcccatg	accccagca	cccagagccc	cacggtgtcc	ccgttgata	atgaggacaa	114120
20	gggctggggg	ctccgggtgt	ttgcggcagg	gacttgatca	catccttctg	ctgtggcccc	114180
	attgcctctg	gctggagttg	acccttctga	caagtgtcct	cagaaagaca	gggatcaccg	114240
	gcacctccca	atatcaaccc	caggcagcac	agacacaaac	cccacatcca	gagccaactc	114300
	caggagcaga	gacaccccaa	cactctgggg	gaccccaacc	gtgataactc	cccactggaa	114360
	tccgccccag	agtctaccag	gaccaaaggc	cctgccctgt	ctctgtccct	cactcagggc	114420
25	ctcctgcagg	gcgagcgctt	gggagcagac	tccgtcttag	gggacaccac	tgtgggcccc	114480
	aactttgatg	aggccactga	cccttccttc	ctttcctggg	gcagcacaga	ctttggggct	114540
	tgggcaggga	agaactactg	gctgggtggc	aatcacagag	ccccaggcc	gaggtggccc	114600
	caagaaggcc	ctcaggaggt	ggccactcca	cttctcccca	gctggacccc	aggtcctccc	114660
	caagatagg	gtgccatcca	aggcaggtcc	tccatggagc	ccccttcaga	ctcctcccgg	114720
30	gacccactg	gacctcagtc	cctgctctgg	gaatgcagcc	accacaagca	caccagggaag	114780
	cccaggccca	gccaccctgc	agtgggcaag	cccacactct	ggagcagagc	aggggtgcgtc	114840
	tgggaggggc	taacctcccc	acccccacc	ccccatctgc	acacagccac	ctaccactgc	114900
	ccagaccctc	tgcaggaggg	ccaagccacc	atggggatg	gacttaggg	ctcactcacg	114960
	tgccctccc	cctgggagaa	ggggcctcat	gcccagatcc	ctgcagcact	agacacagct	115020
35	ggaggcagtg	gccccagggc	caccctgacc	tggcatctaa	ggctgctcca	gcccagacag	115080
	cactgccgtt	cctgggaagc	ctgggctcca	ccagaccaca	ggtccagggc	acagcccaca	115140
	ggagccaccc	acacacagct	cacaggaaga	agataagctc	cagaccccag	ggcgggacct	115200
	gccttctctg	caccacttac	acacaggcca	gggagctgtt	cccacacaga	tcaaccccaa	115260
	accgggactg	ctgggacta	gggtcactgc	catttccttc	tccattccct	cccagtgcct	115320
40	ctgtgctccc	tcttctggg	gaacaccctg	tgcagccctc	ccctgcagcc	cacacgtctg	115380
	ggagacccca	ccctgcctcg	ggccttttct	acctgctgca	cttgccgccc	acccaaacaa	115440
	ccctgggtac	gtgaccctgc	agtctcacc	ctgatctgca	accagacccc	tgtccctccc	115500
	tctaaacacc	cctcccaggc	caactctgca	cctgcaggcc	ctccgctctt	ctgccacaag	115560
	agcctcaggt	tttctctact	gtgcccaccc	cctaaccctc	cctgcccaca	acttgagttc	115620
45	ttcctctcct	ggagcccttg	agccatggca	ctgacctac	actcccaccc	acacactgcc	115680
	ccttccatca	ccttctcct	ggacactctg	accgcctcc	cctccctctc	agaccgggcc	115740
	ctggtatttc	caggacaaag	gtcaccccaa	gtcttcccca	tgcaggccct	tgccctcact	115800
	gcctgggttac	acgggagcct	cctgtgcgca	gaagcaggga	gctcagctct	tccacaggca	115860
	gaaggcactg	aaagaaatca	gcctccagtg	ccttgacaca	cgtccgcctg	tgtctctcac	115920
50	tgcttgcacc	tgcaggggag	ctccgcactc	cctctaaaga	tgagggatcc	aggcagcaac	115980
	atcacgggag	aatgcagggc	tcccagacag	cccagccctc	tgcaggccct	ctcctgggaa	116040
	gagacctgca	gccaccactg	aacagccacg	gaggtcgctg	gatagtaacc	gagtcagtga	116100
	ccgacctgga	ccgaggggga	gcagtgaacc	ggagcccata	ccatagggac	agagaccagc	116160
	cgctaacatc	ccgagcccc	cactggcggc	cccagaacac	cccgtggaaa	gagaacagac	116220
55	ccacagtccc	acctggaaca	gggcagacac	tgctgagccc	ccagcaccag	ccccaagaaa	116280
	cactaggcaa	cagcatcaga	gggggctcct	gagaaagaga	ggagggggag	tctccttac	116340
	catcaaatgc	ttcccttgac	caaaaacagg	gtccacgcaa	ctccccagg	acaaaggagg	116400
	agccccctgt	acagcactgg	gctcagagtc	ctctctgaga	caggctcagt	ttcagacaac	116460
	aacccgctgg	aatgcacagt	ctcagcagga	gagccaggcc	agagccagca	agaggagact	116520
60	cggtgacacc	agtctcctgt	agggacagga	ggattttgtg	ggggttcgtg	tcactgtgag	116580
	catattgtgg	tgggtgactgc	tattccca	gtgacacaa	ccatttctta	aagccctact	116640
	gcaaacgcac	ccactcctgg	gactgagggg	ctgggggagc	gtctgggaag	tatggcctag	116700
	gggtgtccat	caatgcccac	aatgcaccag	actctcccca	agacatcacc	ccaccagcca	116760
	gtgagcagag	taaacagaaa	atgagaagca	gctgggaagc	ttgcacaggc	cccaaggaaa	116820
65	gagctttggc	aggtgtgcaa	gaggggatgt	gggcagagcc	tcagcagggc	cttttctgtg	116880
	ttctgctttc	ctgtgcagag	agttccataa	actggtattc	aagatcaatg	gctgggagtg	116940

ES 2 906 462 T3

	agcccaggag	gacagtgtgg	gaagagcaca	gggaaggagg	agcagccgct	atcctacact	117000
	gtcatctttt	gaaagtthtgc	cctgtgccca	caatgctgca	tcatgggatg	cttaacagct	117060
	gatgtagaca	cagctaaaga	gagaatcagt	gaaatgcatt	tgcagcacag	atctgaataa	117120
	atcctccaga	atgtggagca	gcacagaagc	aagcacacag	aaagtgcctg	atgccaaaggc	117180
5	aaagttcagt	gggcaccttc	aggcattgct	gctgggcaca	gacactctga	aaagcactgg	117240
	caggaactgc	ctgtgacaaa	gcagaaccct	caggcaatgc	cagccctaga	gcccttcctg	117300
	agaacctcat	gggcaaaagt	gtgcagaaca	gctgtttgtc	atagcccaa	actatggggc	117360
	tggacaaagc	aaacgtccat	ctgaaggaga	acagacaaat	aaacgatggc	aggttcatga	117420
	aatgcaaact	aggacagcca	gaggacaaca	gtagagagct	acaggcggct	ttgcggttga	117480
10	gttcatgaca	atgctgagta	attggagtaa	cagaggaaaag	cccaaaaaat	acttttaaatg	117540
	tgattttctt	taaataaaaat	ttacaccccg	caaaatgaac	tatcttctta	agggataaac	117600
	tttcccttgg	aaaaactata	aggaaaaatca	agaaaacgat	gatcacataa	acacagtggg	117660
	ggttacttct	actgggggaag	gaagagggta	tgagctgaga	cacacagagt	cggcaagtct	117720
	cctaacaaga	acagacaaca	tacattacag	taccttgaaa	acagcagtta	aacttctaaa	117780
15	tgcgaagaag	aggaaaatgc	acacacctgt	gttttagaaaa	ttctcagtcc	agcactgttc	117840
	ataatagcaa	agacattaac	ccaggttgga	taaataagcg	atgacacagg	caattgcaca	117900
	atgatacaga	catacattca	gtatatgaga	catcgatgat	gtatcccaa	agaaatgact	117960
	ttaaagagaa	aaggcctgat	gtgtgggtggc	aatcacctcc	ctgggcatcc	cgggacaggc	118020
	tgcaggctga	ctgtgtggca	gggcaggcag	gcacgtgctg	gcagctcctg	gggcctgatg	118080
20	tggagcagcg	ctgagcgtgt	atatcccaa	gacagggtaca	gtcagtgcac	tccagagaga	118140
	agcaactcag	ccacactccc	tggccagaac	ccaagatgca	cacccatgca	cagggaggca	118200
	gagcccagca	cctccgcagc	caccaccacc	tgcgcacggg	ccaccacctt	gcaggcacag	118260
	agtgggtgct	gagaggagg	gcagggacac	caggcagggt	gagcacccag	agaaaactgc	118320
	agaagcctca	cacatccacc	tcagcctccc	ctgacctgga	cctcacctgg	cctgggcctc	118380
25	acctgacctg	gacctcacct	ggcctgggct	tcacctggcc	tgggcttcac	ctgacctgga	118440
	cctcacctgg	cctcgggcct	cacctggcct	gggcttcacc	tggcctgggc	ttcacctgac	118500
	ctggacctca	cctggcctgg	gcctcacctg	acctggacct	cacctggcct	gggcttcacc	118560
	tggcctgggc	ttcacctggc	ctgggcttca	cctgacctgg	acctcacctg	gcctgggctt	118620
	cacctgacct	ggacctcacc	tggcctcggg	cctcacctgc	acctgctcca	ggtcttgctg	118680
30	gagcctgagt	agcactgagg	ctgtagggac	tcattccagg	ttggggaatg	actctgcac	118740
	tctccacat	ctgacctttc	tgggtggagg	cacctggtgg	cccagggaat	ataaaaagcc	118800
	ccagaatgat	gcctgtgtga	tttgggggca	atttatgaac	ccgaaaggac	atggccatgg	118860
	ggtgggtagg	gactgtagg	acagatgtca	tgctgagtg	aagcctcagg	acacaggtgg	118920
	gcattggacag	tgtccaccta	agcgagggac	agaccgagt	gtccctgcag	tagacctgag	118980
35	agcgttgggc	ccacagcctc	ccctcggggc	cctgctgcct	cctcagggtca	gccctggaca	119040
	tcccgggttt	cccaggcct	ggcggttagt	ttgaagttag	gtctgtgtca	ctgtggtatt	119100
	actatgatag	tagtggttat	tactaccaca	gtgtcacaga	gtccatcaaa	aactcatgcc	119160
	tgggagcctc	ccaccacagc	cctcctgcg	ggggaccgct	gcattgccgtg	ttaggatttt	119220
	gatcgaggac	acggcgccat	gggtatggtg	gctaccacag	cagtgcagcc	catgacccaa	119280
40	acacacgggg	cagcagaaac	aatggacaga	cccacaagt	accatgatgg	gctccagccc	119340
	accagcccca	gagaccatga	aacagatggc	caaggtcacc	ctacagggtca	tccagatctg	119400
	gctccaaggg	gtctgcatcg	ctgctgccct	cccaacgcca	aaccagatgg	agacagggcc	119460
	ggccccatag	caccatctgc	tgcctgccac	ccagcagtc	cgggaagccc	tccctgaacg	119520
	ctggggccag	tgtgtgaacc	ctgcgagccc	cccattgtcag	agtaggggca	gcaggagggc	119580
45	ggggctggcc	ctgtgcaactg	tcactgcccc	tgtgttcctt	ggcctgcctg	gccctgacac	119640
	ctgagcctct	cctgggtcat	ttccaagaca	ttccacagga	cagccggagc	tgggagtcgc	119700
	tcattcctgcc	tggctgtcct	gagtccctgt	catttccaga	cctcaccagg	gaagccaaca	119760
	gaggactcac	ctcacacagt	cagagacaac	gaaccttcca	gaaatccctg	tttctctccc	119820
	cagttagaga	aacctctctc	cagggtttct	cttctctccc	acctctctcc	aggacagtcc	119880
50	tcagcagcat	cacagcggga	acgcacatct	ggatcaggac	ggcccccaga	acacgcgatg	119940
	gcccattggg	acagcccagc	ccttcccaga	cccctaaaag	gtatccccac	cttgacctg	120000
	ccccaggctc	caaactccag	gaggcctgac	tcttgccac	cctcctgcca	gatattacct	120060
	cagccccctc	ctgaggggga	caggagccc	ggagggtgag	tcagaccac	ctgccctcaa	120120
	tggcaggcgg	ggaagattca	gaaaggcctg	agatccccag	gacgcagcac	cactgtcaat	120180
55	ggggggccca	gacgcctgga	ccagggcctg	tgtgggaaag	gcctctggcc	acactcagg	120240
	gctttttgtg	aagggccctc	ctgctgtgtg	actacgggtg	taactcccac	agtgatgaaa	120300
	ccagcagcaa	aaactgaccg	gactgcgagg	gtttatgcac	acttctcggc	tggagctct	120360
	ccaggagcac	aagagccagg	cccagggtt	tgtgcccaga	ccctcgccct	ctagggacac	120420
	cggggccatc	ttagccgatg	ggctgacgc	ctgcacacgc	tgtgtgtcca	aacaggggct	120480
60	tcagagggct	ctgagggtgac	ttcactcatg	accacaggtg	ccctggtccc	ttcactgcca	120540
	gctgcaccag	acctgttcc	gagagatgcc	ccagttccaa	aagccaattc	ctggggcccg	120600
	gaattactgt	agacaccagc	ctcattccag	tacctctgc	caattgcctg	gattcccatc	120660
	ctggctggaa	tcaagagggc	agcatccgcc	aggctcccaa	caggcaggac	tcccacacac	120720
	cctcctctga	gaggccgctg	tgttccgcag	ggccaggccg	cagacagttc	ccctcacctg	120780
65	cccatgtaga	aacacctgcc	attgtcgtcc	ccacctggca	aagaccactt	gtggagcccc	120840
	cagccccagg	tacagctgta	gagagagtcc	tccaggcccc	taagaaggag	ccatgcccag	120900

ES 2 906 462 T3

	ttctgcccggg	accctcggcc	aggccgacag	gagtggacgc	tggagctggg	cccacactgg	120960
	gccacatagg	agctcaccag	tgagggcagg	agagcacatg	ccggggagca	cccagcctcc	121020
	tgctgaccag	agaccctgcc	cagagcccag	gaggctgcag	aggcctctcc	agggggacac	121080
	agtgcattgtc	tggtccctga	gcagccccc	ggctctctag	caactggggc	ccctggcaca	121140
5	gctgtctgga	ccctccctgt	tccctgggaa	gctcctctctg	acagccccgc	ctccagttcc	121200
	aggtgtggtt	attgtcaggg	ggtgccaggc	cgtggtagag	atggctacaa	ttaccacagt	121260
	gggtccgccc	atagcagcaa	ccaggccaag	tagacagacc	cctgccacgc	agccccaggc	121320
	ctccagctca	cctgcttctc	ctggggctct	caaggctgct	gtctgccctc	tggccctctg	121380
	tggggagggt	tccctcagtg	ggaggtctgt	gctccagggc	agggatgact	gagatagaaa	121440
10	tcaaaggctg	gcagggaaa	gcagcttccc	gccctgagag	gtgcaggcag	caccacagag	121500
	ccatggagtc	acagagccac	ggagccccc	gtgtgggctg	gtgaggggtc	tgggctcccg	121560
	gcaggcccag	ccctgatggg	gaagcctgcc	ccgtcccaca	gcccagggtc	ccaggggcag	121620
	caggcacaga	gactactcaa	ctgtgctcta	cgatcctcat	ccctccagca	gcattccactc	121680
	cacagtgggg	aaactgagcc	ttggagaacc	accagcccc	ctggaaaaca	ggcggggagc	121740
15	ccagacagtg	ggcccagagc	actgtgtgta	tccctggcact	aggtgcaggg	accacccgga	121800
	gatccccatc	actgagtggc	cagcctgcag	aaggaccaa	ccccaccag	gccgcttgat	121860
	taagctccat	ccccctgtcc	tgggaacctc	ttcccagcgc	caccaacagc	tcggcttccc	121920
	aggccctcat	ccctccaagg	aaggccaaa	gctgggctctg	ccaggggcac	agtaccctcc	121980
	cttgccctgg	ctaagacagg	gtgggcagac	ggctgcagat	aggacatatt	gctggggcat	122040
20	cttgctctgt	gactactggg	tactggctct	caacgcagac	cctacaaaa	tccccactgc	122100
	ctccccctgt	aggggctggc	ctggctctct	cctgctgtcc	taggaggctg	ctgacctcca	122160
	ggatggcttc	tgtccccagt	tctagggcca	gagcagatcc	caggcaggct	gtaggctggg	122220
	aggccacccc	tgtccttgcc	gaggttcagt	gcaggcaccc	aggacaggaa	atggcctgaa	122280
	cacagggatg	actgtgccat	gccctacct	agtccgcccc	tttctactct	gcaaccccc	122340
25	ctccccagg	cagccccatga	cgaccaaaaa	cccaacacca	gagtcactgc	ctggccctgc	122400
	cctggggagg	accctcagc	ccccaccctg	tctagaggag	ttggggggac	aggacacagg	122460
	ctctctcctt	atggttcccc	cacctggctc	ctgcggggac	ccttgggggtg	tggacagaaa	122520
	ggagcctctg	ctaattggcc	cccaggaacc	cagaacttct	ctccaggggac	cccagcccga	122580
	gcacccccct	accagggacc	cagccctgcc	cctcctcccc	tctgctctcc	tctcatcact	122640
30	ccatgggaat	ccagaatccc	caggaagcca	tcaggaagg	ctgaaggagg	aagcggggcc	122700
	gctgcaccac	cgggcaggag	gctccgtctt	cgtgaaccca	gggaagtgcc	agcctcctag	122760
	agggtatggt	ccaccctgcc	tggggctccc	accgtggcag	gctgcgggga	aggaccaggg	122820
	acggttgagg	ggagggtcca	gggctctcca	gggtctccat	cttggatgag	ccatccctgc	122880
	tcacccaccg	accgcccac	ctcctctcca	ccctggccac	acgtcgtcca	caccatcctg	122940
35	agtcccacct	acaccagagc	cagcagagcc	agtgcagaca	gaggctgggg	tgcagggggg	123000
	ccgccagggc	agctttgggg	agggagggaat	ggagggaagg	gaggtcagtg	aagaggcccc	123060
	cctccccctg	gtctaggatc	cacctttggg	acccccggat	cccatccctc	ccaggctctg	123120
	ggaggagaag	caggatggga	gattctgtgc	aggacctct	cacagtggaa	tacctccaca	123180
	gcggctcagg	ccagatacaa	aagccccct	gtgagccctc	caactgcagt	cagggccttg	123240
40	gggcagcccc	tcccacagag	gacagaccca	gcaccccgaa	gaagtccctg	cagggggagc	123300
	tcagagccat	gaaggagcaa	gatattgggg	ccccataact	ggcacagacc	tcagctccat	123360
	ccaggcccac	caggaccac	catgggtgga	acacctgtct	ccggccctctg	ctggctgtga	123420
	ggcagctggc	ctctgtctcg	gacccccatt	ccagacacca	gacagaggga	caggcccccc	123480
	agaaccagt	ttgagggaca	cccctgtcca	gggcagccaa	gtccaagagg	cgcgctgagc	123540
45	ccagcaagg	aaggccccca	aacaaaccag	gaggtttctg	aagctgtctg	tgtcacagtc	123600
	gggtatagca	cggtctacca	caatgacact	gggcaggaca	gaaaccccat	cccaagtca	123660
	ccgaaggcag	agagagcagg	caggacacat	ttaggatctg	aggccacacc	tgacactcaa	123720
	gccaacagat	gtctccccctc	cagggcgccc	tgcctgttct	agtgttctctg	agaaaacagg	123780
	ggcagcctga	ggggatccag	ggccaggaga	tgggtcccct	ctaccccgag	gaggagccag	123840
50	gcggaatcc	cagccccctc	ccattgagg	ccatcctgcc	cagagggggc	cggacccacc	123900
	ccacacaccc	aggcagaatg	tgtgcaggcc	tcaggctctg	tgggtgccgc	tagctggggc	123960
	tgccagtctc	cacccacac	ctaaggtag	ccacagccgc	cagagcctcc	acaggagacc	124020
	ccaccagca	caccagcccc	taccagag	gccccagagc	tcaggggcgc	tgggtggatt	124080
	ctgaacagcc	ccgagtcacg	gtgggtatag	tgggagctac	taccactgtg	agaaaagcta	124140
55	tgtccaaaac	tgtctcccgg	ccactgctgg	aggcccagcc	agagaaggga	ccagccgccc	124200
	gaacatacga	ccttcccaga	cctcatgacc	cccagcactt	ggagctccac	agtgtcccca	124260
	ttggatggtg	aggatggggg	ccggggccat	ctgcacctcc	caacatcacc	cccaggcagc	124320
	acaggcacaa	accccaaatc	cagagccgac	accaggaaca	cagacacccc	aatacccttg	124380
	gggaccctgg	ccctggtgac	ttcccactg	gatccacccc	cgtgtccacc	tggatcaaa	124440
60	accccaccgc	tgtctctgtc	cctcactcag	ggcctgtgta	ggggcggggtg	ctttggagca	124500
	gactcaggtt	tagggggccac	cattgtgggg	cccaacctcg	accaggacac	agatttttct	124560
	ttcctgccct	ggggcaacac	agactttggg	gtctgtgcag	ggaggacctt	ctggaaagtc	124620
	accaagcaca	gagccctgac	tgaggtggtc	tcaggaagac	ccccaggagg	gggcttgtgc	124680
	cccttccctc	catgtggacc	ccatgcccc	caagataggg	gcattcatgca	gggcagggtcc	124740
65	tccatgcagc	caccactagg	caactccctg	gcgcccgtcc	ccactgcgcc	tccatcccgg	124800
	ctctggggat	gcagccacca	tggccacacc	aggcagcccg	ggtccagcaa	ccctgcagtg	124860

ES 2 906 462 T3

	cccaagccct	tggcaggatt	cccagaggct	ggagcccacc	cctcctcatc	ccccacacc	124920
	tgcacacaca	cacctacccc	ctgcccagtc	cccctccagg	aggggttgag	cgcgccatag	124980
	ggtgggggct	ccaggtctca	ctcactcgct	tcccttcctg	ggcaaaggag	cctcgtgccc	125040
	cggccccccc	tgacggcgct	gggcacaggt	gtgggtactg	ggccccagg	ctcctccagc	125100
5	cccagctgcc	ctgctctccc	tgggaggcct	gggcaccacc	agaccaccag	tccagggcac	125160
	agccccagg	agccgcccac	tgccagctca	caggaagaag	ataagcttca	gaccctcagg	125220
	gccgggagct	gccttcctgc	caccttcctc	tgccccagac	ctccatgccc	tcccccaacc	125280
	acttacacac	aagccaggga	gctgtttcca	cacagttcaa	ccccaaacca	ggacggcctg	125340
	gcactcgggt	cactgccatt	tctgtctgca	tctcgtccca	gcgcccctgt	gttccctccc	125400
10	tectccctcc	tccctttctt	cctgcattgg	gttcatgccc	cagagtgcc	ggtgcaggtc	125460
	agccctgagc	ttgggggtcac	ctcctcactg	aaggcagcct	caggggtgcc	aggggcaggc	125520
	aggggtgggg	tgaggcttcc	agctccaacc	gctccactag	cagagactaa	ggaagtgaga	125580
	ggcagccaga	aatccagacc	attccatagc	aatcggattt	cattaaagt	accagacttc	125640
	agtgtaaagta	acatgagccc	catgcacaa	aatcccttat	gaagggggag	tcagtgtcgc	125700
15	ctcggatttc	ttgaaaaaca	caaaaactta	tcaatgcctg	taaaagtctg	ttggaaagaa	125760
	aatatgattc	aagaatgta	tgcccaacaa	agctggcata	ttttctaccc	ggacacactc	125820
	agggaaatgtg	gtcccttgag	tgcttctctc	actgcgtaaa	tcctacgtgg	tgtttaagca	125880
	tattcataaaa	tgtgtatgtc	tatttttatg	tgtaagatgg	ttcattttta	ttttatttat	125940
	tcaatatgta	caataaagaa	tattgacaaa	taggctggac	atgggtggctc	ccacctgtaa	126000
20	tcccagccct	ttgggaggcc	gaggcgggca	gacacacctg	ggtctggagt	tcgagaccag	126060
	cctggccaac	atgatgaaaa	cccatctcta	ctaaaaatac	aaagattagc	caggcatggt	126120
	ggtgcatgcc	tgtaatccca	gccactcagg	aggctgagac	aggagaaatg	cgtgaacccg	126180
	gaaggcggag	gttgcagtga	gccgagatca	caccactgca	ctccagcctg	gcgacagagc	126240
	aagattccat	ctcaaaaaaa	aaaaaagaca	aagaaatttg	tttttttgaa	taaagacaaa	126300
25	tttcatcaca	cgaagataaa	gatgcaaagc	tccagacagg	aaggcacgga	cagcacagtg	126360
	aagcccggag	cgggcgctgg	ggggccagg	gcattggcgg	ggtgcccagc	tctctcggtt	126420
	cctaccatgg	ccactccagc	ctgtgttctc	acgaggatgg	ctgtgcaatg	ctaggagcgt	126480
	gttcgaagct	ctagggcaac	cactggaagt	gaggctgagg	agcagagccc	agaggcccgt	126540
	ggagctgatg	aaaagaaagc	tggagaaagt	gtttgctgcc	tcccaacatg	gtaagaaaag	126600
30	atagaaagag	agagcacacg	gcaaaggag	cttgctgagg	gactctttac	aatggcttgc	126660
	acagagctca	gggggtctgg	gaggctagg	ccctgcgcag	ggcagtcacc	ccagcctgct	126720
	gaccaaggtt	tgctgcaggc	agctctgggg	gtggttgagg	cgcggtccct	ggagccacc	126780
	ctcaagggaa	cagggcagca	gagtgggcca	agggccaggt	cggctgcaag	gctgccag	126840
	acttggggtc	cttatcatcag	cagccactga	tgcagctggc	ccagagagag	gcgccgagca	126900
35	ggttgccctcc	aggggacaaa	ccaggtcgga	gaggggtgagg	cagtggatgg	agccacaaca	126960
	accccgggca	cgggtgacac	gcacgttcat	gcacatctga	cccttcctcc	ctcaccacaa	127020
	aggtccccct	gccttcccca	tgggttgcga	aaagcaaaat	gtagacgttt	tttctttttt	127080
	aattcatgtt	ttaattgaca	aatgaagccg	tatatattta	ttgtgtacaa	catgatgctt	127140
	taaaatatgt	atacatcgct	gaacagcaac	gttagagctaa	tttaacacgc	attacttcac	127200
40	atacttgta	tcttttgctg	cgagaatgct	tgaattccac	tctcttagta	ttttttaaga	127260
	atgcaataca	ttgttgtcaa	ctgtggtcac	cgtcatgcat	agccaagctc	ccgacctcac	127320
	cctcctgcca	gctcaggctg	tgcatccttt	caccagcatc	ccccaccccg	gcccctggcc	127380
	ctggtaacta	ccactctata	ctctacgtat	gagttcagct	ttttaagatt	ccacagatga	127440
	atgagatcat	acagtatttg	ctttctatgc	ctggcttatt	ttagttaaca	cactgtcctc	127500
45	catagccatc	cgttgttgca	aatgacagg	tttcattcct	tttaaagtct	aaagagtatt	127560
	ccattgtgtc	aatggacctc	atttgcctta	cattatgcac	aactatggac	atttaggttg	127620
	attccatttc	ttagctgttg	tggatggtgc	tgcagtaaac	atggggctgc	agatgtctct	127680
	tcaacatact	gacatcatgt	cctttggata	aataccaggt	agtgggatcg	ctggatcaca	127740
	atgtacagtt	ttttttttaa	tggaaacttt	catttttttg	tgaaattagg	aaaacagata	127800
50	aaaccacacag	aatccaaaat	atatgtgaag	atgccaaaaa	cagttgacat	tgggcagagg	127860
	tcacatggaa	ggaagtgaat	acatgacggg	gtgtgagggc	ccagaggcag	ctgaaatacg	127920
	ctttctaaac	acaaggacct	cttctgagag	ggcagaagtt	ttatcctgca	catgcaatga	127980
	ccagcacagc	taaaatacac	tttctaatac	tgaggacctc	ttctgagagg	gcagctttat	128040
	cctgcaaatg	caatgaccag	cacaggaccc	agaataaaga	gagttgccag	cggacgcctg	128100
55	gtgtccatgt	gtccagggtga	gttcgagatg	cggacggcgc	tggccagcca	gtcacaccct	128160
	aagtcaatct	gctgcatgca	tttgtccttg	ccacagcaga	aaacgagaaa	gcctttgggc	128220
	tgcaaagctt	cacaggctcc	tcttctcccg	actccatgga	aacagctaca	aagagcaggc	128280
	ccagtagagc	ttaattcatg	aaaatgagta	ataaacttga	actggaacag	tatcgacttt	128340
	ttagaaacgg	cagcaaaagt	tataaaaaat	attaccaga	acaatatttc	caaacgatga	128400
60	gatgagaatt	tcagccaagt	aatcctccat	ggatagaaaa	taatgaagg	attggattta	128460
	tgaaggaaaa	tcatggagct	caaatacaag	aaaagagaat	caaaaatgaa	caggaggaga	128520
	taaaatatgg	tttgcccaaa	gttacaaaat	aaatttttta	aaaacccttc	atcatggcaa	128580
	gtagaaagag	cgagaggaaa	aacagatccc	gtggaagaca	caaataggac	atggggagaa	128640
	aaatgaatga	gatgaaacag	agcagaaata	aaatttttac	gaactaaaga	caagtgatct	128700
65	gaacctgcct	ggggcctggg	ggacctcgcc	accctgaagg	gaaagaacat	gcctggctgg	128760
	ctttgccacc	tgctcattgc	agagccccac	agcttgcaac	aaacataggc	ggtagccagg	128820

ES 2 906 462 T3

	gagtgggttac	agcaggcctt	gagcaagacc	cagtgtttgtg	ctgacttcag	gtctgaccca	128880
	gcactgtcat	agtgggtggtg	tccatagtgg	tagtgggggt	gcttgtgtca	ctccaccccc	128940
	atctccagga	ggctcagaac	agacagagag	agactccatt	tgtttgggag	aaagtaaggg	129000
	atgagaacaa	gagtctctgc	ctggtaatcc	agagaattat	tctagatctt	ggccaagatt	129060
5	atcaaagcag	tacctctatg	agtcttttgg	gcttggagtc	cccctaaagc	agatatagct	129120
	aagatcacaa	cacccaagtc	cttttgaata	tgtgggaaga	cttcccaagg	acaggagcaa	129180
	acaaacaagc	ccagactgca	aaaaacaag	ccgagactgc	aataaacacc	tcactcttca	129240
	atgccagcag	actgaagaac	atctcctagc	agcaacacca	tccaggaaaa	catggcctca	129300
	accagtgaac	taaataaggc	accagggacc	agtctcggag	aaatagaggt	atgttatctt	129360
10	tcagagaatt	caaagtagct	ttgttgagga	aactcaaaga	aattcaagat	aacacagtga	129420
	aggaattcag	aatcctatcc	gataaattta	acagagattg	aagcaattaa	aaagaattaa	129480
	gcagaaatta	tggagctgaa	aaatgcaatt	ggcatactga	aaaatgcatc	agagtatttt	129540
	catagcctca	tatcatgaag	agaagaaaga	attagtgcgc	ttgaaaacag	gctattttga	129600
	aaagcacgat	aaaaggagac	aaaagagaaa	agaataaata	acaatgaagc	atatctctacg	129660
15	gatctagaaa	atagcctcaa	aaggccaaat	ctaagaatta	ttagccttaa	agaggaggta	129720
	gagaaagagg	gatggagagt	ttattcaaag	ggataataac	agaaaacttc	ccaaacctag	129780
	agaaagatat	caatatccaa	atgcaagaag	gatgtagtac	accaaggaga	tttaaatgcaa	129840
	agaagactac	ctcaaggcat	tcaatactca	aactcccata	tgacaaggac	tttaaaaaaga	129900
	tcctaaaagc	agcaaaaaga	aagaaatgaa	taaaatacta	tggagctcca	atatgtcttg	129960
20	cagcagactt	ttcagtgaag	acttttatag	ccaggagaga	gtgtcataat	ggatttttga	130020
	tgctgaagga	aaaaactttt	accctcgaa	agtatagctg	gtgaaattat	ccttcaaaca	130080
	tgaaggagaa	ataattttgt	tccagacaaa	tggtgaggga	tttcatgaac	accagacctg	130140
	tctttttaaga	aatgctaaag	ggagtacttc	aatcagaaa	aaacacgta	gtgaacaata	130200
	agaaatcatc	tgaaggcaca	aaactcaccg	gtaatatgtaa	gtacacagaa	aaacacagaa	130260
25	tattataaca	ctgtaactgt	ggtgtgtaaa	ctccttttgt	ttgtttgttt	gtttgtttgt	130320
	ttgtttttgt	tttttagacg	agttttgtct	cagcccaggc	tggagtgcaa	tggcacaaat	130380
	tcagctcact	gcaacttcca	cctcccgggt	tcaagcaatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	130440
	gtagctggga	ttacaggcat	gtgctaccat	gtccagctaa	ttttgtattt	tagtagagac	130500
	ggtgtttcac	catgttggtc	aggctagcct	tatcttgagt	agaaaaacta	aatgatgaag	130560
30	caatgaaaaa	taataactac	aacttttcaa	gacatagtac	aataagatat	aatcataaac	130620
	aaaaagttaa	aagggtggag	gatgaagtta	aggcatagag	tctttattag	ttttcttttt	130680
	acttgtctgt	ttatgcaaac	agtgttaagt	tgtcatcagt	ttaaaataat	gggtcataag	130740
	atactatttg	caagcctcat	ggtaacgtca	aaccaaagc	aatacaacag	atacacaaaa	130800
	aacaaaaagc	aagaagctaa	attacgtcat	cagagaaaat	caccttcact	aaaagggaag	130860
35	cggagaaaa	aatgaagaga	gagaagacca	aaagcaaata	gcaatatggc	aggagtaagt	130920
	ccttacttat	caataatacc	attgaatgta	aatggactaa	actctccaat	caaaagacat	130980
	agagtggctg	aatcaattaa	agaaaaaaca	agaccatttg	atctgtttgt	cacaagaaac	131040
	acactttatc	tataaagaca	cacatagact	gaaaacaaag	ggatggaaaa	agatactcca	131100
	cgccaatgga	aaccaaagaa	agagcaggag	tagtctacac	tatatcaggc	aaaatagatt	131160
40	tcaagacaaa	aactataaga	agagacaaag	tcactaatga	taaacaggtc	aattcagcaa	131220
	gaggatataa	caattgtaaa	tatatatgca	cccaatgctg	gagcaccag	atatataaag	131280
	caagtattta	ctagagctaa	agagagaaat	agactccaat	gcaataatag	ctggagattt	131340
	caacatccca	ctttcaacat	tgaacagatc	ctccagatag	aaaatcaaca	aagaaatatt	131400
	ggacttaatc	tgcactatcg	accaaagga	tctaacagat	atttacagaa	catttcatcc	131460
45	aacagctgca	gacacacat	tcttttctct	agcacaatga	tcattctcaa	ggatagacca	131520
	tatgttgggt	caacaaacaa	gtttttaa	attcaaatac	attgaaataa	tatcaagcat	131580
	cttctgtgac	cacaatggac	taaaactaga	aatcaataac	aagagggaatt	ttggaaacta	131640
	tataaatata	tggaaattaa	tgaatgctga	gtgggtcaat	gaagcaatta	agaaggaaac	131700
	tgaatttttt	cttggaaacg	atgatcatgg	aaacagaaaa	taccaaacc	tatgggatac	131760
50	agcaaaagca	gtactaagag	ggaagtgtac	agctacaaat	gcttacatta	aaaaagaaga	131820
	aaaacttcaa	taaaaaaac	taacaatgca	tcttaaagaa	ctagaaaagc	aagaggaaat	131880
	caaattccaa	attagttaga	gaaaacagta	aaggtcagag	cagaaataag	taaaattgaa	131940
	atgaagaaaa	caatacaaaa	gatcaataaa	acaacaggtt	gttttcttga	aaagttaa	132000
	aaaattgaca	aaccttttag	cagactaaga	aaaaaagaca	gaagatccaa	ataaataaaa	132060
55	tcagagatga	aaaagggtgac	attacaactt	acaccacaga	aattcaaagg	atcattagtg	132120
	gctactataa	gcaactatat	gccaataaat	tggaaaatct	agaagaaatg	cagaaattcc	132180
	tagacacata	caacctccca	agattaaacc	aagaagaaat	tcaaaacctg	aacagactga	132240
	taacaagtaa	tgagatcaaa	gccgtaataa	aaagcctccc	agtaaagaga	agcccaggac	132300
	cagcggctt	cagtctgtaa	ttctaccaa	catttaaagt	agaactaata	ccaatcctac	132360
60	tcaaacattt	ccaaaaataa	gaggtggaag	gaataacttca	aaactcatta	tacgaggcca	132420
	gtattaacct	gacacacaaa	ctagacaaa	acacatgaaa	aaaagaaaac	tacaggccaa	132480
	tatgtctgat	gaatattgac	acaaaaatcc	tcaacaaaat	actagcaaac	caaattcaac	132540
	tacacattag	aaagttcact	catcatgacc	aagtggaaat	tatctaactt	gggatgcaaa	132600
	gatggttcaa	catatgcaaa	tcaatcaatg	tgatacatca	tatcaacaga	atgaacaaca	132660
65	aaaaccattt	gatcatttaa	ttgatactga	aaaagcattt	gataaaattc	aacattcctt	132720
	cataataaaa	attctcttct	atactaggtg	caaaagaaac	ttacctcaac	ataataaagc	132780

ES 2 906 462 T3

	catatatgac	agtcccacag	tatgatacta	aatgaggaaa	aactgagagc	ctttcctcta	132840
	cgatctggaa	catgacaaag	atgcccactt	tcactactgt	tattcaacat	agtactggaa	132900
	gtcctagctg	gagcgatcag	acaagagaaa	gatataaaaag	acatccaaat	tggaaaggaa	132960
	taagtcaa	tatcctcatt	tgcatatggt	atgatcttct	atthagagct	aactaaagac	133020
5	tccacacaaa	aaagttatta	gaactgacga	acaaattcag	taaagctgca	ggatacaaaa	133080
	tcaacataca	aaaatcagta	gcattttctat	atgccaacaa	tgaccaatgt	gaaaaagaaa	133140
	ttaaaaagta	accctattta	caataaaccac	aaataaacac	ctaggaatta	accaaagagg	133200
	taaaagattt	ctgtaatgaa	aactataaaa	cactgatgaa	agaaattgaa	gagtacacca	133260
	aaaaatggaa	agcaattgca	tgttcatgga	ttagaagaat	cagtgttggt	ataatgtcca	133320
10	tactatccaa	agcaatctac	agattcaatg	caatccttat	caaaatacca	atgacatcat	133380
	tcacagaaat	agaaaaaaa	aatcctaaaa	tttacgtgga	accacaaaga	cccagaatag	133440
	ccaaagctct	cctaagcaaa	aagaacgaaa	ctgtaggaat	gacattgcct	gtcttcaaat	133500
	tctactacag	agctaagctt	agtaaccaaa	acagcgtggt	actggcataa	aaacagacac	133560
	agagacaaaac	agaacaaaat	ttaaaaaacc	agaaataaat	ccacacacct	acagcaaat	133620
15	cattttttgac	aaagttgcca	agaacatact	ctggggaata	gataatgata	tctcttcaat	133680
	aaatagtgtg	gggaaaactg	gatatccata	tacataacag	tgaaactaga	cccctctctc	133740
	tctcactata	tacaaaaatc	aatcaaaaat	tgtttaagga	cttaaatcta	agacctcata	133800
	ctatgaaacc	actgcaagac	aaccttggcg	gaaactctcc	aagacatcag	tccaggcaaa	133860
	gatttcttga	gtaatatccc	acaagcacag	acaaccaaag	caaaaatgga	caaattggat	133920
20	cacatcaagt	taaaaagctt	ctgcacagta	agggaaacaa	ccaacaaaat	gaagagacaa	133980
	cccacagaat	gggagaaaat	atltgaaaaa	taccatctg	gcaagggatt	aaaaaccaga	134040
	atatatgcag	aatatataag	gagctcaaac	agtgtctatag	aaaaaaaaat	ctaataatct	134100
	gatttataaaa	tgggaaaaat	gttagaatag	acatttctta	aaataagaca	tacagatggc	134160
	aaaccgacat	ggaacggtgc	tcaacatcat	ggattatcac	agaaacacaa	tcaatcaaaa	134220
25	ctaaaactaa	aatgtgctat	catctcacc	cagttaaaat	ggctgatatc	cagaagacag	134280
	gcaataacaa	atgctggcaa	ggatgtgggg	aaaagggagc	cccatacac	tgttgctggg	134340
	attgtaaaatt	agtacaacca	ctgtggagag	cagcatgaaa	gttcctcaaa	aaactgaaag	134400
	aaagctacca	taggatccag	caatcccact	gctgtgtata	tactacaaaa	gaaagggaagt	134460
	cagtatatga	agaggtatct	gcactcccat	gtttgttgca	gccctgttca	caacagccaa	134520
30	gatttggaag	caacctaatg	gtccatcagc	agttgaatgt	ataaagaaaa	tgtggtgcat	134580
	atacacaatg	gagtattatt	caataataaa	aaggaaatgag	attgagtcac	ttgcaacaac	134640
	atggatggaa	ctggagatca	ttatgtgaag	tgaataaagc	caggcacaga	aagacaaaca	134700
	ttcaaatggt	cttactttat	aatgagatct	aaaaatcaaa	acaattgcac	ccatgttcat	134760
	aaagagtaaa	aggatgggta	ccagatgctg	agaacggtgg	tggggggata	gggaaagggtg	134820
35	gcagtgggta	acgggtacaa	aaaaatagaa	agaatgaata	agacttgcta	cttgatagca	134880
	cagcaagggtg	gctatagtc	gtaatttagt	tgtatatttt	taataatgaa	aggtgtataa	134940
	ttggattgtt	tctaacacaa	aggataatgc	ttaagaggat	ggatacccca	ttttccatga	135000
	tgtgattatt	tcacattgca	cgcttagatc	aaaacatcca	atgtaccca	taaatatata	135060
	catcttctat	gtaccataaa	aaattctgta	aaataaaata	tataaaaaa	ggtgacagat	135120
40	atggaaagaca	ggcaaagaag	agacgacatc	cacataatcc	gagtacctaa	gaaagaatgg	135180
	agtccagtg	atctcaggag	ccaccattct	aagccaattt	tctctggttc	tctcagtcac	135240
	cctaccaata	cgtgggcaat	cttgttttat	ttcaggatag	agtttttgaa	attatagatt	135300
	taagtatgct	ttctgttcta	ttacttttgg	taatttaatt	tagaaagaac	taatttgggc	135360
	acaaatttga	aaaaattcta	aatccaaaaa	aaaaaagaaa	aaaacacaca	cacaatcatc	135420
45	tataaggggg	atgatgacca	gtcctagatt	tctcaccagc	cacattcaag	atcagtaaat	135480
	ggtagagcaa	aacctgtagg	gtccttaagg	gggaacagaag	tagtggatag	tccagatctc	135540
	atatacagcc	aactgttctt	gaagaaaaaa	ggctgctgaa	aaggagtcc	aaacattcta	135600
	taatccataa	tctcatgatg	aaactactag	aggaagacca	ccagccatca	aaagggtgctt	135660
	ggagaaccca	gggccaagaa	ccaaaagtaa	atattaagt	tccttaactg	cgagactaag	135720
50	atagaaatga	ctgtggggga	ccatgtggcc	tcaacagagg	tgaaatggtg	tctgcctgac	135780
	aaagtggaca	ttttacaatg	atcaaaacac	agaatatgag	atagagagca	cttctgaatt	135840
	actgcctcac	tcacaaatac	tctcagccaa	aggacttcag	taaaaccaa	ttgggcata	135900
	tagacgtac	taacaaattc	taagaaaata	atattactga	ttacaatcac	atgatgctag	135960
	agatggaggg	gaaaagggaag	aggaaaccag	gtaatttcat	actcgtatat	agtaaagaac	136020
55	taaagtacat	tgtccaaaga	agaacaaaga	atattttgga	aagttataaa	ggtagccact	136080
	acacatagaa	gatagcaaag	aacaagaaaa	cttaagatgg	aaaacttttt	ggaagcataa	136140
	gaatagaaaa	tataaactac	taagataaga	ttgaagccaa	acagatctat	gaaaacaaca	136200
	aacatcaatg	gccttaactt	gcctattaaa	aggaagagac	tttcaaattg	gaccacaaga	136260
	taaaacccaa	ctctatatag	catatagta	ttacacacaa	aatgggaaaa	gctgaaaaaa	136320
60	cttgggcaaa	attcacccca	agcaaatctc	actgtttcct	ttgggacaaa	atgccaaagct	136380
	ccatgccagg	gaagatgatt	ctcctcagac	cttctcctca	ctctcccagt	cctcttaggg	136440
	aaggaaattgg	gtgttagagg	agggagactc	tgtcgattat	cagctgaagc	agtgggtgtgc	136500
	tcctgcgttg	cttctgacct	gggaaatgaa	gcagcaagac	tctttctgct	gtgtctttgc	136560
	ccagaagggc	catcccccca	gagcagagta	cccaggccgg	caggagcagt	gggtggaagcg	136620
65	tggaaaccac	gtctcctaca	gcagagacca	tcagaagcgg	agcctcgggt	ataagggaaa	136680
	caacgcgttc	tccttaacct	gggagtgaca	gacagcgtca	ttcctcacag	tgataccctg	136740

ES 2 906 462 T3

	tggttctagcc	atcttgccca	tgacagagcc	agcccagagc	cagcccagag	ccagcccctc	136800
	accatcctgg	agcctggcca	gctcgccaag	ctgcaccata	ggcctggaag	gcgtaggagac	136860
	ctgcggcagt	gccctgtcct	cccgtgaggc	ctgccatccc	tgccaggggt	cgctctggc	136920
	ttctccttct	ccaggaccgc	acggtccaga	ggctcagtgc	ctggagtagg	tggtgcctcc	136980
5	ctgctttctag	gcccagaccc	tcccttggtc	ctgaccccgg	gcctttccct	ctggcttgga	137040
	catccagggc	cctgtctcag	ctggggagct	gctcctgctc	aaggactgtc	ttccgcggga	137100
	tcgaaaggcc	gcgtcctgaa	caatgcgtgg	gccacgtaag	cggagcaggc	tctaaaggcc	137160
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137220
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137280
10	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	137340
	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	137400
	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	137460
	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	137520
	cagtgcgtgg	gccacgtgag	cggagcaggc	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgcgtgg	137580
15	gccacgggag	cggagcagac	tctaaaggcc	gcgtcctaaa	cagtgtgtgg	gccacgtgag	137640
	cggagcggcc	tctccactgc	cctcggggcc	gcagctccca	gctcagctcc	cagccctgct	137700
	cagggcagcc	aggccaggag	gtaccatcca	ggctaagtga	ccctcagggg	ggacaggtgc	137760
	cccaggagat	gccagctgtt	gggagaggct	gggggaccaa	ctcgacctgg	cctgtggggc	137820
	ctggcctggc	cacccattgt	aggatccagc	gccacgcct	gtgacactcg	tgtgctttcc	137880
20	ctggtgtgtg	cttgtggcag	gtgggggcag	agggctcctca	ggccagagag	ccactccccc	137940
	agcgccagac	caccctcttc	ctcactcccc	cacctcacc	cctcacaggt	gcctcccagg	138000
	ccatcagggc	ccaaccaccc	ctaaacaaat	gggtttctcg	cccctcgtgg	ctggaggtgg	138060
	gttctctcac	cattcccagc	ctaagactcc	atccccatgc	tggcagctgt	tcaaccatgt	138120
	ctagagagat	ccactgtccc	agacagcacc	tcagggtccc	ccgtcctgcc	tggaaacctg	138180
25	taggaaactc	cacaaaccgc	cgccattctg	tccacacccc	tacaggagcc	ccaacctct	138240
	cccacatcc	aggcttcctc	cccagacccc	tcatccctgc	cgcacgggtg	cctgaggggg	138300
	ccttcttggg	cagcgccctaa	gcaagccccc	agcacccttc	ggccccctca	aggcacacag	138360
	gccccctttc	caccagcct	caggaaacca	cctgtgtcct	ccaacgacag	gtcccagcct	138420
	cccagccttt	gccttgccctg	ttcctctccc	tggaaactctg	ccccgacaca	gacctctccc	138480
30	agcaagcccg	caggggcacc	tcccctgccc	ccagacaccc	tgtgcccgtc	agttcatccc	138540
	cagcagaggc	cctcaccagg	cacaccccca	tgtctacacc	tggccccagg	cctcagcctc	138600
	cctgaggggc	ccaccagcc	cgcgtctggc	cagtgggtgcg	tgcaaagccc	ctcaccaga	138660
	ctcgggcga	ggcagccagt	gcaggcgctg	ggaggggctc	tccttagacc	accttgacc	138720
	ttccctggca	cccacatgg	gaagagctga	gactcactga	ggaccagctg	aggctcagag	138780
35	aagggaacca	gcaactggtg	acacgcaggg	agcccacgcc	agggcgccgt	ggtgagtga	138840
	gccagtgcc	accactgag	gcctcccgtt	cagtgggacg	acggtgaaca	ggtggaacca	138900
	accaggcaac	ccccgccggg	ccccacagac	gggatcagag	caggaaaagg	ttcctgcccc	138960
	tgcaggccag	cgaggagccc	tggcgggggc	cgtggccctc	caggcgagga	ggctcccctg	139020
	gccaccgcc	ccggggcctc	tctgtgtctg	ggaaaacaag	tcagaaaagca	agtggatga	139080
40	aggtggcgtg	acagaccag	cttcagatct	cgtctaattt	acaaaagaaa	aggaaaaaca	139140
	cacttggcag	ccttcagcac	tctaatgatt	cttaacagca	gcaaattatt	ggcacaagac	139200
	tccagagtga	ctggcagggt	tgagggtctg	ggtctccac	gtgttttggg	gctaacagcg	139260
	gaaggagag	cactggcaaa	ggtgctgggg	gcccctggac	cgcacccgcc	ctggagaccg	139320
	cagccacatc	agccccagc	cccacaggcc	ccctaccagc	cgcagggttt	tggctgagct	139380
45	gagaaccact	gtgctaactg	gggacacagt	gattggcagc	tctacaaaaa	ccatgtctcc	139440
	cggggacccc	gggctgtggg	tttctgtagc	ccttggtcga	gggctgactc	accgtggctg	139500
	aatacttcca	gcactggggc	cagggcaccc	tggctaccgt	ctcctcaggt	gagtctgtg	139560
	tctggggata	gcggggagcc	aggtgtactg	ggccaggcaa	gggctttggc	ttcagacttg	139620
	gggacagggtg	ctcagcaaa	gaggtcggca	ggagggcgga	gggtgtgttt	ttgtatggga	139680
50	gaagcaggag	ggcagaggct	gtgctactgg	tacttcgata	tctggggccg	tggcacctcg	139740
	gtcactgtct	cctcagggtga	gtcccactgc	agccccctcc	cagtcttctc	tgtccaggca	139800
	ccagcccagg	tatctggggg	ctgcagccgg	cctgggtctg	gcctgaggcc	acaccagctg	139860
	ccattccctg	gttctgcgcc	atgggctgca	tgccagagcc	ctgctgtcac	ttagccctgg	139920
	ggccagctgg	agcccccaag	gacaggcagg	gaccccgctg	ggcttcagcc	ccgtcaggga	139980
55	ccctccacag	gtagcaagca	ggccgagggc	agggacggga	aggagaagtt	gtgggcagag	140040
	cctgggctgg	ggctgggcgc	tggctgttca	tgtgccgggg	accaggcctg	cgcttttagtg	140100
	tggctacaag	tgcttggagc	actggggcca	gggcagcccg	gccaccgtct	ccctgggaac	140160
	gtcaccctc	cctgcttggg	tctcagcccg	ggggtctgtg	tggctgggga	cagggacgcc	140220
	ggctgcctct	gctctgtgct	tgggcatgtg	gacccattcg	agtgtcctgc	acgggcagac	140280
60	gtttgtgtct	gggcaggaac	agggactgtg	tccctgtgtg	atgcttttga	tatctggggc	140340
	caagggacaa	tggctaccgt	ctcttcaggt	aagatggctt	tccttctgcc	tcctttctct	140400
	gggcccagcg	tcctctgtcc	tggagctggg	agataatgtc	cgggggctcc	ttggtctgcg	140460
	ctgggccatg	tggggccctc	cggggctcct	tctccggctg	tttgggacca	cgttcagcag	140520
	aaggcccttc	tttgggaact	gggactctgc	tgtctggggca	aagggtgggc	agagtcatgc	140580
65	ttgtgctggg	gacaaaaatga	ccttgggaca	cggggctggc	tgccacggcc	ggcccgggac	140640
	agtccgagag	tcaggttttt	gtgcaccctt	taatggggcc	tcccacaatg	tgactacttt	140700

ES 2 906 462 T3

	gactactggg	gccaggggaa	cctgggtcacc	gtctctctcag	gtgagtcctc	acaacctctc	140760
	tctctgttta	actctgaagg	gttttgctgc	atTTTTgggg	ggaaataagg	gtgctgggtc	140820
	tcttgccaag	agagccccgg	agcagcctgg	ggggctcagg	aggatgccct	gaggcaacag	140880
	cggccacaca	gacgaggggc	aagggtcca	gatgtctcct	cctcctgagc	ccagcagcac	140940
5	gggtctctct	gtggccaggg	ccaccctagg	cctctggggg	ccaatgccca	acaacccccg	141000
	ggccctcccc	gggctcagtc	tgagagggtc	ccagggacgt	agcgggggcg	cagttcttgc	141060
	ctgggggtcct	ggcattgttg	tcacaatgtg	acaactggtt	cgacccttgg	ggccagggaa	141120
	ccctggtcac	cgtctcctca	ggtgagtcct	caccaccccc	tctctgagtc	cacttaggga	141180
	gactcagctt	gccagggtct	cagggtcaga	gtcttgagg	cattttggag	gtcaggaaag	141240
10	aaagccgggg	agagggaccc	ttcgaatggg	aaccagcct	gtcctcccca	agtccggcca	141300
	cagatgtcgg	cagctggggg	gtccttcgg	ctgggtctgg	gtgacctctc	tccgcttcac	141360
	ctggagcatt	ctcaggggct	gtcgtgatga	ttgctgggtg	ggactctgtc	ccgctccaa	141420
	gcaccgcgtc	tctgggacgg	gtgcccccg	gggttttttg	actcctgggg	gtgacttagc	141480
	agcgtctgct	ttgcagttgg	acttcccagg	ccgacagtgg	tctggcttct	gaggggtcag	141540
15	gccagaatgt	gggggtacgt	ggaggccagc	agagggttcc	atgagaaggg	caggacaggg	141600
	ccacggacag	tcagcttcca	tgtgacggc	ggagacagaa	ggtctctggg	tggctgggtt	141660
	tttgtgggg	gaggatggac	attctgccat	tgtgattact	actactacta	cggtatggac	141720
	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcacgcgt	tcctcaggta	agaatggcca	ctctagggcc	141780
	tttgttttct	gctactgcct	gtgggggttc	ctgagcattg	caggttggtc	ctcggggcat	141840
20	gttccgaggg	gacctgggcg	gactggcca	caggggacgg	gcactggggt	gccttgagga	141900
	tctgggagcc	tctgtggatt	ttccgatgcc	tttggaaaat	gggactcagg	ttgggtgcgt	141960
	ctgatggagt	aactgagcct	ctagactgag	cattgcagac	taatcttgga	tatttgtccc	142020
	tgaggggagcc	ggctgagaga	agttgggaaa	taaactgtct	agggatctca	gagcctttag	142080
	gacagattat	ctccacatct	ttgaaaaact	aagaatctgt	gtgatgggtg	tgggtggagtc	142140
25	cctggatgat	gggataggga	ctttggaggc	tcatttgagg	gagatgctaa	aacaatccta	142200
	tggctggagg	gatagtgggg	gctgtagtgt	gagattttca	gttttttagaa	taaaagtatt	142260
	agctgcggaa	tatacttcag	gaccacctct	gtgacagcat	ttatacagta	tccgatgcat	142320
	agggacaaa	agtggagtgg	ggcactttct	ttagatttgt	gaggaatgtt	ccacactaga	142380
	ttgttttaaaa	cttcatttgt	tgggaaggaga	gctgtcttag	tgattgagtc	aagggagaaa	142440
30	ggcatctagc	ctcgggtctca	aaagggtagt	tgctgtctag	agagggtctg	tggagcctgc	142500
	aaaagtccag	ctttcaaagg	aacacagaag	tatgtgtatg	gaatattaga	agatgttgct	142560
	tttactctta	agttggttcc	taggaaaaat	agttaaatac	tgtgacttta	aatgtgaga	142620
	gggtttttcaa	gtaacttatt	ttttaaatgt	ccaaaattct	tgtcaatcag	tttgaggtct	142680
	tgtttgtgta	gaaactgatat	tacttaaaat	ttaaccgagg	aatgggagtg	aggctctctc	142740
35	ataacctatt	cagaactgac	ttttaacaat	aataaattaa	gtttcaaata	tttttaaatg	142800
	aattgagcaa	tgttgagttg	gagtcaagat	ggccgatcag	aaccagaaca	cctgcagcag	142860
	ctggcaggaa	gcaggtcatg	tggcaaggct	atttggggaa	gggaaaaata	aaccactagg	142920
	taaacttgta	gctgtgggtt	gaagaagtgg	ttttgaaaca	ctctgtccag	ccccaccaa	142980
	ccgaaagtcc	aggctgagca	aaacaccacc	tgggtaattt	gcattttcta	aataagttga	143040
40	ggatttcagcc	gaaactggag	aggtcctctt	ttaacttatt	gagttcaacc	ttttaatttt	143100
	agcttgagta	gttctagttt	ccccaaactt	aagtttatcg	acttctaaaa	tgtattttaga	143160
	attcattttc	aaaattaggt	tatgtaagaa	attgaaggac	tttagtgtct	ttaatttcta	143220
	atatattttag	aaaacttctt	aaaattactc	tattattctt	ccctctgatt	attgggtctcc	143280
	attcaattct	tttccaatac	ccgaagcatt	tacagtgaact	ttgttcatga	tcttttttag	143340
45	ttgtttgttt	tgcccttacta	ttaagacttt	gacattctgg	tcaaaacggc	ttcacaatat	143400
	tttttcaaga	ccactttctg	agtattcatt	ttaggagaaa	gacttttttt	ttaaatgaat	143460
	gcaattatct	agacttattt	cagttgaaca	tgctgggttg	tggttgagag	gacactcagt	143520
	cagtcagtga	cgtgaagggc	ttctaagcca	gtccacatgc	tctgtgtgaa	ctccctctgg	143580
	ccctgcttat	tgttgaatgg	gccaaaggct	tgagaccagg	ctgctgctgg	gtaggcctgg	143640
50	actttgggtc	tcccaccacg	acctgggaat	gtatggttgt	ggcttctgcc	acccatccac	143700
	ctggctgctc	atggaccagc	cagcctcggt	ggctttgaag	gaacaattcc	acacaaagac	143760
	tctggacctc	tccgaaacca	ggcaccgcaa	atggtaagcc	agaggcagcc	acagctgtgg	143820
	ctgctgctct	taaagcttgt	aaactgtttc	tgcttaagag	ggactgagtc	ttcagtcatt	143880
	gcttttagggg	gagaaagaga	catttgtgtg	tcttttgagt	accgttgtct	gggtcactca	143940
55	cattttaactt	tccttgaaaa	actagtaaaa	gaaaaatgtt	gcctgttaac	caataatcat	144000
	agagctcatg	gtacttttag	gaaatcttag	aaagcgtgta	tacaattgtc	tgggaattatt	144060
	tcagttaaagt	gtattagtgt	aggtactgat	gctgtctcta	cttcagttat	acatgtgggt	144120
	ttgaattttg	aatctattct	ggctcttctt	aagcagaaaa	tttagataaa	atggatacct	144180
	cagtggtttt	taatgtgggg	tttaatatag	aaggaaattt	aattggaagc	taatttagaa	144240
60	tcagtaagga	gggacccagg	ctaagaaggc	aatcctggga	ttctgggaaga	aaagatgttt	144300
	ttagttttta	tagaaaacac	tactacattc	ttgatctaca	actcaatgtg	gtttaatgaa	144360
	tttgaagttg	ccagtaaatg	tacttcctgg	ttgttaaaga	atggtatcaa	aggacagtgc	144420
	ttagatccga	ggtgagtgtg	agaggacagg	ggctggggta	tggatacgca	gaagggaaggc	144480
	cacagctgta	cagaattgag	aaagaataga	gacctgcagt	tgaggccagc	aggtcggctg	144540
65	gactaactct	ccagccacag	taatgaccca	gacagagaaa	gccagactca	taaagcttgc	144600
	tgagcaaaa	taagggaaca	aggttgagag	ccctagtaag	cgaggctcta	aaaagcacag	144660

ES 2 906 462 T3

	ctgagctgag	atgggtgggc	ttctctgagt	gcttctaaaa	tgcgctaaac	tgaggtgatt	144720
	actctgaggt	aagcaaagct	gggcttgagc	caaaatgaag	tagactgtaa	tgaactggaa	144780
	tgagctgggc	cgctaagcta	aactaggctg	gcttaaccga	gatgagccaa	actggaatga	144840
	acttcattaa	tctaggttga	atagagctaa	actctactgc	ctacactgga	ctgttctgag	144900
5	ctgagatgag	ctggggtgag	ctcagctatg	ctacgctgtg	ttggggtgag	ctgatctgaa	144960
	atgagatact	ctggagtagc	tgagatgggg	tgagatgggg	tgagctgagc	tgggctgagc	145020
	tagactgagc	tgagctaggg	tgagctgagc	tgggtgagct	gagctaagct	gggggtgagct	145080
	gagctgagct	tggctgagct	aggggtgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	145140
	ggggtaagct	gggatgagct	gggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	145200
10	gagctgggggt	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggct	gagctgggggt	gagctgagct	145260
	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gggggtgagct	145320
	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	145380
	gggggtgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	145440
	gggggtgagct	gggggtgagct	gagctgagct	ggagtgagct	gagctgggct	gagctgggggt	145500
15	gagctggggct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	145560
	gagctgggggt	gagctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gagctgagct	gagctgagct	145620
	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	gagctgagct	145680
	gggggtgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gggctgagct	gggctgagct	145740
	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggct	gagctgagct	145800
20	gagctgggggt	gagctgggct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgagct	gggggtgagct	145860
	gagctgagct	gggctgagca	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	145920
	gggctgagct	gggctgagct	gagctgagct	gggctgagct	gggctgagct	gggctgagct	145980
	gggctgagct	gggctgagct	gggggtgagct	gagctgggggt	gagctgggggt	gagctgagct	146040
	gggggtgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gagctgggggt	gagctgagct	gggggtgagct	146100
25	gagctgagct	gggggtgagct	gagctgagct	gggggtgagct	gagctaggggt	gaactgggct	146160
	gggtgagctg	gagtgagctg	agctgaggtg	aactgggggtg	agccgggatg	ttttgagttg	146220
	agctggggta	agatgagctg	aactggggta	aactgggatg	agctgtggtg	agcggagctg	146280
	gattgaactg	agctgtgtga	gctgagctgg	ggtcagctga	gcaagagtga	gtagagctgg	146340
	ctggccagaa	ccagaatcaa	ttaggctaag	tgagccagat	tgtgctggga	tcagctgtac	146400
30	tcagatgagc	tgggatgagg	taggctggga	tgagctgggc	tagctgacat	ggattatgtg	146460
	aggctgagct	agcatgggct	ggcctagctg	atgagctaag	cttgaatgag	cggggctgag	146520
	ctggactcag	atgtgctaga	ctgagctgta	ctggatgatc	tgggtgtaggg	tgatctggac	146580
	tcaactgggc	tggctgatgg	gatgcgccag	ggtgaactag	gctcagataa	gttaggctga	146640
	gtagggcctg	gttgagatgg	ttcgggatga	gctgggaaaa	gatggactcg	gaccatgaac	146700
35	tgggctgagc	tgggttgagg	gaccatgaat	tgagctgaac	tgagtgcagc	tgggataaac	146760
	tgggttgagc	taagaataga	ctacctgaat	tgtgccaaac	tcggctggga	tcaattggaa	146820
	attatcagga	tttagatgag	ccggactaaa	ctatgctgag	ctggactggt	tggatgtgtt	146880
	gaactggcct	gctgctgggc	tggcatagct	gagttgaact	taaattgagga	aggctgagca	146940
	aggctagcct	gcttgcatag	agctgaactt	tagcctagcc	tgagctggac	cagcctgagc	147000
40	tgagtaggtc	ttaactgagt	taaaaatcaa	cagggataat	ttaacagcta	atttaacaa	147060
	cctgaggtct	gagattgaat	gagcagagct	gggatgaact	gaatgagttt	caccaggcct	147120
	ggaccagtta	ggctaggacc	tcgttctata	gaggcagact	gtgtgctaca	gtggagtttc	147180
	aagatgattc	catgagtcct	ccccgcccc	aacataaccc	accttcctcc	taccctacac	147240
	gcctgtcttg	tgtgtaaata	ccagctttgt	gtgctgatac	agaagcctga	gccccctccc	147300
45	cacctccacc	tacctattac	tttgggatga	gaatagtctt	cccagccagt	gtctcagagg	147360
	gaagccaagc	agatcagacc	caaggctact	tgagaagcca	ggatctaggc	ctctccctga	147420
	gaacgggtgt	tcattgccct	agagttggct	gaagggccag	atccacctac	tctagaggca	147480
	tctctccctg	tctgtgaagg	cttccaaagt	cacgttccctg	tggctagaag	gcagctccat	147540
	agccctgctg	cagtttctgc	ctgtatacca	ggttcaccta	ctaccatata	tagccctgcc	147600
50	tgccttaaga	gtagcaacaa	ggaaatagca	gggtgtagag	ggatctcctg	tctgacagga	147660
	ggcaagaaga	cagattctta	ccccctcatt	tctcttttat	ccctctcttg	tcctcagaga	147720
	gtcagtcctt	cccaaagtgc	ttccccctcg	tctcctcgca	gagccccctg	tctgataaga	147780
	atctggtggc	catgggctgc	ctggccccgg	acttccctgcc	cagcaccatt	tccttcacct	147840
	ggaactacca	gaacaacact	gaagtcatcc	agggatatcag	aaccttccca	acactgagga	147900
55	cagggggcaa	gtacctagcc	acctcgaggg	tgttgctgtc	tcccaagagc	atccttgaag	147960
	gttcagatga	atacctggtg	tgcaaaatcc	actacggagg	caaaaacaaa	gatctgcatg	148020
	tgcccatcc	aggtaagaac	caaaccctcc	cagcaggggt	gcccaggccc	aggcatggcc	148080
	cagaggggagc	agcgggggtg	ggcttagggc	aagctgagct	cacaccttga	cctttcattc	148140
	cagctgtcgc	agagatgaac	cccaatgtaa	atgtgttcgt	cccaccacgg	gatggcttct	148200
60	ctggccctgc	acacgcgaag	tctaaactca	tctgcgaggc	cacgaacttc	actccaaaa	148260
	cgatcacagt	atcctgggta	aaggatggga	agctcgtgga	atctggcttc	accacagatc	148320
	cgggtgaccat	cgagaacaaa	ggatccacac	cccaaactca	caaggtcata	agcacactta	148380
	ccatctctga	aatcgactgg	ctgaacctga	atgtgtacac	ctgccgtgtg	gatcacaggg	148440
	gtctcacctt	cttgaagaac	gtgtcctcca	catgtgctgc	cagtgagtgg	cctgggctaa	148500
65	gcccaatgcc	tagccctccc	agattagggg	agtctctcta	caattatggc	caatgccacc	148560
	cagacatggt	catttgctcc	ttgaactttg	gctccccaga	gtggccaagg	acaagaatga	148620

ES 2 906 462 T3

	gcaataggca	gtagaggggt	gagaatcagc	tggaaggacc	agcatcttcc	cttaagtagg	148680
	tttgggggat	ggagactaag	cttttttcca	acttcacaac	tagatatgtc	ataacctgac	148740
	acagtgttct	cttgactgca	ggtccctcca	cagacatcct	aaccttcacc	atccccccct	148800
	cctttgccga	catcttcctc	agcaagtccg	ctaacctgac	ctgtctggtc	tcaaacctgg	148860
5	caacctatga	aacctgaat	atctcctggg	cttctcaaag	tggtgaacca	ctggaaacca	148920
	aaattaaaat	catggaaagc	cctcccaatg	gcaccttcag	tgctaagggt	gtggctagt	148980
	tttgtgtgga	agactggaat	aacaggaagg	aatttgtgcg	tactgtgact	cacagggatc	149040
	tgccttcacc	acagaagaaa	ttcatctcaa	aacctaatgg	taggtatccc	cccttccctt	149100
	cccctccaat	tgcaggaccc	ttcctgtacc	tcatagggag	ggcaggtcct	cttccaccct	149160
10	atcctcacta	ctgtcttcat	ttacagaggt	gcacaaacat	ccacctgctg	tgtacctgct	149220
	gccaccagct	cgtgagcaac	tgaacctgag	ggagtcagcc	acagtcacct	gcctggtgaa	149280
	gggcttctct	cctgcagaca	tcagtgtgca	gtggcttcag	agagggcaac	tcttgcccca	149340
	agagaagtat	gtgaccagt	ccccgatgcc	agagcctggg	gccccaggct	tctactttac	149400
	ccacagcatc	ctgactgtga	cagaggagga	atggaactcc	ggagagacct	atacctgtgt	149460
15	tgtaggccac	gaggccctgc	cacacctggg	gaccgagagg	accgtggaca	agtccactgg	149520
	taaaccacac	ctgtacaatg	tctccctgat	catgtctgac	acaggcgcca	cctgctattg	149580
	accatgctag	cgctcaacca	ggcaggccct	gggtgtccag	ttgctctgtg	tatgcaaaat	149640
	aacctatgtca	gagtggagatg	ttgcatttta	taaaaattag	aaataaaaaa	aatccattca	149700
	aacgtcactg	gttttgatta	tacaatgctc	atgcctgctg	agacagttgt	gttttgcttg	149760
20	ctctgcacac	accctgcata	cttgccctcca	ccctggccct	tcctctacct	tgccagtttc	149820
	ctccttgtgt	gtgaactcag	tcaggcttac	aacagacaga	gtatgaacat	gcgattcctc	149880
	cagctacttc	tagatatatg	gctgaaagct	tgcattgcctg	caggctcgact	ctagaggatc	149940
	cccgggtacc	gagctcgaat	tcgccctata	gtgagtcgta	ttacaattca	ctggccgctg	150000
	ttttacaacg	tcgtgactgg	gaaaaccttg	gcgttaccca	acttaatcgc	cttgacgac	150060
25	atcccccttt	cgccagctgg	cgtaatagcg	aagaggcccg	caccgatcgc	ccttcccaac	150120
	agttgcgcag	cctgaatggc	gaatggcgcc	tgatgcggta	ttttctcctt	acgcatctgt	150180
	gcggtatttc	acaccgcata	tggtgcactc	tcagtacaat	ctgctctgat	gccgcatagt	150240
	taagccagcc	ccgacacccg	ccaacacccg	ctgacgcgaa	ccccttgc		150288
30	<210> 71						
	<211> 23						
	<212> ADN						
	<213> Secuencia artificial						
35	<220>						
	<223> sintética						
	<400> 71						
	ggaaggtgtg cacaccgctg gac						23
40	<210> 72						
	<211> 23						
	<212> ADN						
	<213> Secuencia artificial						
45	<220>						
	<223> sintética						
	<400> 72						
50	ggaaggtgtg cacaccactg gac						23
	<210> 73						
	<211> 23						
	<212> ADN						
55	<213> Secuencia artificial						
	<220>						
	<223> sintética						
	<400> 73						
60	ggaaggtgtg cacactgctg gac						23
	<210> 74						
	<211> 23						
65	<212> ADN						
	<213> Secuencia artificial						

	<220>	
	<223> sintética	
5	<400> 74 agactgtgcg cacaccgctg gac	23
	<210> 75	
	<211> 22	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintética	
15	<400> 75 tcttatcaga cagggggctc tc	22
	<210> 76	
	<211> 22	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> sintética	
	<400> 76 aagaagcaca cgactgaggc ac	22
30	<210> 77	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<221> variación	
	<222> (12)...(12)	
	<223> w = a o t	
40	<220>	
	<223> sintética	
	<400> 77 agtggataga cwgatggggg tg	22
45	<210> 78	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> sintética	
	<400> 78 agtggataga ccgatggggc tg	22
	<210> 79	
	<211> 22	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintética	
65	<400> 79 aagggataga cagatggggc tg	22

ES 2 906 462 T3

	<210> 80	
	<211> 22	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintética	
10	<400> 80	
	ggaagacatt tgggaaggac tg	22
	<210> 81	
	<211> 22	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sintética	
20	<400> 81	
	ggaagatgga tacagttggt gc	22

REIVINDICACIONES

1. Un roedor cuyo locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena está restringido de forma que comprende un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos y que no comprende un locus de región variable de cadena pesada de inmunoglobulina endógena funcional;
 5 en el que el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos y uno o más segmentos génicos J_H están enlazados operativamente a un gen de región constante de cadena pesada de inmunoglobulina no humana, en el que el segmento génico V_H humano único es un segmento génico V_H polimórfico asociado con un alto número de copias en poblaciones humanas;
 10 en el que el roedor además comprende uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana enlazados operativamente a uno o más segmentos génicos J_L humanos; y
 15 en el que el segmento génico V_H humano único es un miembro de la familia del segmento V_{H3} , o una variante polimórfica del mismo.
2. El roedor de la reivindicación 1 cuyo locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena consiste en un segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos.
 20
3. El roedor de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es una rata o un ratón.
4. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ratón comprende una delección de todos los segmentos génicos V_H , D_H y, J_H endógenos.
 25
5. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos sustituyen todos los segmentos génicos V_H , D_H y, J_H endógenos en un locus de cadena pesada de inmunoglobulina endógena en la línea germinal de dicho roedor.
 30
6. El roedor de la reivindicación 5, en el que el uno o más segmentos génicos V_L humanos y el uno o más segmentos génicos J_L humanos sustituyen todos los segmentos génicos V_L y J_L endógenos en un locus de cadena ligera de inmunoglobulina endógena.
 35
7. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el uno o más segmentos génicos V_L humanos y/o el uno o más segmentos génicos J_L humanos se seleccionan de segmentos génicos κ humanos y λ humanos.
8. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el uno o más segmentos génicos V_L de inmunoglobulina humana y uno o más segmentos génicos J_L humanos están operativamente enlazados a un gen constante de cadena ligera no humano, por ejemplo, un gen de región constante κ o λ de ratón o de rata.
 40
9. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos están operativamente enlazados a un gen de región constante de inmunoglobulina de ratón o de rata.
 45
10. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segmento génico V_H humano único, uno o más segmentos génicos D_H humanos, y uno o más segmentos génicos J_H humanos están operativamente enlazados a un gen de región constante de IgM de roedor.
 50
11. El roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segmento génico V_H humano único es un segmento V_{H3} seleccionado de: V_{H3-7} , V_{H3-9} , V_{H3-11} , V_{H3-13} , V_{H3-15} , V_{H3-16} , V_{H3-20} , V_{H3-21} , V_{H3-23} , V_{H3-30} , $V_{H3-30-3}$, $V_{H3-30-5}$, V_{H3-33} , V_{H3-35} , V_{H3-38} , V_{H3-43} , V_{H3-48} , V_{H3-49} , V_{H3-53} , V_{H3-64} , V_{H3-66} , V_{H3-72} , V_{H3-73} , V_{H3-74} y variantes polimórficas de los mismos.
 55
12. Una célula o un tejido derivado del roedor de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
 60
13. Un procedimiento para producir una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio V_H humano que comprende las etapas de: (a) inmunizar a un roedor de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 con un antígeno de interés; (b) permitir que dicho ratón desarrolle una respuesta inmunitaria al antígeno de interés; y (c) obtener una secuencia de ácido nucleico de región V_H de inmunoglobulina que codifica
 65

un dominio de V_H humano de dicho ratón.

14. Uso de un roedor de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en un procedimiento para producir una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada humana.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el dominio variable de cadena pesada humana **se caracteriza por** tener secuencias FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3 humanas derivadas de un segmento génico V_H3-23 polimórfico humano.

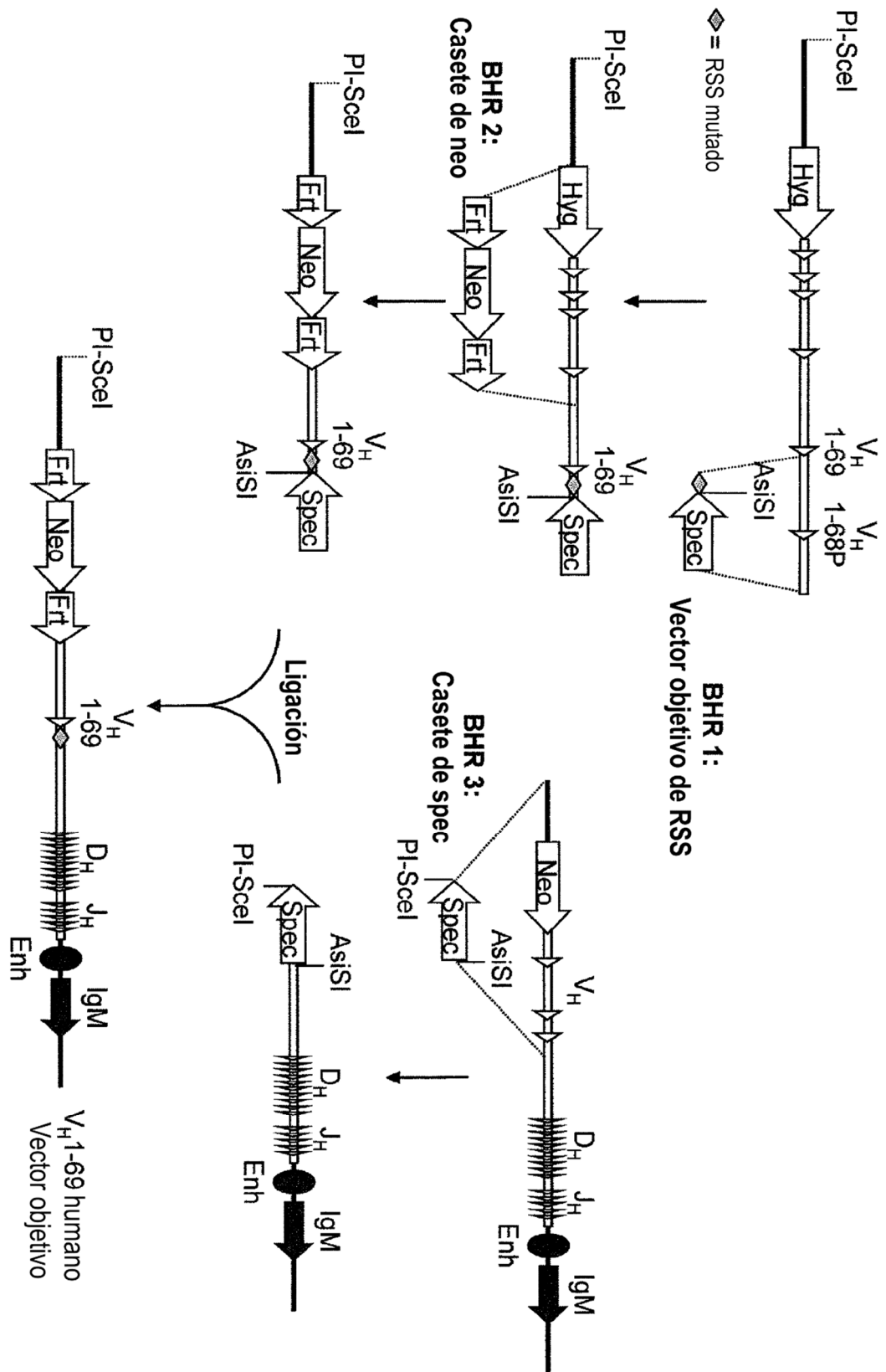
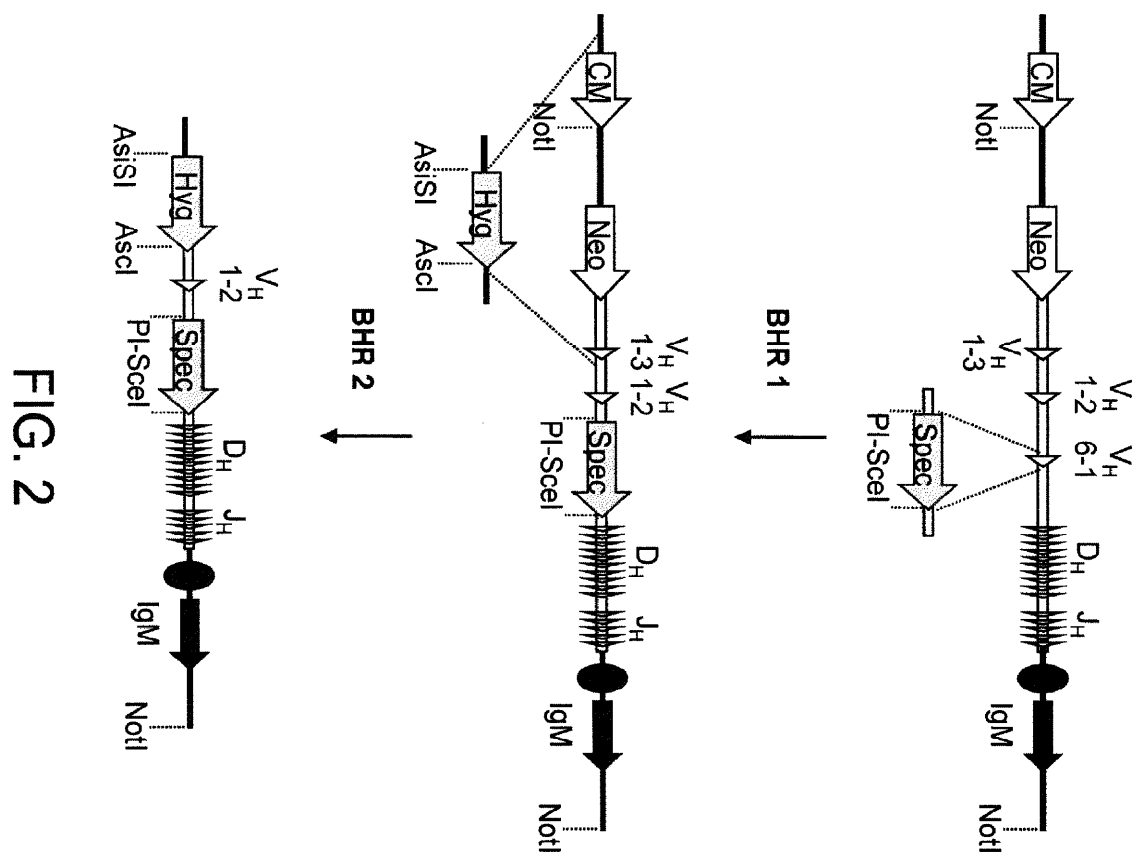


FIG. 1



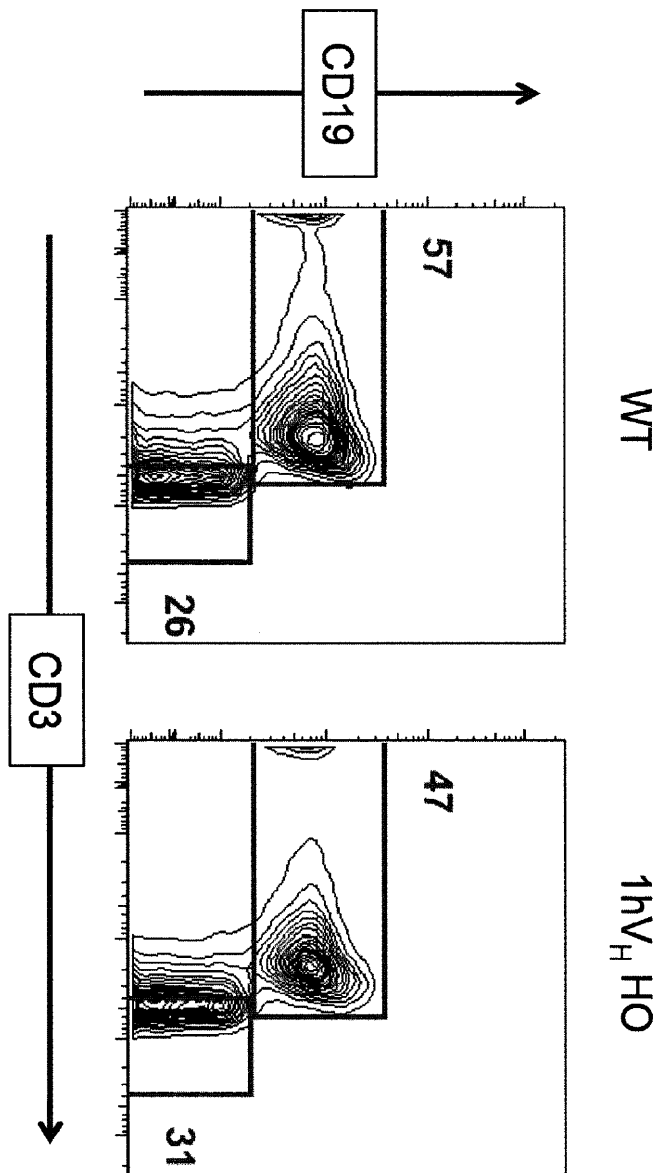
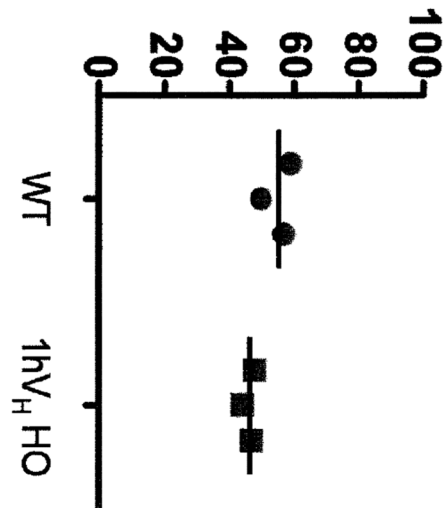


FIG. 3

% de linfocitos B CD19⁺ en el bazo



Linfocitos B/bazo CD19⁺ (x10⁷)

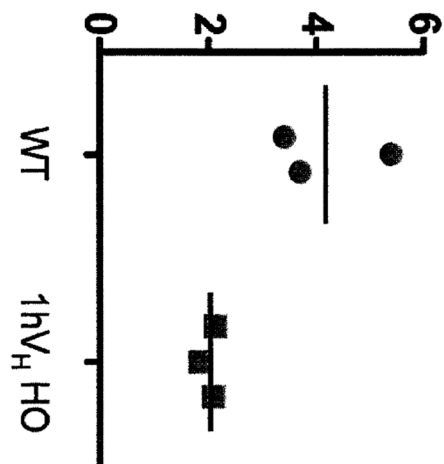
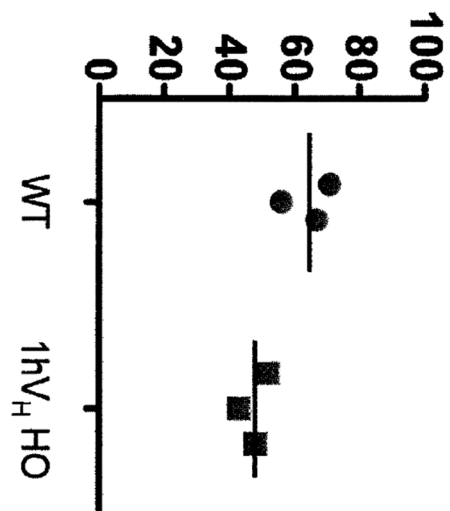


FIG. 4A

% de linfocitos B CD19⁺ en la médula ósea



CD19⁺ linfocitos B/fémur (x10⁶)

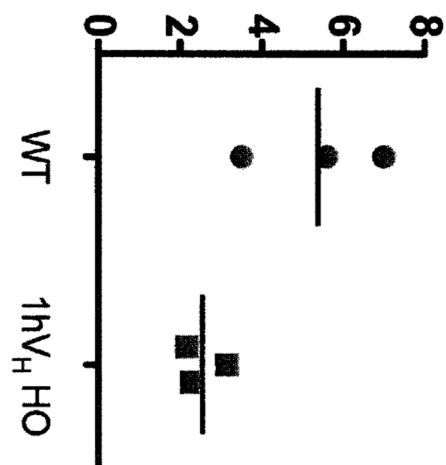


FIG. 4B

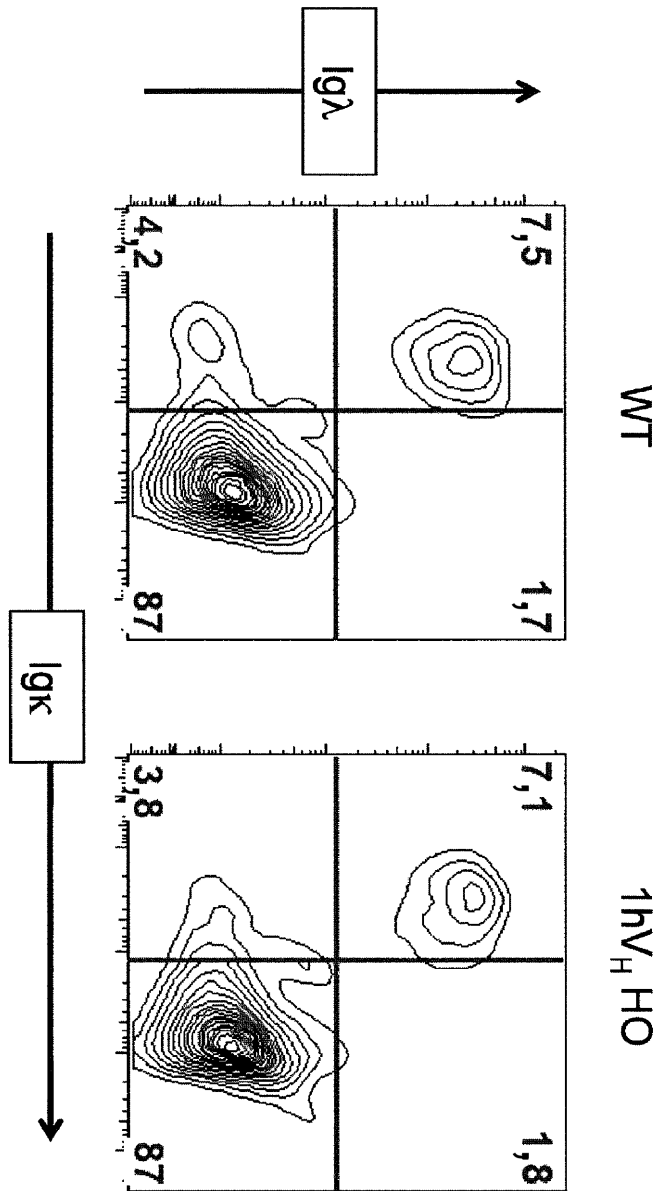


FIG. 5

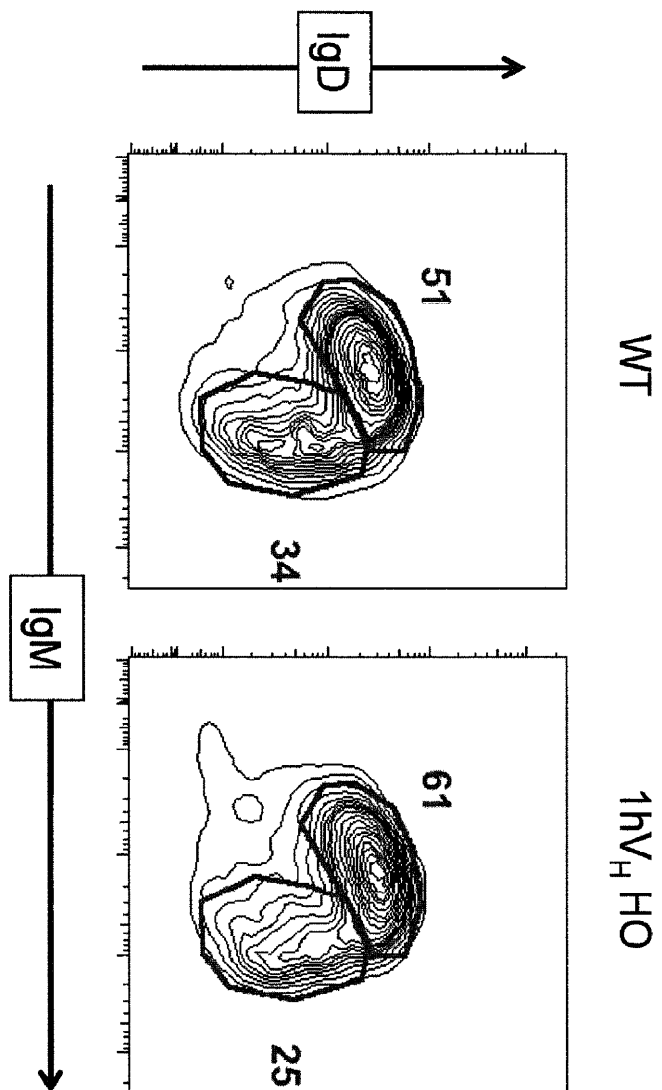


FIG. 6

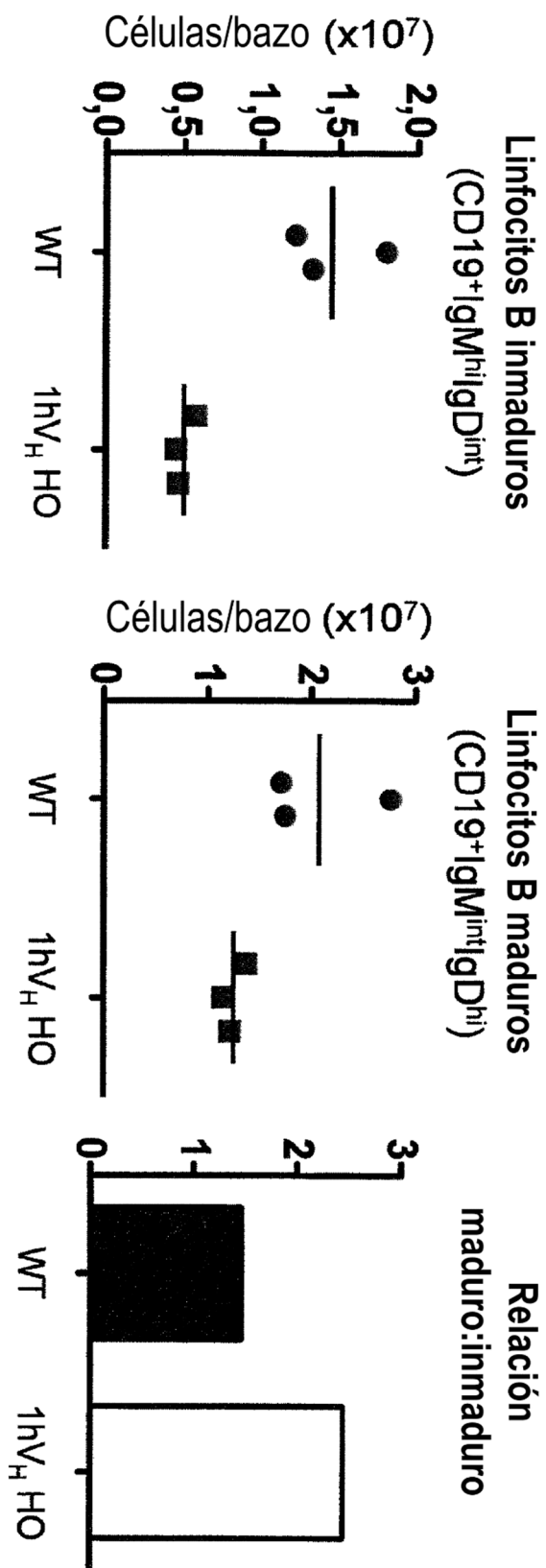


FIG. 7

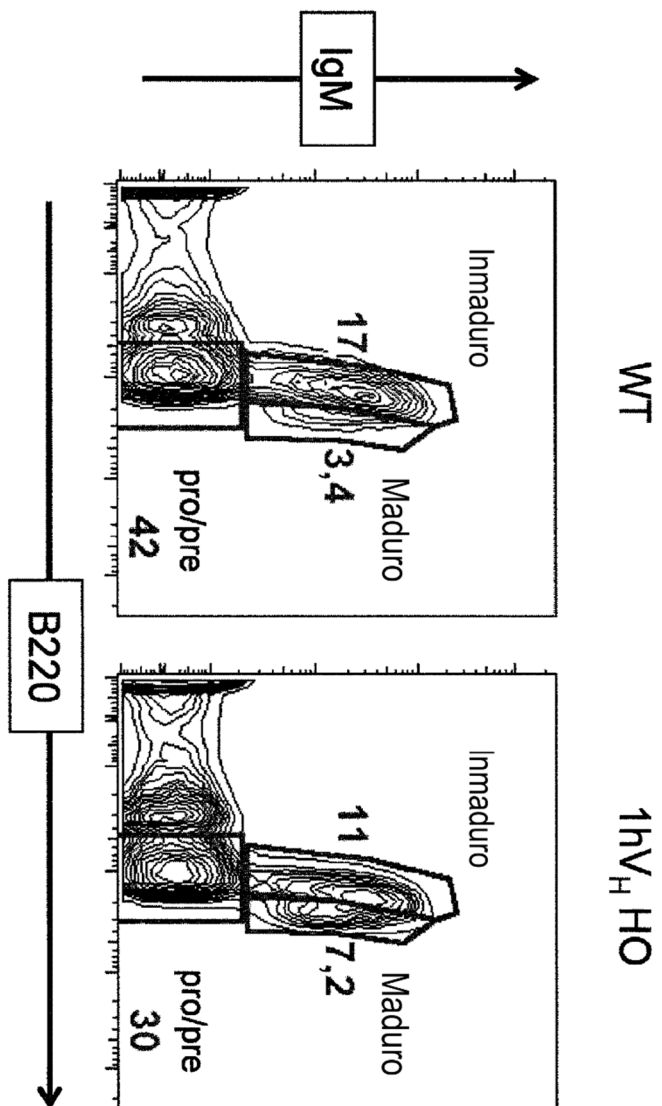


FIG. 8

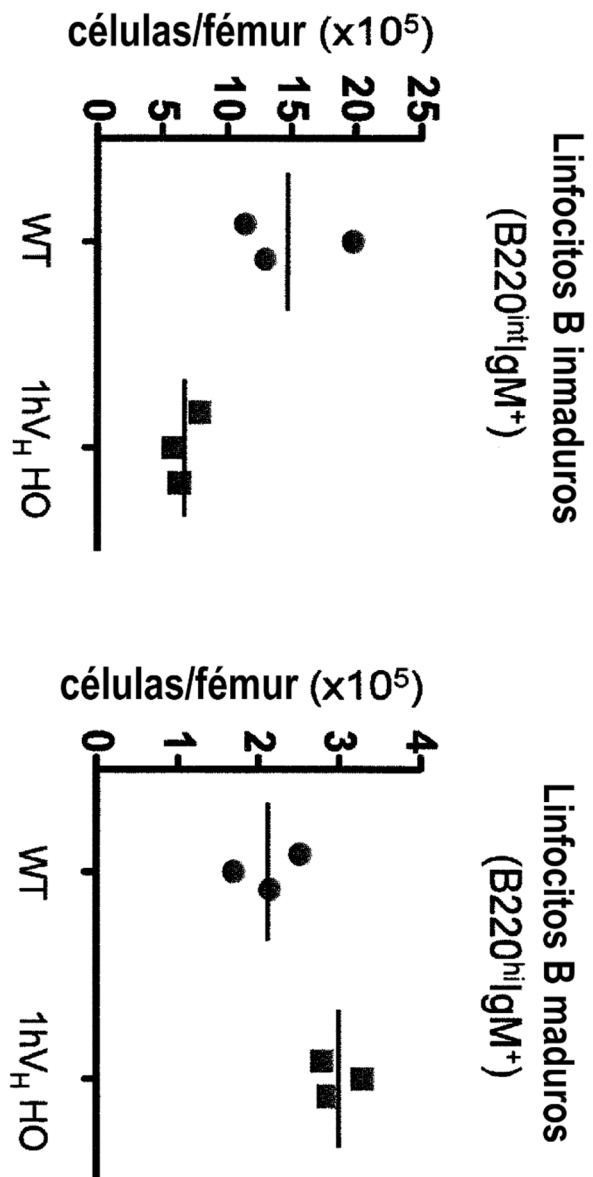


FIG. 9

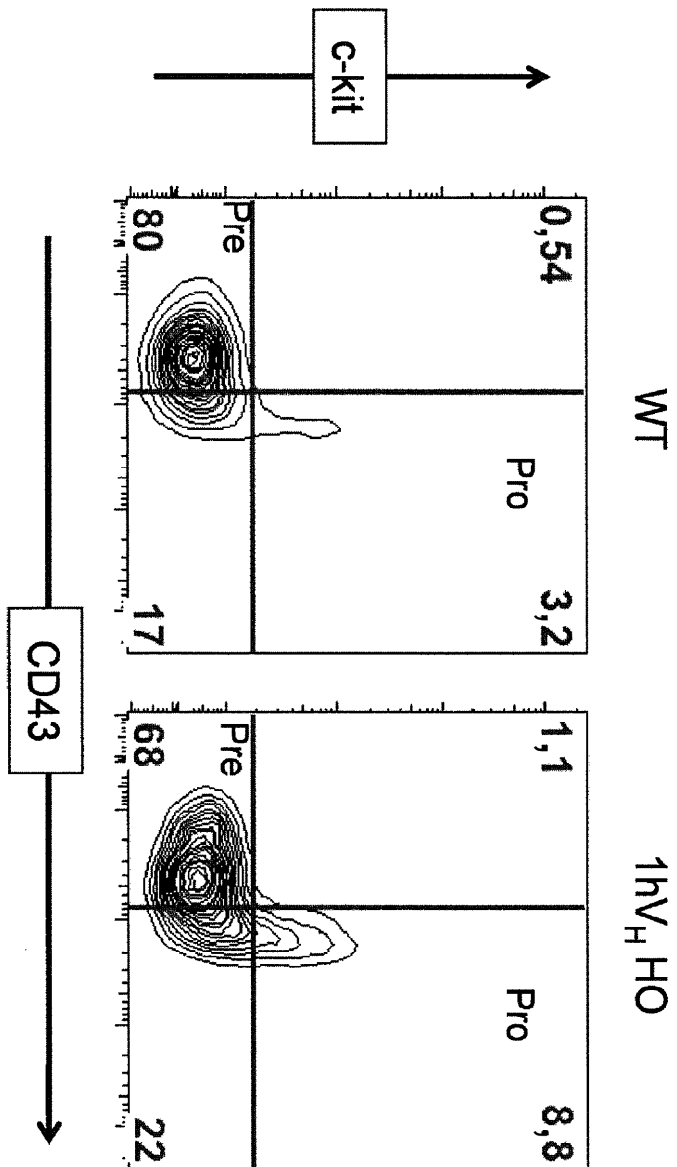


FIG. 10

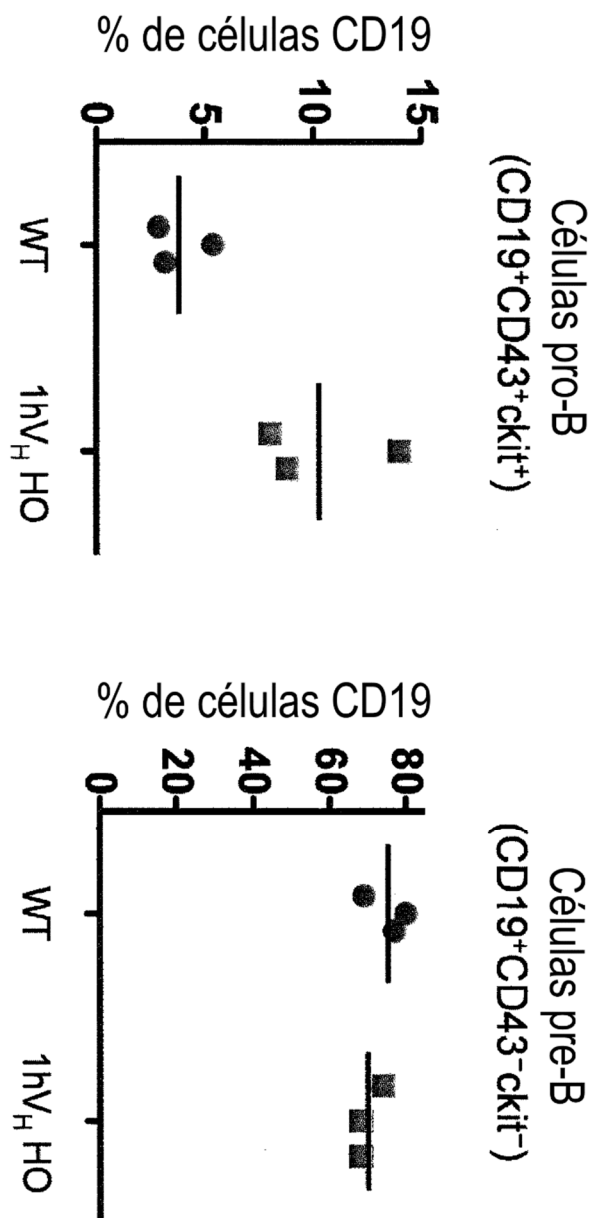


FIG. 11A

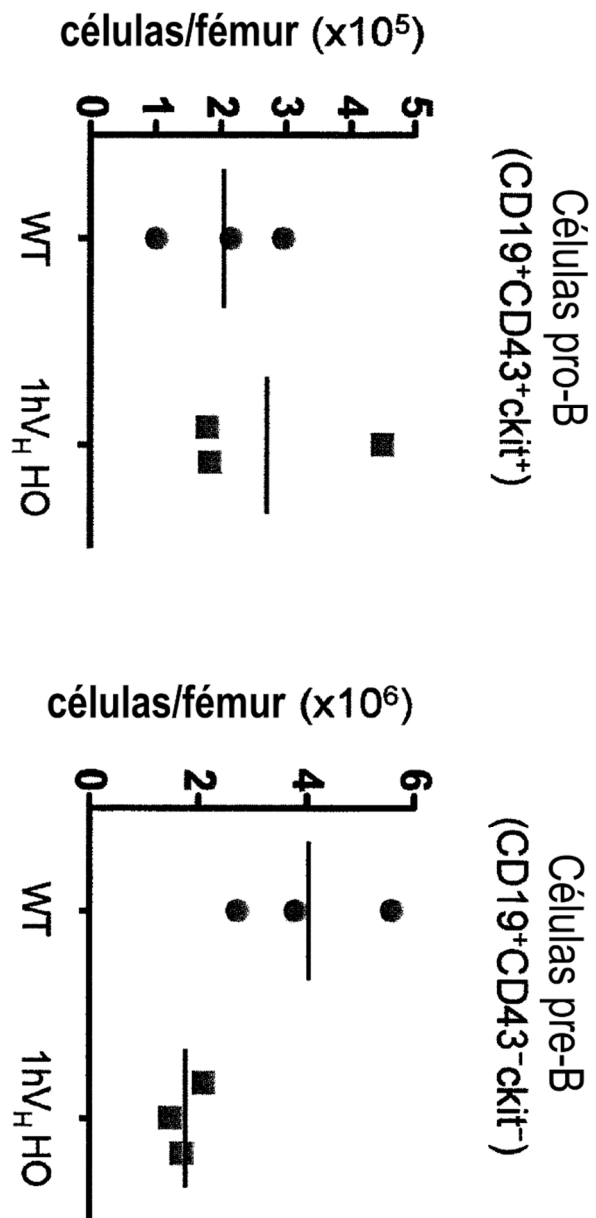


FIG. 11B

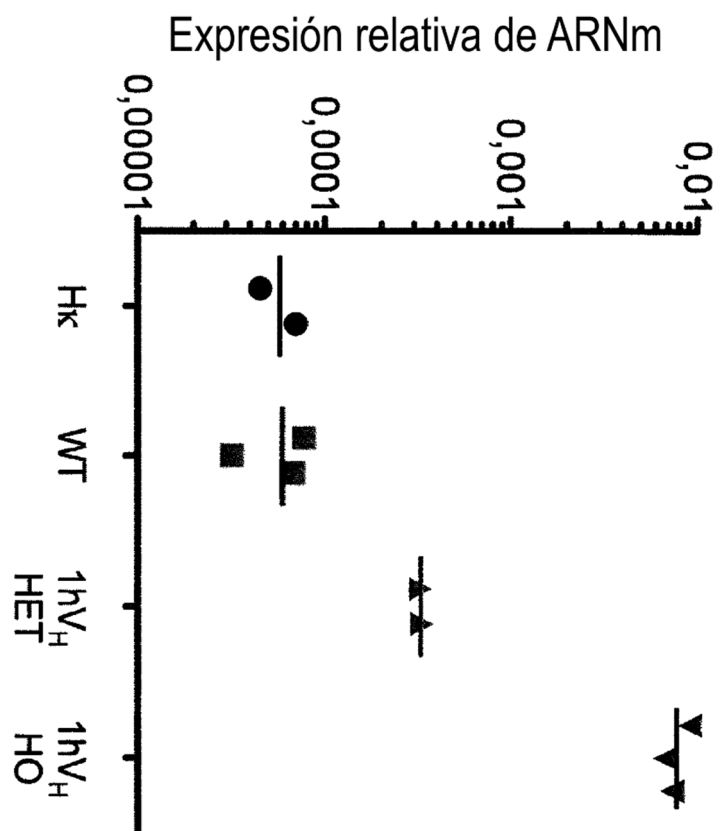


FIG. 12

```

      10      20      30      40      50      60      70
VH1-69*01 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*02 CAGGTCCAGCTGGTGCaaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*03 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*04 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*05 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*06 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*07 -----AGAAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*08 CAGGTCCAGCTGGTGCaaTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*09 CAGGTgCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*10 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCaGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*11 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*12 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
VH1-69*13 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCaGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT
      CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCTCGGTGAAGGTCTCTCTGCAAGGCTTCT

      80      90      100      110      120      130      140      150
VH1-69*01 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*02 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*03 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*04 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*05 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*06 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*07 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*08 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATaCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*09 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*10 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*11 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAaGG
VH1-69*12 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
VH1-69*13 GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG
      GGAGGACACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGG

      160      170      180      190      200      210      220
VH1-69*01 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*02 ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*03 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*04 ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*05 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCaCGGACGAATCC
VH1-69*06 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*07 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*08 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*09 ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*10 ATCATCCCTATCTTTGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACaAATCC
VH1-69*11 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*12 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
VH1-69*13 ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC
      ATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCC

      230      240      250      260      270      280      290
VH1-69*01 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*02 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*03 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGATgACACGGC -----
VH1-69*04 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*05 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA ---
VH1-69*06 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*07 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG -----
VH1-69*08 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*09 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*10 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*11 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*12 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
VH1-69*13 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAA
      ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA

```

FIG. 13

FIG. 14

Alelo V _H 1-69	Alelo V _H 1-69												
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
01	100	94,9	91,8	95,9	99	99	77,6	95,9	95,9	96,9	98	100	100
02	95,9	100	86,7	99	93,9	95,9	74,5	99	99	98	96,9	94,9	94,9
03	92,9	88,8	100	87,8	90,8	90,8	82,4	87,8	87,8	88,8	89,8	91,8	91,8
04	95,9	100	88,8	100	94,9	96,9	75,5	98	100	99	98	95,9	95,9
05	100	95,9	92,9	95,9	100	98	76,5	94,9	94,9	95,9	96,9	99	99
06	99,0	96,9	91,8	96,9	99	100	76,5	96,9	96,9	98	96,9	99	99
07	77,6	75,5	83,5	75,5	77,6	76,5	100	75,5	75,5	74,5	77,6	77,6	77,6
08	96,9	99	89,8	99	96,9	98	76,5	100	98	96,9	98	95,9	95,9
09	95,9	100	88,8	100	95,9	96,9	75,5	99	100	99	98	95,9	95,9
10	96,9	99	89,8	99	96,9	98	74,5	98	99	100	96,9	96,9	96,9
11	98	98	90,8	98	98	96,9	77,6	99	98	96,9	100	98	98
12	100	95,9	92,9	95,9	100	99	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100
13	100	95,9	92,9	95,9	100	99,0	77,6	96,9	95,9	96,9	98	100	100

% de similitud

FIG. 15

VH1-2*01 GAGCCCACTCCCAAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAAGTGAAGAA--GCTGGGGGCTCAAGTGAA
 10 20 30 40 50 60 70
 VH1-2*02 GAGCCCACTCCCAAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAAGTGAAGAA--GCTGGGGGCTCAAGTGAA
 VH1-2*03 GAGCCCACTCCCAAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAAGTGAAGAA--GCTGGGGGCTCAAGTGAA
 VH1-2*04 -----CAGGTG-CAGCTGGTGCAG-TCTG---GGGCTGAAGTGAAGAA--GCTGGGGGCTCAAGTGAA
 VH1-2*05 GACCGTgtcgtcAGATCTCAGCctGctCAGCTCcatGTaggGCTGtgAGtAgAACGTTGCTGGGGGCTCAAGTGAA
 GAGCCCACTCCCAAGGTGTGAGCTGGTGCAGCTCTGTGTGGGCTGAAGTGAAGAACGTTGCTGGGGGCTCAAGTGAA
 80 90 100 110 120 130 140 150
 VH1-2*01 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTTGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
 VH1-2*02 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTTGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
 VH1-2*03 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTTGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
 VH1-2*04 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTTGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGG--GTGCGA-----CAGGCCCC
 VH1-2*05 cctgccCTG--AaactTCTGtgcaTAgTtGtgccaccACTgtTAggtTgATCCGTccATCCACTCAAGCCct
 GGTCTCTCTGCAAGGCTTCTTGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGTCCGTGCGATCCACTCAAGCCCC
 160 170 180 190 200 210 220
 VH1-2*01 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCCTAAACAGTGGTGCGACAAAACTATGCAAGAAgTTT--CAG
 VH1-2*02 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCCTAAACAGTGGTGCGACAAAACTATGCAAGAAgTTT--CAG
 VH1-2*03 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCCTAAACAGTGGTGCGACAAAACTATGCAAGAAgTTT--CAG
 VH1-2*04 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCCTAAACAGTGGTGCGACAAAACTATGCAAGAAgTTT--CAG
 VH1-2*05 TgtccAgGGGcCTG---TcGcAc---cCAgtgCaTAtAgTAgccGgtgAAAggtgtAtcCAGAAgCcCTTGGcAg
 TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGATGGATCAACCCCTAAACAGTGGTGCGACAAAACTATGCAAGAAgTTTGGcAg
 230 240 250 260 270 280 290 300
 VH1-2*01 GGCAGGGTCAACCAgtACCAAGGGGACACGTCcA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAAGCAAGGCTGAAGATCTGAAC
 VH1-2*02 GGCAGGGTCAACCAgtACCAAGGGGACACGTCcA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAAGCAAGGCTGAAGATCTGAAC
 VH1-2*03 GGCAGGGTCAACCAgtACCAAGGGGACACGTCcA--TCAGCAC-AGCCTACATGGAGCTGAAGCAAGGCTGAAGATCTGAAC
 VH1-2*04 GGCtGGGTCAACCAgtAGcCcaGgtctcTCACTCAGGCCCAgACTgCAcc-AGCTGcAc--CTGgGA--Gtg
 VH1-2*05 GAgAcctTCAcTgAggCcccaGgtctcTCACTCAGGCCCAgACTgCAcc-AGCTGcAc--CTGgGA--Gtg
 GGCAGGGTCAACCAgtACCAAGGGGACACGTCcACTCAGCACCAgCCTTACATGGAGCTGAAGCAAGGCTGAAGATCTGAAC
 310 320 330
 VH1-2*01 GACACGGGtCGTGTATTACCTGTGCGAGA---
 VH1-2*02 GACACGGGcCGTGTATTACCTGTGCGAGAAGAA
 VH1-2*03 GACACGGGcCGTGTATTACCTGTGCGAGAAGAA
 VH1-2*04 GACACGGGcCGTGTATTACCTGTGCGAGA---
 VH1-2*05 GACAC--cTGTgAg-ACT-cGCGA-----
 GACACGGGcCGTGTATTACCTGTGCGAGAAGAA

FIG. 16

FIG. 17

% de identidad						
Alelo V _H 1-2		Alelo V _H 1-2				
		01	02	03	04	05
01		100	96,9	94,9	95,9	99,0
02		96,9	100	98,0	99,0	98,0
03		94,9	98,0	100	96,9	95,9
04		95,9	99,0	96,9	100	96,9
05		99,0	98,0	95,9	96,9	100

% de similitud

FIG. 18

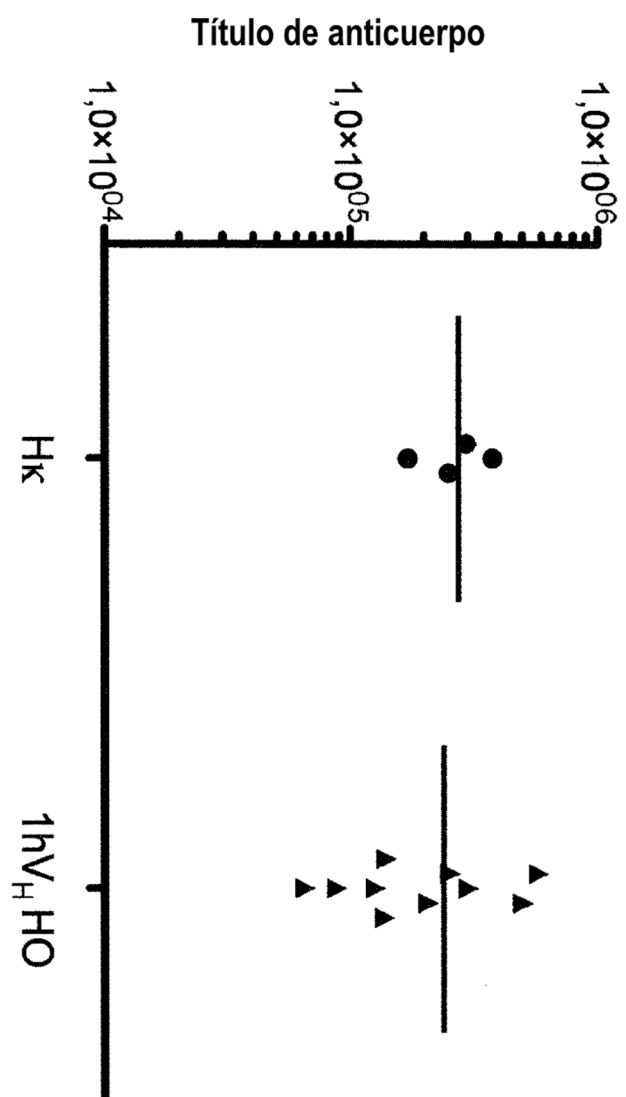


FIG. 19

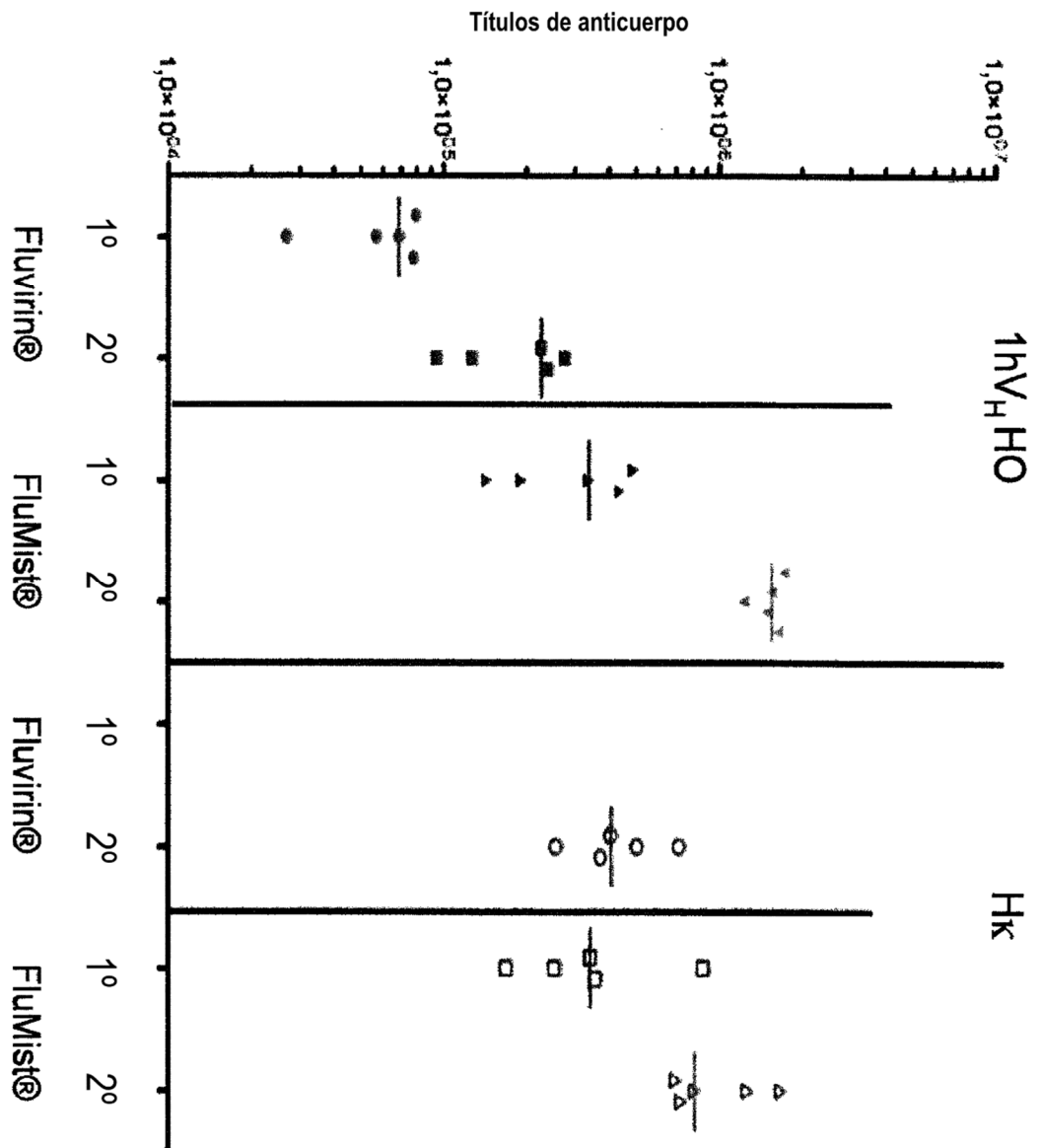


FIG. 20

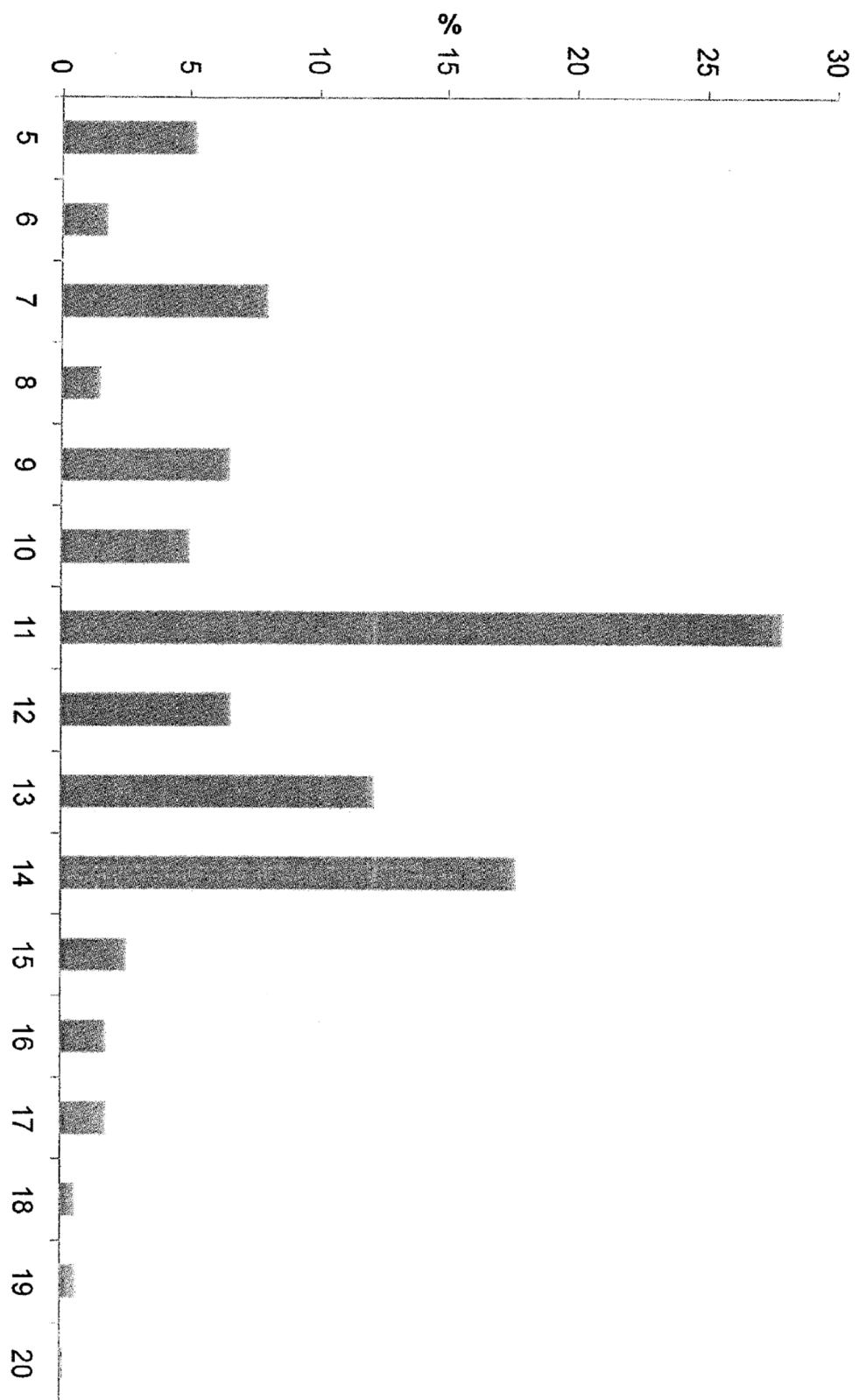


FIG. 21

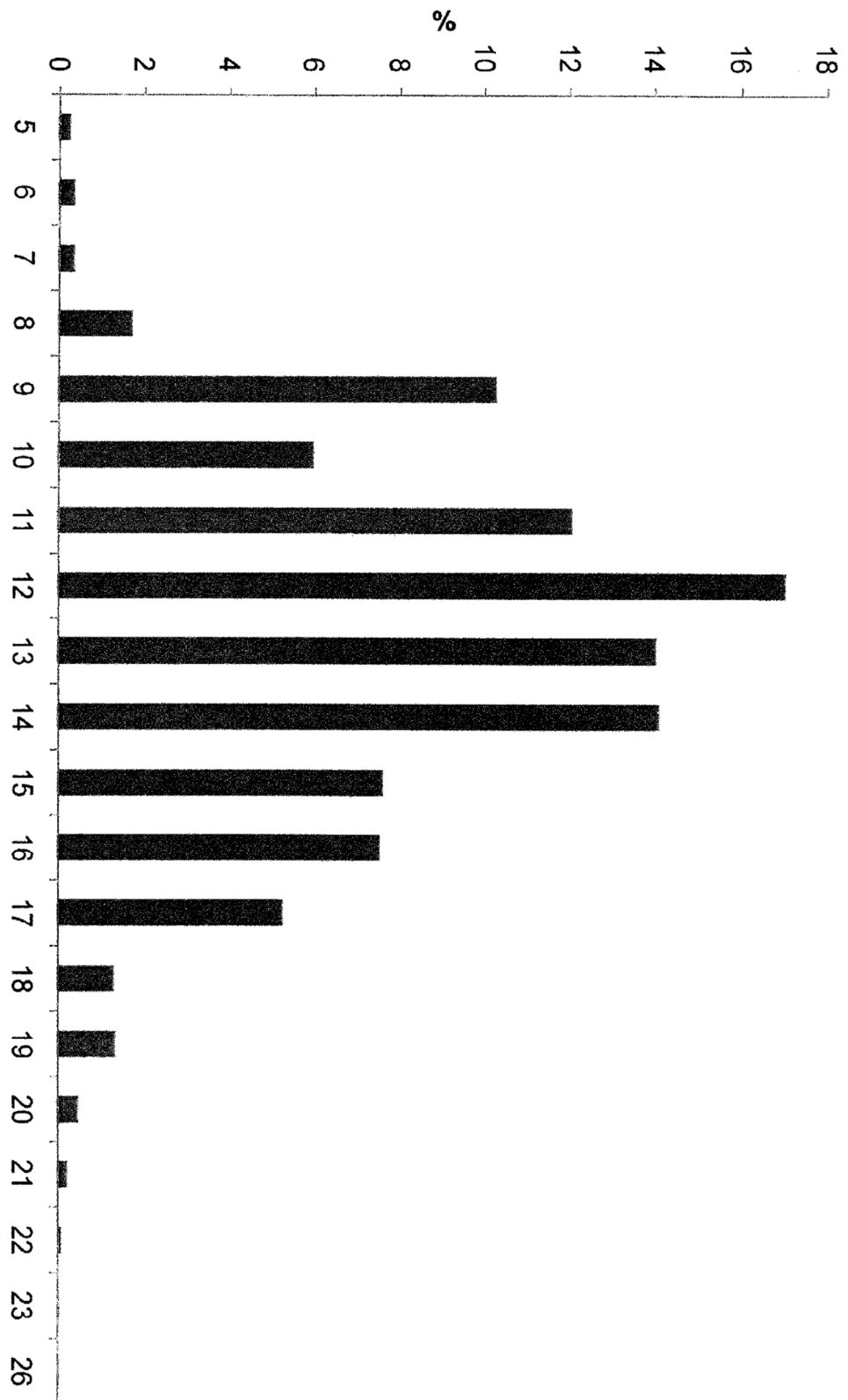


FIG. 22