(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 780 366**

(51) Int. CI.:

A61K 35/761 (2015.01)
C12N 15/86 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2016 PCT/EP2016/059609**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174200**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2016 E 16723043 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3288573**

(54) Título: **Adenovirus oncolítico que codifica una proteína b7**

(30) Prioridad:

30.04.2015 GB 201507419
24.09.2015 GB 201516936
14.12.2015 GB 201522013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.08.2020

(73) Titular/es:

PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
PsiOxus House, 4-10 The Quadrant, Barton Lane
Abingdon, Oxfordshire OX14 3YS, GB

(72) Inventor/es:

CHAMPION, BRIAN ROBERT y
BROMLEY, ALICE CLAIRE NOEL

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

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

Adenovirus oncolítico que codifica una proteína b7

La presente descripción se refiere a un adenovirus oncolítico que comprende un transgén que codifica al menos una proteína B7, tal como CD80 o un fragmento activo de la misma, composiciones que comprenden el mismo y uso del virus y de las composiciones en el tratamiento, particularmente en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

El cáncer sigue siendo una gran carga social para la sociedad en términos de las dificultades y el sufrimiento de los pacientes y sus seres queridos, y también en términos del alto coste financiero de tratar, cuidar y apoyar a los pacientes. Ahora se cree que el sistema inmunitario de las personas sanas elimina las células cancerosas de forma rutinaria. Sin embargo, en aquellos pacientes con cáncer, uno o más de los mecanismos de defensa involucrados en esta eliminación están disminuidos o desactivados por completo.

Ahora se sabe que los tumores cambian su microambiente de manera que permita su crecimiento. Esto ocurre cuando el tumor libera señales extracelulares que, por ejemplo, promueven la angiogénesis tumoral y/o inducen la supresión inmunitaria local o la tolerancia inmunitaria.

De muchos estudios preclínicos y clínicos diferentes queda claro que el microambiente dentro de los tumores puede suprimir el desarrollo y la actividad de las respuestas inmunitarias antitumorales, con una amplia variedad de mecanismos que potencialmente desempeñan un papel. En particular, los mecanismos inmunosupresores en última instancia evitan que las respuestas de las células T medien la destrucción de las células tumorales. Entre los mecanismos supresores puede estar el hecho de evitar la entrada de células T a los tejidos tumorales, inhibir la activación de las células T que ingresan al tumor y la modulación de las proteínas de las células tumorales, lo que reduce la capacidad de las células T para reconocerlas o responder a ellas. La importancia de tales vías inmunosupresoras en el apoyo a la progresión tumoral se ha señalado particularmente por la eficacia clínica que muestran los anticuerpos contra los receptores en dos de tales vías supresoras, CTLA4 y PD-1/PDL1, lo que ha llevado a su aprobación comercial para el tratamiento del melanoma y otros cánceres.

Choi K-J, Gene Therapy vol 13, núm. 13, 1 de julio de 2006, páginas 1010-1020, describe "El suministro simultáneo de GM-CSF y B7-1 mediante el uso de un adenovirus oncolítico".

Jiang W et al, Molecular Therapy, vol. 13, 1 de enero de 2006 (2006-01-01), página S251, describe "La expresión transgénica controlada de vectores adenovirales con un importante promotor tardío para la terapia del cáncer".

El documento WO2005/118825 describe adenovirus quiméricos para usar en el tratamiento del cáncer.

El documento WO00/15823 describe un adenovirus dirigido alternativamente.

B7 es un tipo de proteína de membrana periférica que se encuentra en las células presentadoras de antígeno activadas (APC) que, cuando se combina con una proteína de superficie CD28 o CD152 (CTLA-4) en una célula T, puede producir una señal coestimuladora o una señal coinhibitoria para aumentar o disminuir la actividad de una señal de MHC-TCR entre la célula presentadora de antígeno (APC) y la célula T, respectivamente. Además de estar presente en las APC activadas, B7 también se puede encontrar en las células T mismas.

Hay varios pasos para la activación del sistema inmunitario contra un antígeno. El receptor de células T primero debe interactuar con un complejo de su antígeno peptídico específico (Ag) unido a una proteína de superficie que es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Las proteínas CD4 o CD8 en la superficie de las células T interactúan con el MHC para ayudar a estabilizar la interacción MHC/Ag con el complejo del receptor de las células T, que comprende tanto los dímeros de la cadena de unión al antígeno (alfa/beta o gamma/delta) como el complejo de señalización de CD3 (que comprende cadenas gamma, delta, épsilon y zeta). Esto también se conoce como "Señal 1" y su objetivo principal es proporcionar la señalización inicial y garantizar la especificidad antigénica de la activación de las células T.

Sin embargo, la unión a MHC es insuficiente por sí sola para estimular la completa diferenciación y activación de las células T efectoras. De hecho, la falta de señales estimuladoras adicionales puede hacer que las células T se vuelvan anérgicas. Las señales coestimuladoras necesarias para continuar con la respuesta inmunitaria pueden provenir de las interacciones B7-CD28 y CD40-CD40L. Hay otras señales de activación que juegan un papel en las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, en la familia de moléculas TNF, la proteína 4-1BB (CD137) en la célula T puede unirse a 4-1BBL en la APC.

La proteína B7 (CD80/B7-1 y/o CD86/B7-2) está presente en la superficie de las APC e interactúa con el receptor CD28 en la superficie de las células T. Esta es una fuente de "Señal 2" (las citocinas también pueden contribuir a la activación de las células T, que puede denominarse "Señal 3"). Esta interacción produce una serie de señales posteriores que promueven la supervivencia, activación y diferenciación de las células T objetivo en una célula efectora que puede mediar

aspectos de la respuesta inmunitaria, como la muerte de células infectadas por virus o células tumorales, y el reclutamiento de células inflamatorias.

Por lo general, para iniciar una respuesta de células T, la señal estimuladora y la señal coestimuladora son proporcionadas por una célula presentadora de antígeno para inducir respuestas de células T CD4 y CD8. Pero las células T efectoras CD8 reconocen su Ag asociado con las moléculas de MHC de clase I que están presentes en la mayoría de las células nucleadas, incluidas las células tumorales. Sin embargo, los presentes inventores tienen razones para creer que las señales para activar las células T no necesitan provenir de la misma célula o tipo de célula. Por lo tanto, sería útil proporcionar una o más de estas señales (es decir, la señal estimuladora y/o la señal coestimuladora) al sistema inmunitario, por ejemplo en la superficie de una célula cancerosa.

Actualmente hay mucho interés en inhibir la actividad de PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) y/o su ligando PDL1 (también conocido como B7-H1) porque se cree que esta vía desempeña un papel importante en la disminución de la respuesta inmunitaria, por ejemplo en cánceres.

Sin embargo, algunos trabajos realizados sugieren que CD80 (B7-1) no solo actúa como coestimulador de células T al unirse a CD28 en las células T, sino que también puede unirse a PDL1, por ejemplo cuando se expresa en la misma membrana celular y bloquean las interacciones de señalización inhibitoria PDL1-PD1. Por lo tanto, al actuar de dos maneras diferentes, CD80 puede ser una molécula viable y potencialmente más útil para restaurar o mejorar la activación de las células T humanas. Las formas solubles de CD80 también parecen ser capaces de contrarrestar la inhibición de células T mediada por PDL1-PD1, véase, por ejemplo, Haile et al., Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression J Immunol 2013; 191: 2829-2836. Se ha generado una proteína de fusión CD80-Fc y se está probando su seguridad y eficacia, consulte el Journal of Immunology, 2014, 193: 3835-3841. Choi K-J et al., Gene Therapy vol. 13, núm. 13, 1 de julio de 2006, páginas 1010-1020 analiza que "La administración concurrente de GM-CSF y B7-1 mediante el uso de un adenovirus oncolítico provoca un potente efecto antitumoral".

Los presentes inventores creen que las proteínas B7 o un fragmento activo de las mismas, administrados y expresados por un virus oncolítico, por ejemplo en la superficie de una célula cancerosa, serían útiles para activar el propio sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer.

Además, las proteínas B7, como CD80, si simplemente se administran por vía sistémica, tienen el potencial de estimular las respuestas inmunitarias sistémicas de forma no deseada. Los presentes inventores creen que se requiere una administración más sofisticada de estas proteínas para crear una ventana terapéutica adecuada donde se logren los efectos terapéuticos beneficiosos y se minimicen los efectos fuera del objetivo.

Resumen de la descripción

Por lo tanto, se proporciona un adenovirus oncolítico del grupo B, competente para la replicación, con selectividad para células cancerosas, en donde el adenovirus comprende un transgén bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgén comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 y dicho transgén se ubica entre el sitio de reconocimiento del codón de parada-poliA del gen L5 del adenovirus y el sitio de reconocimiento del codón de parada-poliA del gen E4 del adenovirus, en donde dicho transgén está bajo el control del promotor tardío principal endógeno.

Esto es beneficioso porque los virus oncolíticos de acuerdo con la presente descripción infectan preferentemente las células cancerosas y penetran así en el microambiente creado por el cáncer. Una vez en las células cancerosas, las proteínas B7 codificadas por el virus pueden expresarse, por ejemplo, en la superficie celular (es decir, en la superficie de las células cancerosas). Esto es ventajoso porque la proteína B7 se encuentra entonces en el lugar deseado donde puede ser biológicamente activa.

En una forma de realización, la proteína B7 codificada comprende una secuencia capaz de anclar la proteína en la superficie de una célula, por ejemplo, una secuencia de dominio transmembrana, un anclaje a GPI o similar.

Por lo tanto, en una forma de realización, la célula cancerosa se infecta con un virus de la presente descripción que expresa una proteína o molécula B7, en particular en la superficie de la célula cancerosa, en donde la proteína B7 es adecuada para proporcionar al menos la señal coestimuladora es decir, la señal 2 para activar una célula T, y/o puede unirse e inhibir la actividad de PD-L1 expresado en la superficie de la célula cancerosa u otras células en el microambiente local.

En una forma de realización, la secuencia de B7 comprende un elemento de transmembrana de una proteína B7, por ejemplo, un elemento de transmembrana nativo de la proteína B7 particular o un dominio transmembrana de una proteína B7 "diferente" a la que se expresa particularmente.

Las proteínas B7 son proteínas expresadas en la superficie y también pueden emplearse para transportar otras proteínas a la superficie de la célula cancerosa, por ejemplo, cuando al menos el dominio transmembrana de una proteína B7 se une a otra proteína.

Por lo tanto, se proporciona un adenovirus oncolítico competente para la replicación con selectividad para células cancerosas, en donde el adenovirus comprende un transgén bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgén comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma.

También se proporciona un virus oncolítico competente para la replicación de acuerdo con la presente invención, en donde la proteína B7 se selecciona independientemente del grupo que comprende B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 y B7-H6, en particular en donde la proteína B7 es B7-1 (CD80) o un fragmento activo de la misma.

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación es un adenovirus del grupo B.

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación es un virus quimérico.

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación que tiene una cadena principal es enadenotucirev (también denominado EnAd).

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación tiene una fórmula (I):

5'ITR-B1-BA-B2-BX-BB-BY-B3-3'ITR (I)

B_1 comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 es un enlace o comprende E3 o un transgén, por ejemplo bajo un promotor endógeno o exógeno;

B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgenes o ambos;

B_B comprende L5;

B_Y comprende un transgén que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma; y

B_3 es un enlace o comprende E4.

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación de acuerdo con la presente invención, en donde la proteína B7 comprende una secuencia de transmembrana, por ejemplo, un dominio transmembrana de un receptor de PDGF o un anclaje a GPI adecuado para anclar la proteína o fragmento en una membrana celular.

En una forma de realización, el virus oncolítico competente para la replicación comprende además un segundo transgén, por ejemplo, que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que comprende una citocina, una quimiocina, una molécula de anticuerpo antagonista o fragmento de la misma, y una molécula de anticuerpo agonista o fragmento de la misma.

En una forma de realización, el segundo y tercer transgenes, por ejemplo, codifican dos polipéptidos diferentes seleccionados del grupo que comprende una citocina, una quimiocina, un anticuerpo, tal como una molécula de anticuerpo antagonista o fragmento de la misma, o una molécula de anticuerpo agonista o fragmento de la misma.

En una forma de realización, el segundo o tercer transgén codifica una citocina, seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM-CSF, IL-15 e IL-12.

En una forma de realización, el segundo o tercer transgén codifica una quimiocina, seleccionada del grupo que comprende MIP1α, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.

En una forma de realización, el virus codifica una combinación de citocina y quimiocina seleccionadas del grupo que comprende Mip1α y ligando de Flt3, y MIP1α e IFNα.

En una forma de realización, el virus codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma, por ejemplo, que comprende una secuencia de transmembrana o un anclaje a GPI de manera que es una forma anclada a la membrana celular o un dominio transmembrana, por ejemplo, de un receptor de PDGF.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo o fragmento de unión de la misma comprende un dominio de unión a antígeno anti CD3 humano.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un inhibidor, por ejemplo seleccionado del grupo que comprende un inhibidor de un factor de angiogénesis, tal como una molécula de anticuerpo anti-VEGF, e inhibidor de factores de desactivación de células T, tal como una molécula de anticuerpo anti-CTLA-4.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un agonista, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que comprende CD40, GITR, OX40, CD27 y 4-1BB.

En una forma de realización, una proteína o proteínas exógenas codificadas por el virus es/son una forma adecuada para la expresión en una superficie de células cancerosas.

Resumen de las figuras

La figura 1 muestra algunas de las moléculas clave implicadas en el reconocimiento, por parte de las células T, de células presentadoras de antígenos o células tumorales, y algunos de los eventos de señalización inducidos en la célula T respondedora. También se ilustra la estructura de PDL1 y la interacción con el dominio IgV de PD1

La figura 2 muestra algunos de los ligandos de la familia B7 y las parejas de unión de la familia de receptores CD28

La figura 3 muestra esquemas de casetes de transgenes para virus que expresan CD80 humano (Figura 3A), que coexpresan IFNα humano y CD80 humano (Figura 3B), que coexpresan scFv de OKT3 y CD80 humano (Figura 3C), que coexpresan Flt3L humano, MIP1α humano e IFNα humano (Figura 3D), que coexpresan Flt3L humano, MIP1α humano y CD80 humano (Figura 3E), que coexpresan IFNα humano, MIP1α humano y CD80 humano (Figura 3F), y un esquema del marco de lectura abierto (ORF) o el scFv de OKT3 (Figura 3G)

La figura 4 muestra la replicación de EnAd (ColoAd1) y el virus que codifica CD80 humano NG-330 en las células tumorales HT-29 (Figura 4A) y A549 (Figura 4B)

La figura 5 muestra la expresión de CD80 en la membrana de las células tumorales A549 (Figura 5A) o HT-29 (Figura 5B) por inmunotinción fluorescente en diferentes momentos después de la infección con NG-330. No se observó expresión de CD80 en la membrana celular con EnAd o con células tumorales no infectadas (UIC)

La figura 6 muestra las potencias oncolíticas comparables de EnAd y NG-330 en un ensayo de citotoxicidad en HT-29. Por lo tanto, NG-330 conserva sus propiedades oncolíticas al mismo tiempo que porta un transgén

La figura 7 muestra la potencia oncolítica comparable de EnAd y el virus NG-343 que expresa CD80+ IFNα (Figura 7A) y la secreción de IFNα por células tumorales HT-29 y A549 infectadas con NG-343 durante un período de hasta 72 horas

La figura 8 muestra la expresión de CD80 y la muerte de células tumorales a las 48 o 72 horas después de la infección mediante análisis de FACS que usó inmunotinción con anticuerpos anti-CD8 junto con una tinción para la viabilidad celular. Se pudo detectar CD80 en la superficie celular de las células tratadas con NG-343 vivas y muertas, pero no en las células tumorales A549 infectadas con EnAd o las control no infectadas (UIC) (Figura 8A-D). Se observó una expresión similar de CD80 con las células tumorales A549 y HT-29 (Figura 8E).

La figura 9 muestra una replicación viral comparable tanto con EnAd como NG-343 en células tumorales (HT-29) y no tumorales (MRC5, WI38 y células epiteliales bronquiales), donde las últimas mostraron niveles mucho más bajos de replicación (Figura 9A), secreción de IFNα (Figura 9B) y expresión de CD80 (Figura 9C) después de la infección con NG-343 solo detectada en células tumorales HT-29.

La Figura 10 muestra que las células tumorales A549 infectadas con NG-343 pueden inducir un aumento de los niveles superficiales de CD80 y PD-L1 en la superficie de las DC en cocultivos de PBMC en comparación con un cultivo de células tumorales infectadas con EnAd o no infectadas.

La figura 11 muestra la expresión de IFNα y CD80 por células tumorales HT-29 (Figura 11A y C) y A549 (Figura 11B y C) infectadas con virus NG-347

La Figura 12 muestra la expresión de MIP1α (Figura 12A), IFNα (Figura 12B) y Flt3L (Figura 12C) en células tumorales A549 infectadas con el virus NG-345

La figura 13 muestra una potencia oncolítica (Figuras 13A y B) e infectividad (Figura 13C) comparables de los virus EnAd, NG-347 y NG-348 en un ensayo de citotoxicidad en HT-29

La Figura 14 muestra una alta expresión de CD80 hacia las 48 horas en la superficie celular de las células tumorales A549 infectadas con los virus NG-347 o NG-348, pero poca o ninguna expresión de CD80 después de la infección con EnAd

La Figura 15 muestra la alta expresión de CD80 hacia las 48 horas en la superficie celular de las células tumorales DLD-1 infectadas con los virus NG-347 o NG-348, pero poca o ninguna expresión de CD80 después de la infección con EnAd

La figura 16 muestra la expresión de CD80 en células A549 $EpCam^+$ infectadas con NG-348 y cocultivadas con células T $CD3^+$ humanas, pero no cuando la infección fue con EnAd

La figura 17 muestra que CD25 se regula positivamente en células T $CD3^+$ humanas después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no cuando la infección fue con EnAd (Figura 17A), con aumento tanto del porcentaje de células $CD25^+$ (Figura 17B) como del nivel de expresión de CD25 por célula (Figura 17C).

La figura 18 muestra que CD25 se regula positivamente en los subconjuntos de células T $CD3^+$ humanas (primariamente CD8) tanto $CD4^+$ como $CD4^-$ después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no cuando la infección fue con EnAd.

La Figura 19 muestra un nivel bajo de la expresión de HLA-DR en células T $CD3^+$ humanas después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348 o EnAd

La figura 20 muestra la inducción de la expresión de CD107a en la superficie de células T $CD3^+$ vivas, después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no cuando la infección fue con EnAd.

La figura 21 muestra la inducción de la expresión de CD107a en la superficie de los subconjuntos de células T $CD3^+$ tanto $CD4^+$ como $CD4^-$ tras el cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no cuando la infección fue con EnAd.

La Figura 22 muestra la inducción de la producción de IL-2 (Figura 22A) e IFNγ (Figura 22B) por las células T $CD3^+$ después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no se detectó IL-2 y solo niveles bajos de IFNγ cuando la infección fue con EnAd.

La Figura 23 muestra la inducción de la producción de IFNγ por ambas células T $CD3^+$ $CD4^+$ y $CD8^+$ (Figura 22B) después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-348, pero no se detectó IFNγ (células $CD4^+$) o hubo una baja detección (células $CD8^+$) cuando la infección fue con EnAd.

La figura 24 muestra que CD69 se regula positivamente en más células T $CD3^+$ humanas después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-347 que cuando la infección fue con EnAd

La figura 25 muestra la inducción de la producción de IFNγ por parte de las células T $CD3^+$ humanas después del cocultivo con células A549 infectadas con NG-347, pero no cuando la infección fue con EnAd

La figura 26 muestra los esquemas de los casetes de transgenes de NG-348A, NG-420 y NG-420A

La figura 27 muestra la replicación del genoma y la expresión del gen de hexona (niveles de ARNm) para EnAd, NG-347 y NG-348 en células de fibroblastos MRC-5 en comparación con las células tumorales A549

La figura 28 muestra la expresión de ARNm de los transgenes de CD80 y anti-scFv CD3 y la expresión de la proteína transgénica CD80 (citometría de flujo)

para el virus NG-348 en células de fibroblastos MRC-5 en comparación con las células tumorales A549

La Figura 29 muestra el ARNm del transgén de CD80 y la proteína transgénica CD80 para el virus NG-347 en células de fibroblastos MRC-5 en comparación con células tumorales A549.

La figura 30 muestra los niveles de ARNm y proteína secretada de MIP1α e IFNα generados por el virus NG-347 en células de fibroblastos MRC-5 en comparación con células tumorales A549.

La figura 31 muestra la replicación del genoma y la expresión del gen de hexona (niveles de ARNm) para EnAd, NG-347 y NG-348 en cultivos de células T humanas purificadas.

La figura 32 muestra la expresión de ARNm del transgén de CD80 y scFv anti-CD3 y la expresión proteica (citometría de flujo) para el virus NG-348 en células T humanas en comparación con las células tumorales A549

La figura 33 muestra el nivel de ARNm del transgén de CD80 y de la proteína transgénica CD80 para el virus NG-347 en células T humanas purificadas en comparación con las células tumorales A549

La figura 34 muestra el nivel de ARNm de los transgenes IFNα y MIP1α generado por el virus NG-347 en células T en comparación con las células tumorales A549

La figura 35 muestra la replicación del genoma de NG-347 y NG-348 y la expresión génica de hexona por parte de PBMC humanas en comparación con las células tumorales A549

La figura 36 muestra el nivel de ARNm de CD80 y scFv anti-CD3 generado por el virus NG-348 por parte de PBMC en comparación con las células tumorales A549

La Figura 37 muestra el ARNm de CD80, IFNα y MIP1α generado por el virus NG-347 por parte de PBMC en comparación con las células tumorales A549

La figura 38 muestra la activación similar de células dendríticas humanas por partículas virales de EnAd, NG-347 y NG-348, medido por la regulación negativa de la expresión de CD14 y la regulación positiva de CD80 en la superficie celular

La figura 39 muestra una secreción similar de las proteínas MIP1α e IFNα, mediada por partículas, a partir de PBMC cultivadas con NG-348 (A) o NG-347 (B) en comparación con EnAd.

La figura 40 muestra la replicación del genoma de NG-347 o NG-348 en cocultivos o células T o PBMC con células de fibroblastos MRC-5 en comparación con cocultivos de células tumorales A549

La figura 41 muestra el INFγ secretado por PBMC o células T cocultivadas con células de fibroblastos MRC-5 en comparación con las células tumorales A549, y tratadas con EnAd o virus NG-348.

La figura 42 muestra MIP1α e IFNα secretados por las células dendríticas humanas tratadas con partículas virales de EnAd, NG-347 o NG-348

La figura 43 muestra la activación del gen reportero de NFKB e IFN en células T reporteras JurkatDual cocultivadas con EnAd, NG-347 o células tumorales A549 infectadas con NG-348

La Figura 44 muestra la actividad del reportero NF-κB-luciferasa generado por las células T reporteras JurkatDual cocultivadas con células tumorales A549 HCT-116, DLD y HT29 tratadas con EnAd, NG-347, NG-348 o NG-420.

La Figura 45 muestra la actividad del reportero NF-κB-luciferasa generado por células JurkatDual cocultivadas con células tumorales A549 o HT29 infectadas con el virus NG-348 y el virus NG-420 en función de las partículas de virus añadidas.

La figura 46 muestra la farmacocinética de EnAd y el virus NG-348 en sangre; niveles de citocinas en sangre después de la exposición a EnAd o al virus NG-348; biodistribución tisular de los virus EnAd o NG-348, 6 o 24 horas después de la administración IV a ratones CD1

La figura 47 muestra la farmacocinética en sangre de los virus EnAd, NG-347 y NG-348 después de la administración IV a ratones CB17-SCID con un xenoinjerto tumoral subcutáneo de HCT-116.

La figura 48 muestra la distribución tisular de los virus EnAd, NG-347 y NG-348, 6 horas después de la dosificación intravenosa en ratones CB17-SCID portadores de tumores, y los genomas de virus en xenoinjertos de tumor HCT-116 en el día 7 y 14-21 después de la dosificación intravenosa o intratumoral de EnAd, NG-347 y NG-348

La Figura 49 muestra el ARNm de hexona viral generado en xenoinjertos de tumor HCT-116 por los virus EnAd, NG-347 o NG-348 el día 7 o 14-21 después de la dosificación intravenosa o intratumoral

La Figura 50 muestra los niveles de ARNm para el transgén de hexona y CD80 en xenoinjertos de tumor HCT-116 en los días 7 o 21 después de la dosificación intravenosa con el virus NG-348

La figura 51 muestra los niveles de ARNm para transgenes que codifican ScFv anti-CD3 y CD80 en xenoinjertos de tumor HCT-116 de 7 o 14-21 días después de la dosificación IV con el virus NG-348

La figura 52 muestra los niveles de ARNm de los transgenes de MIP1α e IFNα en xenoinjertos de tumor HCT-116 de 7 o 14-21 días después de la dosificación intravenosa con virus NG-347

La figura 53 muestra la expresión de la proteína CD80 en xenoinjertos de tumor HCT-116 de 7 y 21 días después de una dosis intravenosa de virus NG-348; y muestra la expresión de las proteínas MIP1α y CD80 en tumores HCT-116 después de una dosis intravenosa del virus NG-347.

Resumen del listado de secuencias

SEQ ID NO: 1	muestra la secuencia de ADN de By que corresponde e incluye los pb 29345-29379 del genoma de EnAd
SEQ ID NO: 2	Dominio TM de PDGF
SEQ ID NO: 3	SECUENCIA ACEPTORA DE CORTE Y EMPALME
SEQ ID NO: 4	SECUENCIA ACEPTORA DE CORTE Y EMPALME
SEQ ID NO: 5	secuencia de poliadenilación (secuencia de poliA de SV40 tardía)
SEQ ID NO: 6	Secuencia interna de entrada al ribosoma (IRES)
SEQ ID NO: 7	Secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia
SEQ ID NO: 8	Secuencia del péptido F2A autoescindible de alta eficiencia
SEQ ID NO: 9	Secuencia del péptido E2A autoescindible de alta eficiencia
SEQ ID NO: 10	Secuencia del péptido T2A autoescindible de alta eficiencia
SEQ ID NO: 11	Secuencia de aminoácidos de CD80 humano
SEQ ID NO: 12	Secuencia de aminoácidos de interferón a humano
SEQ ID NO: 13	Secuencia de aminoácidos del ligando de Flt3 soluble humano
SEQ ID NO: 14	Secuencia de aminoácidos de la proteína inflamatoria de macrófagos humanos 1α (isoforma LD78b)
SEQ ID NO: 15	Forma anclada a la membrana del Fv de cadena sencilla anti CD3 humano
SEQ ID NO: 16	Secuencia del genoma del virus NG-330 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica el antígeno de activación de linfocitos T, CD80, insertado en la región $B_{Y.}$ El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc de CD80 humano y una poli(A) en 3'
SEQ ID NO: 17	Secuencia genómica del virus NG-343 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica IFNa y CD80, insertado en la región $B_{Y.}$ El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc de IFNα, el péptido P2A, la secuencia de ADNc de CD80 y un poli(A) en 3'
SEQ ID NO: 18	Secuencia del genoma del virus NG-345 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica el ligando de Flt3, MIP1α e IFNα, insertado en la región By. El casete transgénico contiene un SSA en 5', ADNc del ligando de Flt3, secuencia del péptido P2A, secuencia de ADNc de MIP1a
SEQ ID NO: 19	Secuencia del genoma del virus NG-346 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica el ligando de Flt3, MIP1a y CD80, insertado en la región By. El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc del ligando de Flt3, una secuencia del péptido P2A, un ADNc de MIP1a
SEQ ID NO: 20	Secuencia del genoma del virus NG-347 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica IFNα, MIP1α y CD80, insertado en la región By. El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc de IFNα, una secuencia del péptido P2A, una secuencia de ADNc de MIP1α, T2A
SEQ ID NO: 21	Genoma de EnAd
SEQ ID NO: 22	Región E2B del genoma de EnAd (PB 10355-5068)
SEQ ID NO: 23	REGIÓN E3 DE EnAd
SEQ ID NO: 24	Una secuencia no codificante para su inclusión en B_X
SEQ ID NO: 25	Una secuencia no codificante para su inclusión en By
SEQ ID NO: 26-34	Secuencias de enlazadores de bisagra
SEQ ID NO: 35-74	Secuencia de enlazador flexible
SEQ ID NO: 75 y 76	Secuencia de enlazador rígido
SEQ ID NO: 77-90	Secuencia de enlazador
SEQ ID NO: 91	Receptor PDGFR A
SEQ ID NO: 92	Receptor PDGFR B
SEQ ID NO: 93	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
SEQ ID NO: 94	IL6-R
SEQ ID NO: 95	CD28

SEQ ID NO: 96	Secuencia del genoma del virus NG-348 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica una forma quimérica anclada a membrana del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano y el antígeno de activación de linfocitos T, CD80 insertado en la región By.
SEQ ID NO: 97	Ácido nucleico que codifica scFv-OKT3 anclado a la membrana
SEQ ID NO: 98	Secuencia de casete transgénico para NG-348
SEQ ID NO: 99	Forma anclada a membrana del scFv anti CD3 humano con etiqueta V5 C-terminal
SEQ ID NO: 100	Etiqueta V5 (variante de 9 aminoácidos)
SEQ ID NO: 101	Secuencia del genoma del virus NG-348A que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica una forma quimérica, anclada a la membrana, del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano con la etiqueta V5 C-terminal y el antígeno de activación de linfocitos T, CD80 insertado en la región
SEQ ID NO: 102	Secuencia del genoma del virus NG-420 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica una forma quimérica anclada a la membrana del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano insertado en la región $B_{Y.}$ El casete transgénico contiene un SSA en 5’
SEQ ID NO: 103	Secuencia del genoma del virus NG-420A que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica una forma quimérica, anclada a la membrana, del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano y una etiqueta V5 C-terminal, insertada en la región BY. El casete transgénico contiene un
SEQ ID NO: 104	Enlazador
SEQ ID NO: 105	Secuencia que comprende un codón de inicio
SEQ ID NO: 106	etiqueta c-myc
SEQ ID NO: 107	etiqueta c-myc con espaciador de aminoácidos en el extremo N y C terminal
SEQ ID NO: 108	espaciador -etiqueta c-myc - espaciador dominio TM de PDGF
SEQ ID NO: 109	Genoma de EnAd completamente sintético con sitio de clonación incorporado para la inserción del casete transgénico como en el plásmido pEnAd2.4

Descripción detallada

B7 es una familia de proteínas.

Una proteína B7 codificada en un virus oncolítico de la presente descripción puede ser útil porque el dominio extracelular del miembro de la familia de proteínas generalmente modula una función biológica, por ejemplo, el dominio extracelular de B7-1 puede emplearse para sensibilizar o estimular las células T. La función biológica real es específica del dominio extracelular de cada proteína B7 dada (es decir, generalmente las diferentes proteínas miembros de la familia B7 tienen diferentes funciones). Otras funciones de las proteínas B7, como B7-1 y/o B7-2 pueden incluir la capacidad de unirse a CD28 y/o CTLA-4, y en particular señalizar o activar la cascada o cascadas de señalización relacionadas.

Además, o alternativamente, el dominio transmembrana de las proteínas B7 se puede emplear para dirigir proteínas codificadas por un virus de la presente descripción a la superficie de una célula cancerosa, por ejemplo mediante la fusión del dominio transmembrana al extremo C terminal de la proteína en cuestión.

La proteína B7 como se emplea en la presente memoria, a menos que el contexto indique lo contrario, se refiere a la secuencia de longitud completa de una proteína de la familia B7 o una secuencia al menos 95 % similar o idéntica a la misma (como 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % similar o idéntica a ella a lo largo de la totalidad de la secuencia en cuestión). La familia B7 incluye B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7. Cuando se emplea la proteína de longitud completa, generalmente estará presente al menos una función biológica normal de la proteína.

La proteína de longitud completa, tal como se emplea con respecto a la familia B7, se refiere al menos al dominio extracelular, incluidas las proteínas B7 quiméricas en donde la secuencia de la quimera tiene la estructura y una función de una proteína B7 y en donde las secuencias que constituyen la quimera se seleccionan de proteínas de la familia B7. Los elementos en un fragmento o proteína B7 de longitud completa pueden ser de la misma o diferentes proteínas B7. Por lo tanto, en una forma de realización, el fragmento o proteína B7 es quimérico.

Las proteínas B7 quiméricas que se emplean en la presente memoria se refieren a cuando sustancialmente todas las secuencias que constituyen la quimera son de una proteína B7, por ejemplo, al menos el 98 % de la secuencia de la

quimera son fragmentos de proteínas B7 fusionados. Por lo tanto, un fragmento quimérico como se emplea en la presente memoria se refiere a un fragmento que comprende una secuencia de dos o más proteínas B7 diferentes.

En una forma de realización, la proteína B7 de longitud completa comprende el dominio extracelular, por ejemplo, de una única proteína B7, tal como B7-1 y/o B7-2.

En una forma de realización, la proteína B7 de longitud completa comprende el dominio extracelular y el dominio transmembrana, por ejemplo de la misma proteína B7 o, alternativamente, el dominio extracelular de una proteína B7 (como B7-1 y/o B7-2) y un dominio de transmembrana o equivalente, como el anclaje a la membrana lipídica, de una proteína completamente diferente.

En una forma de realización, una proteína B7 quimérica de longitud completa puede comprender un dominio extracelular de una proteína B7 (tal como B7-1 y/o B7-2) y la región transmembrana de una proteína B7 diferente.

En una forma de realización, la proteína B7 de longitud completa comprende el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el dominio intracelular, por ejemplo, todos de la misma proteína B7 o de dos o más proteínas B7 diferentes.

El fragmento activo de una proteína B7 tal como se emplea en la presente memoria se refiere a un fragmento que tiene al menos una función de una proteína B7, por ejemplo, para facilitar la expresión en la superficie de una célula cancerosa u otra función biológica de una proteína B7.

El fragmento puede tener al menos el 50 % de la actividad de la proteína de longitud completa, como 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 % de la actividad de la proteína de longitud completa.

Un fragmento activo puede comprender o consistir en un dominio extracelular B7 o una secuencia al menos 95 % similar o idéntica al mismo, tal como 96, 97, 98, 99 o 100 % similar o idéntica.

Un fragmento de B7 puede comprender o consistir en un dominio transmembrana de una proteína B7 en particular una descrita en la presente memoria, tal como B7-1. Se cree que el empleo de esta última contribuye a la expresión en la superficie celular.

Un fragmento de B7 puede ser parte de un dominio extracelular.

Un fragmento activo, por ejemplo un fragmento transmembrana o un fragmento más grande que comprende más dominios de B7 se puede emplear en una proteína de fusión con una proteína adicional, por ejemplo para facilitar la expresión de la proteína adicional en la superficie de la célula cancerosa.

Un fragmento más grande, como se emplea en la presente memoria, no se refiere al tamaño o peso *per se* sino a un repertorio más grande de información de secuencia (es decir, el fragmento comprende secuencias de al menos dos dominios de B7) que a su vez pueden proporcionar más funcionalidad.

En una forma de realización, el fragmento más grande comprende alguna actividad biológica de la proteína B7 en cuestión. En una forma de realización, un fragmento de B7 activo es un fragmento que retiene la actividad biológica esencial de la proteína de longitud completa, por ejemplo, la capacidad de sensibilizar o activar células T.

La actividad de un fragmento de proteína dado puede analizarse en un ensayo *in vitro* adecuado, por ejemplo con el uso de la proteína de longitud completa como comparador, por ejemplo mediante el uso de un ensayo descrito en los Ejemplos de la presente memoria. Cuando el fragmento activo es un dominio transmembrana, la actividad puede evaluarse mediante el análisis de la expresión superficial en las células de la proteína en cuestión a la que se une el dominio transmembrana, por ejemplo, mediante el uso de un ensayo descrito en los Ejemplos de la presente memoria.

Cuando la proteína B7 de longitud completa es parte de una proteína de fusión, entonces la porción B7 puede estar unida a la proteína adicional mediante un enlace amida entre el final de una secuencia y el inicio de la siguiente secuencia de proteína o conectada por un enlazador. A continuación se dan ejemplos de enlazadores.

Se puede emplear una proteína B7 de longitud completa que comprende un dominio transmembrana para presentar el dominio extracelular de la proteína B7 y la proteína o fragmento fusionado o unido a la misma en la superficie de la célula cancerosa infectada. Generalmente, en esta forma de realización, la proteína B7 se unirá a la superficie de la célula cancerosa y la "otra" proteína estará en el extremo N terminal y en el lado extracelular de la superficie de la célula cancerosa.

Dicho esto, las proteínas pueden organizarse como se desee, por ejemplo, con el dominio extracelular B7 en el N-terminal, fusionado o unido en su C-terminal a la siguiente proteína o fragmento, que a su vez se fusiona o une en el C-terminal al dominio transmembrana, por ejemplo, un dominio transmembrana de una proteína B7.

Generalmente, cuando se emplea una proteína B7 de longitud completa en una proteína de fusión, tanto la proteína B7 como la proteína adicional tendrán una función biológica.

La proteína de fusión como se usa en la presente memoria se refiere a al menos dos proteínas o fragmentos o una combinación de al menos una proteína y al menos un fragmento fusionado directamente o conectado entre sí, por ejemplo por un enlazador.

Fusionado como se usa en la presente memoria generalmente se refiere a un enlace amida entre el extremo de un polipéptido (o proteína/fragmento) y el inicio del siguiente polipéptido (o proteína/fragmento).

Unido, a menos que el contexto indique lo contrario, se refiere a cuando dos entidades, tal como dos secuencias de polipéptidos, están conectadas a través de un enlazador. Un enlazador es una secuencia que no está presente naturalmente en el polipéptido, o una secuencia que no está presente en esa posición particular con respecto a ambos polipéptidos.

En una forma de realización, la proteína de fusión comprende una proteína B7 o un fragmento activo de la misma. Las proteínas de fusión que comprenden fragmentos B7 o proteínas y proteínas adicionales no se denominan proteínas quiméricas en la presente memoria. Generalmente, la proteína de fusión tal como se emplea en la presente memoria se refiere a una combinación de una proteína B7 o fragmento de la misma y otra proteína/fragmento diferente de B7.

Solo las proteínas que contienen fragmentos de diferentes proteínas B7 se denominan quiméricas en la presente memoria, como se describió *anteriormente.*

En una forma de realización, las proteínas de fusión de la presente descripción no comprenden una proteína B7 o fragmento activo de la misma y están codificadas por un virus de la presente descripción además de la proteína B7 o fragmento de la misma.

Por lo tanto, los virus de la presente descripción pueden codificar entidades además de la proteína B7, tales entidades incluyen proteínas adicionales.

Familia B7

En una forma de realización, la B7 se selecciona independientemente de B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7, fragmentos activos de las mismas, y combinaciones de las mismas. En una forma de realización, la proteína B7 es B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) o un fragmento activo de cualquiera de las mismas y sus combinaciones, en particular B7-1 o un fragmento activo de la misma.

Las proteínas B7 incluyen B7-1 (también conocida como CD80 número en Uniprot P33681), B7-2 (también conocido como CD86 número en Uniprot P42081). Estas proteínas se unen a CD28 y CTLA-4.

En una forma de realización, CD80 tiene la siguiente secuencia:

MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSGVIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIY
WQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYECVVLKYEKDAFKRE
HLAEVTLSVKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETE

LYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFNWNTTKQEHFPDNLLPSWAITLISVNGIFVIC
CLTYCFAPRCRERRRNERLRRESVRPV **SEQ ID NO: 11**

Otras proteínas B7 incluyen B7-DC (también conocida como PDCD1LG2 y PD-L2 número en Uniprot Q9BQ51), B7-H1 (también conocida como PD-L1 y CD274: número en Uniprot Q9NZQ7). Ambas proteínas se unen a PD-1.

El ligando de muerte programada 1 (PD-L1) es una proteína transmembrana tipo 1 de 40 kDa que se ha especulado que desempeña un papel importante en la supresión del sistema inmunitario. Parece que la regulación positiva de PD-L1 puede permitir que los cánceres evadan el sistema inmunitario del huésped. Un análisis de 196 muestras tumorales de pacientes con carcinoma de células renales encontró que la alta expresión tumoral de PD-L1 se asoció con una mayor agresividad tumoral y un riesgo de muerte 4,5 veces mayor. Las pacientes con cáncer de ovario con mayor expresión de PD-L1 tuvieron un pronóstico significativamente peor que aquellas con menor expresión. La expresión de PD-L1 se correlacionó inversamente con el conteo de linfocitos T CD8+ intraepiteliales, lo que sugiere que PD-L1 en las células tumorales puede suprimir las células T CD8+ antitumorales. El efecto puede depender del tipo de tumor; Un estudio en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas mostró que una mayor expresión de proteína PD-L1 y ARNm se asocia con un mayor infiltrado linfocítico local y una mayor supervivencia. Se ha demostrado que varios anticuerpos anti-PDL1 son de interés para tratar varios tipos de cáncer en ensayos clínicos.

En una forma de realización, la proteína B7-DC y/o B7-H1 o fragmento de la misma empleada en el virus de la presente descripción no estimula la supresión inmunitaria, por ejemplo, está mutada para eliminar la función inmunosupresora.

Alternativamente, un virus que codifica el dominio extracelular de B7-H1 en una forma no mutada puede emplearse para tratar cánceres apropiados, donde la regulación positiva de PD-L1 se asocia con un buen/mejor pronóstico, como el cáncer de pulmón.

En una forma de realización, al menos el dominio citoplásmico (intracelular) de B7-DC y/o B7-H1 está eliminado o no es funcional. Sin desear estar limitados a la teoría, existe evidencia que sugiere que la eliminación del dominio intracelular reduce la resistencia de las células cancerosas a la lisis (Blood 2008, 1 de abril; 111 (7) 3635-3643).

En una forma de realización, solo se emplea el fragmento de dominio transmembrana de B7-DC y/o B7-H1. En una forma de realización, las siguientes proteínas no se proporcionan como proteínas de longitud completa B7-DC y B7-H1 con una actividad biológica de interés.

Otras proteínas B7 incluyen B7-H2 (también conocida como ICOSLG, B7RP1, CD275: número en Uniprot 075144) que se une a ICOS, B7-H3 (también conocida como CD276: número en Uniprot Q5ZPR3), B7-H4 (también conocida como VTCN1: número en Uniprot Q727D3), B7-H5 (también conocida como VISTA, receptor de plaquetas Gi24, SISP1), B7-H6 (también conocida como NCR3LG1, NR3L1) que se une a NKp30, B7-H7 (también conocida como HHLA2) que se une a CD28H.

En una forma de realización, el fragmento solo comprende el dominio transmembrana de cualquiera de B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7.

Las proteínas individuales incluyen proteínas únicas, es decir, proteínas o fragmentos activos de las mismas que no forman parte de una proteína de fusión (incluidas las proteínas quiméricas), y también proteínas de fusión. En una forma de realización, las proteínas individuales son proteínas únicas (que incluyen fragmentos activos de las mismas).

En una forma de realización, el dominio citoplasmático de la proteína B7 está presente. En una forma de realización, el dominio citoplasmático está ausente. La ausencia del dominio citoplasmático puede reducir o eliminar la señalización intracelular a la célula cancerosa, lo cual es de interés para una o más formas de realización que se analizan a continuación.

"Dominios transmembrana"

En una forma de realización, se emplea un dominio transmembrana distinto de uno derivado de una proteína B7 para expresar una proteína (incluida una proteína de fusión) codificada por un virus de la presente descripción en la superficie de una célula cancerosa infectada, por ejemplo, el dominio transmembrana puede emplearse para presentar un fragmento de proteína B7 activa u otra proteína de interés en la superficie de la célula cancerosa infectada. Alternativamente, se puede emplear para presentar una proteína de fusión, que comprende, por ejemplo, una proteína B7 o un fragmento activo de la misma en dicha superficie. En una forma de realización, el dominio transmembrana de un receptor de PDGF o fragmento del mismo se emplea para expresar una proteína B7 y/u otra proteína en la superficie de la célula cancerosa.

En una forma de realización, una secuencia de ligadura o anclaje transmembrana empleada en la presente descripción comprende un dominio TM de PDGFR (por ejemplo, ala513-arg561), tal como AVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKPR (SEQ ID NO: 2).

En una forma de realización, una secuencia de ligadura o anclaje empleada en la presente descripción comprende una etiqueta unida, por ejemplo, a un receptor de PDGF o fragmento del mismo, tal como el dominio TM de PDGFR, en particular la SEQ ID NO: 2.

Las etiquetas adecuadas incluyen etiquetas His, etiquetas Flag, etiqueta c-myc y similares. Más específicamente, la unión o el anclaje pueden comprender una etiqueta c-myc, por ejemplo, de la SEQ ID NO: 106 EQKLISEEDL seguido de un dominio TM de PDGFR (por ejemplo ala513-arg561), como se muestra en la SEQ ID NO: 2 AVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPR.

En una forma de realización, la etiqueta c-myc comprende un espaciador o aminoácidos espaciadores en el extremo 3' y/o 5', por ejemplo gsEQKLISEEDLn (**SEQ ID NO: 107** en donde las letras minúsculas representan los aminoácidos que se agregan a la etiqueta como espaciadores).

En una forma de realización, la secuencia de ligadura o anclaje empleada es gsEQKLISEEDLnAVGQDTQEVIVVPHSLPFKV-VVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPR (**SEQ ID NO: 108**) en donde las letras minúsculas representan separadores aminoacídicos).

En general, la proteína/polipéptido a la que se une la ligadura o el anclaje no comprende un codón de parada.

Una proteína o proteínas exógenas codificadas por el virus de acuerdo con la presente descripción generalmente comprenderán una secuencia líder (también denominada péptido señal). Una secuencia líder es, por ejemplo, una

secuencia de aproximadamente 5 a 30 aminoácidos de longitud ubicada en el extremo N-terminal de la proteína o polipéptido.

En una forma de realización, la secuencia líder para que la proteína se exprese en la superficie de la célula cancerosa es humana, por ejemplo HuVHSS.

En una forma de realización, la estructura del casete ORF es la siguiente:

LS-POLY-TAG-TM_D

en donde

LS es una secuencia líder, por ejemplo, una secuencia líder humana;

POLY es un polinucleótido que codifica un polipéptido o proteínas de interés, en particular uno descrito en la presente memoria;

TAG es una etiqueta, por ejemplo, una descrita en la presente memoria, tal como c-myc, en particular **SEQ ID NO: 100** o **106**;

TM_D es un dominio TM, por ejemplo, un dominio TM de PDGFR, por ejemplo, **SEQ ID NO: 2**.

Cuando el polipéptido es un scFv, entonces el ORF puede ser el siguiente:

LS-VAR_1-LINK-VAR_2-TAG-TM_D

en donde

LS es una secuencia líder, por ejemplo, una secuencia líder humana;

VAR_1 es un polinucleótido que codifica una región variable tal como la región VH;

LINK es un enlazador, por ejemplo como se describe en la presente memoria, tal como un enlazador basado en las unidades de G_4S, en particular **SEQ ID NO: 104** GGGGSGGGGSGGGGS;

VAR_2 es un polinucleótido que codifica una región variable, como una región VL;

TAG es una etiqueta, por ejemplo una descrita en la presente memoria, tal como c-myc, en particular **SEQ ID NO: 100** o **106;**

TM_D es un dominio TM, por ejemplo, un dominio TM de PDGFR, por ejemplo, **SEQ ID NO: 2.**

La descripción también se extiende a formas de realización, en particular las descritas específicamente en la presente memoria, que comprenden una etiqueta en los extremos N o C terminales de las cadenas polipeptídicas, de modo que reside dentro o fuera de la membrana. Por lo tanto, una etiqueta en el extremo C terminal ubicada dentro de la membrana es ventajosa porque no es probable que interfiera con la unión o la función del polipéptido.

Dicho esto, la expresión de la etiqueta en el extremo N terminal de una proteína expresada en la superficie puede ser útil en algunas situaciones porque puede facilitar el aislamiento, la identificación y la purificación de las células que expresan la proteína.

En una forma de realización, se emplea una combinación de un dominio transmembrana y una secuencia señal secretora para expresar una proteína codificada por el virus (por ejemplo, como se describe en la presente memoria) en la superficie de una célula cancerosa infectada. Los presentes inventores han demostrado que las proteínas codificadas se expresan solo en células que son permisivas a la infección por el virus oncolítico, es decir, las células cancerosas.

En una forma de realización, el fragmento empleado para expresar la proteína en la superficie de la célula cancerosa infectada (tal como el fragmento transmembrana) se selecciona de aproximadamente 20 a 25 aminoácidos hidrófobos que forman una hélice alfa transmembrana, por ejemplo de las proteínas que incluyen el receptor de PDGF, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina, receptor de IL-6, CD28, glicoforina, receptor de LDL, proteína HA de influenza, receptor de insulina, receptor de Asialoglicoproteína, receptor de transferrina.

En una forma de realización, el fragmento empleado para expresar la proteína en la superficie de la célula cancerosa infectada (tal como el fragmento transmembrana) se selecciona del grupo que comprende secuencias de dominios TM (porciones mínimas) dadas en las **SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94** o **95**:

SEQ ID NO:	Nombre	SECUENCIA
91	Receptor PDGFR A	AVLVLLVIVIISLIVLVVIW
92	Receptor PDGFR B	VVISAILALVVLTIISLIILI
93	FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA 1	IIIGPPLIFVFLFSVVIGSIYLFL
94	IL6-R	SSSVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVL
95	CD28	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV

En una forma de realización, el dominio transmembrana empleado se deriva de un receptor acoplado a proteína G o el antígeno S de hepatitis B.

En una forma de realización, una proteína de fusión que comprende un dominio extracelular de longitud completa de una proteína o fragmento de B7 y también un dominio transmembrana derivado de una proteína distinta de B7 se dispone de modo que la proteína B7 se ubica en el extremo terminal de la proteína de fusión distal de la superficie de la célula cancerosa, es decir en el exterior de la célula cancerosa, frente al espacio extracelular.

Virus

Tener la secuencia de ADN que codifica una proteína B7 o un fragmento activo bajo el control de un promotor endógeno también es ventajoso porque la proteína se expresa de acuerdo con el ciclo de vida del virus en lugar de expresarse constitutivamente. En la situación actual, la expresión continua bajo un promotor exógeno, por ejemplo, un promotor fuerte como el promotor de CMV, puede producir más proteína B7 de la necesaria para un efecto terapéutico y puede producir efectos fuera del objetivo.

Las alternativas a los dominios transmembrana para expresar proteínas en la superficie de la célula cancerosa infectada incluyen enfoques que emplean anclaje a glucofosfolípidos (también denominado anclaje a GPI) unido al aminoácido C-terminal de la proteína o fragmento extracelular (Low *et al* 1986, Cross 1987, Low y Saltiel 1988, Ferguson y William 1988). Los anclajes a glucofosfolípidos adecuados, para usar en la presente descripción incluyen los de Thy-1, N-CAM y DAF.

En una forma de realización, el virus oncolítico de acuerdo con la presente descripción es un adenovirus, por ejemplo, un adenovirus del grupo B. En una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción es un virus quimérico, por ejemplo EnAd. El adenovirus también es competente para la replicación.

La secuencia que codifica la proteína B7 se ubica entre el sitio de reconocimiento del codón de parada y poliA del gen adenoviral L5 y el sitio de reconocimiento del codón de parada y poliA del gen E4.

En una forma de realización, la secuencia que codifica la proteína B7 se ubica entre aproximadamente los pb 29356 y aproximadamente 29357 del genoma de EnAd, por ejemplo, como se muestra en la SEQ ID NO: 21, o una posición equivalente a la misma. La persona experta comprenderá que el valor numérico absoluto de la ubicación puede cambiar en función de cómo se asigna la numeración. Sin embargo, la posición relativa del gen insertado permanece igual independientemente de los valores numéricos absolutos empleados.

En una forma de realización, el adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción tiene una fórmula **(I):**

5'ITR-B_1-B_A-B_2-B_X-B_B-B_Y-B_3-3'ITR **(I)**

en donde:

B_1 es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B (en particular E1A, E1B o E1A-E1B);

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 es un enlace o comprende E3 o un transgén, por ejemplo bajo un promotor endógeno o exógeno;

B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgenes o ambos;

B_B comprende L5;

By comprende un transgén que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma; y

B_3 es un enlace o comprende E4.

En una forma de realización, el virus oncolítico tiene una fórmula **(Ia)**:

5'ITR-B_1-B_A-B_2-B_B-B_Y-B_3-3'ITR **(Ia)**

en donde:

B_1 es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B (en particular E1A, E1B o E1A-E1B);

B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 es un enlace o comprende E3;

B_B comprende L5;

B_Y comprende un transgén que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma; y

B_3 es un enlace o comprende E4.

En una forma de realización, el genoma viral en las construcciones de fórmula (**I**) y/o (**Ia**) es de Ad11 o EnAd, en particular EnAd.

El transgén que codifica la proteína B7 está bajo el control del promotor endógeno denominado promotor tardío principal.

Elementos reguladores

En una forma de realización, By comprende un casete transgénico, dicho casete comprende un transgén que codifica una proteína B7 o fragmento de la misma y un elemento regulador, tal como una combinación de elementos reguladores.

En una forma de realización, el elemento regulador es una secuencia aceptora de corte y empalme.

En una forma de realización, el elemento regulador es una secuencia Kozak.

En una forma de realización, por ejemplo, donde el transgén codifica una molécula de ARN policistrónico, el elemento regulador es una secuencia IRES.

En una forma de realización, la secuencia reguladora es una secuencia peptídica autoescindible de alta eficacia tal como P2A, T2A, F2A, E2A.

En una forma de realización, la secuencia reguladora es una cola de poliA.

En una forma de realización, hay al menos dos secuencias reguladoras, por ejemplo, un aceptor de corte y empalme y una secuencia Kozak o un aceptor de corte y empalme y una cola de poliA, o un aceptor de corte y empalme y una secuencia IRES, o un aceptor de corte y empalme y una secuencia DE P2A.

En una forma de realización, hay al menos tres secuencias reguladoras, por ejemplo, una secuencia aceptora de corte y empalme, una secuencia Kozak y una cola de poliA, o una secuencia aceptora de corte y empalme, una secuencia IRES o 2A y una cola de poliA; o una secuencia aceptora de corte y empalme, una secuencia Kozak y una secuencia IRES o 2A.

En una forma de realización, hay al menos cuatro secuencias reguladoras, por ejemplo, una secuencia aceptora de corte y empalme, una secuencia Kozak, una secuencia IRES o 2A y una cola de poliA, en particular ubicada entre L5 y E4 en el orden secuencia aceptora de corte y empalme, secuencia Kozak, secuencia IRES o 2A y una cola de poliA.

En una forma de realización, el transgén codifica una molécula de ARN policistrónico que comprende una secuencia reguladora tanto IRES como 2A.

Proteínas codificadas por el virus

En una forma de realización, el virus de la presente descripción codifica múltiples proteínas para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada en donde al menos una es una proteína B7 o un fragmento activo de la misma, por ejemplo, se codifican dos, tres, cuatro o más proteínas diferentes, en particular, el virus codifica dos o tres proteínas para la expresión en la superficie de las células cancerosas o la secreción al espacio extracelular. La proteína en este contexto incluye una proteína de fusión. En una forma de realización, el virus de la presente descripción codifica dos proteínas B7 diferentes, fragmentos activos de las mismas o combinaciones de las mismas, por ejemplo, ambas para la expresión en una superficie de célula cancerosa.

En una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción codifica una o dos proteínas para la expresión en la superficie celular y una o dos proteínas que no son capaces de anclarse en la superficie celular, por ejemplo, están destinadas a actuar con la célula cancerosa o son para la secreción/liberación de las células.

En una forma de realización, el virus de la presente descripción codifica una proteína B7 o un fragmento activo para la expresión en la superficie de la célula cancerosa, y una forma soluble, que se libera o secreta de la célula, de la misma proteína B7 o una proteína B7 diferente (que incluye fragmentos activos) también es codificada por el virus.

En una forma de realización, al menos dos proteínas B7 diferentes o fragmentos activos están codificados por un virus de la presente descripción.

En una forma de realización, al menos una proteína expresada en la superficie celular es una proteína B7 y al menos una proteína no anclada a la célula (por ejemplo, secretada) es una proteína diferente de B7.

En una forma de realización, las múltiples proteínas pueden codificarse para ser expresadas como proteínas separadas que se procesan y expresan independientemente en la membrana de la célula cancerosa. La independencia de las proteínas en la superficie de la célula cancerosa puede tener una contribución positiva a la activación inmunitaria. Sin desear limitarnos a la teoría, el empaquetamiento de lípidos puede influir en la fluidez (es decir, la viscosidad) de la bicapa lipídica en la membrana de la célula cancerosa. La viscosidad de la membrana puede afectar la rotación y orientación de las proteínas y otras biomoléculas dentro de la membrana, lo que afecta las funciones de estas moléculas. Por lo tanto, cuando las proteínas codificadas por el virus se ubican como proteínas individuales y separadas dentro de la membrana de la célula cancerosa infectada, la fluidez de la bicapa lipídica permite el movimiento independiente de las moléculas que pueden ser un formato particularmente adecuado, por ejemplo, similar a un formato natural que es propicio para la función biológica.

En una forma de realización, las proteínas procesadas y expresadas de forma independiente están ubicadas (ancladas) en diferentes lugares, tales como ubicaciones físicamente separadas, en la membrana de la célula cancerosa.

En una forma de realización, una o más proteínas (por ejemplo, todas las proteínas) codificadas por el virus y expresadas en la superficie de la célula cancerosa infectada no son proteínas de fusión.

Como se describió *anteriormente* en algunas formas de realización, las proteínas se expresan como una proteína de fusión.

En una forma de realización, el virus de la presente descripción proporciona una o más proteínas independientes separadas para la expresión en la superficie celular y una o más proteínas de fusión para la expresión en la superficie celular.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción comprende secuencias de ADN que codifican dichas proteínas múltiples para su expresión, por ejemplo en la superficie o en la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción comprende dos o más transgenes, en las mismas o diferentes ubicaciones en el genoma viral. Cuando se encuentran en la misma posición en el genoma viral, las múltiples proteínas aún se expresarán de forma independiente en la superficie de la célula cancerosa.

En una forma de realización, las múltiples proteínas (incluidas las proteínas de fusión) se codifican en diferentes ubicaciones en el genoma del virus, por ejemplo en E3, B_X y/o By, y se expresan por separado en la superficie de la célula cancerosa infectada.

En una forma de realización, las múltiples proteínas (incluidas las proteínas de fusión) están codificadas en la misma ubicación en el genoma viral y se expresan juntas en la superficie de la célula cancerosa infectada, por ejemplo, donde las proteínas codificadas se proporcionan como una proteína de fusión, en particular en donde la proteína de fusión comprende una proteína B7 o un fragmento activo de la misma.

En una forma de realización, la proteína B7 en la proteína de fusión es una proteína de longitud completa, en particular una proteína descrita en la presente memoria, como B7-1 y/o B7-2, fusionada o unida a otra proteína de interés o un fragmento activo de la misma. En una forma de realización, la proteína de fusión comprende una región transmembrana de una proteína B7. En una forma de realización, la B7 es un fragmento activo que excluye el dominio transmembrana. En la última forma de realización, se puede emplear una región de transmembrana distinta de una derivada de una proteína B7 para asegurar que la proteína de fusión se presente en la superficie de la célula cancerosa infectada.

En una forma de realización, las proteínas múltiples se codifican en la misma ubicación en el virus y se expresan como una o más proteínas de fusión juntas en la superficie de la célula cancerosa infectada.

Cuando la ubicación del (de los) gen(es) que codifica(n) una proteína o proteínas de interés en el virus es la misma, entonces los genes pueden, por ejemplo, estar unidos por una secuencia IRES o un péptido 2A.

En una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción comprende un "segundo" transgén y opcionalmente un tercer transgén (es decir, una o más de dichas proteínas múltiples, por ejemplo, que codifican un polipéptido seleccionado del grupo que comprende una citocina, una quimiocina, un ligando, y una molécula de anticuerpo, tal como una molécula de anticuerpo antagonista, y una molécula de anticuerpo agonista.

En una forma de realización, la proteína o proteínas adicionales se seleccionan independientemente del grupo que comprende un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ligando proteico que se une a CD3, CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40 y combinaciones de los mismos, por ejemplo en formas adecuadas para la expresión en la superficie de una célula cancerosa.

En una forma de realización, la proteína adicional es un anticuerpo anti-CD3, por ejemplo, seleccionado independientemente de un Muromonab-CD3 (también conocido como OKT3), otelixizumab (también conocido como TRX4), teplizumab (también conocido como hOKT3γ1 (Ala-Ala)) o visilizumab.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-CD3 está en la forma de un fragmento de anticuerpo, por ejemplo, un scFv que forma parte de una proteína de fusión con la región transmembrana de otra proteína, por ejemplo, el dominio transmembrana del receptor de PDGF o de la forma de la superficie celular de IgG

En una forma de realización, una molécula de anticuerpo es un inhibidor (anticuerpo antagonista) seleccionado independientemente del grupo que comprende un inhibidor de un factor de angiogénesis, tal como una molécula de anticuerpo anti-VEGF, y un inhibidor de factores de desactivación de células T, tal como una molécula de anticuerpo anti-CTLA- 4, anti-PD1 o anti-PDL1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un agonista seleccionado independientemente del grupo que comprende anticuerpos contra CD40, GITR, OX40, CD27 y 4-1BB.

En una forma de realización, un transgén adicional codifica una citocina, o una variante soluble de la misma seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFNα, IFNβ, IFNγ, GM-CSF, IL-15, IL-12 y el ligando de tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3L). Ventajosamente, una o más de este grupo de proteínas expresadas por el virus, en particular como una proteína libre secretada por la célula cancerosa, puede ser particularmente adecuada para estimular una respuesta inmunitaria *in vivo* contra la célula cancerosa.

En una forma de realización, un transgén adicional codifica una quimiocina, seleccionada del grupo que comprende MIP1-alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21. Ventajosamente, el virus expresa una o más de este grupo de proteínas como una proteína libre que puede ser secretada por la célula cancerosa y puede ser particularmente adecuada para atraer células inmunitarias y estimular una respuesta inmunitaria contra la célula cancerosa *in vivo.*

En una forma de realización, además de al menos la proteína B7 expresada en la superficie de la célula cancerosa infectada, también se expresan una o más moléculas en la superficie y/o se secretan.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo anti-CD3 (agonista) o fragmento de unión de un anticuerpo (como un scFv) también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa, en particular cuando las proteínas se expresan como proteínas individuales en la superficie celular.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo anti-VEGF (antagonista) o un fragmento de unión del mismo también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa o para su liberación desde la célula cancerosa, por ejemplo por secreción o después de la lisis/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ligando proteico que se une a CD3, CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40 también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa o para su liberación desde la célula cancerosa, por ejemplo, por secreción o liberación después de la lisis/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y una citocina seleccionada de IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, GM-CSF, IL-15, IL-12 y FLT3L, por ejemplo para su liberación desde la célula cancerosa, en particular por secreción o liberación después de la lisis celular/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y una quimiocina seleccionada de MIP1-alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, por ejemplo para su liberación desde la célula cancerosa, en particular por secreción o liberación después de la lisis celular/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo anti-CD3 (agonista) o fragmento de unión de un anticuerpo (como un scFv) también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa (en particular cuando las proteínas se expresan como proteínas individuales en la superficie celular) y además codifica una citocina o quimiocina seleccionada de IL-2, IFN-alfa, IFN-gamma, GM-CSF, IL-15, IL-12, FLT3L, MIP1-alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, por ejemplo para su liberación desde la célula cancerosa, en particular por secreción o después de la lisis celular/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo anti-CD3 (agonista) o fragmento de anticuerpo (como un scFv) también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa (en particular cuando las proteínas se expresan como proteínas individuales en la superficie celular) y además codifica un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ligando proteico que se une a CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40 o un anticuerpo anti-VEGF (antagonista) también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa o para su liberación desde la célula cancerosa, por ejemplo por secreción o liberación después de la lisis/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y dos citocinas o quimiocinas diferentes seleccionadas de IL-2, IFNα, IFNβ, IFNγ, GM-CSF, IL-15 e IL-12, FLT3L, MIP1α, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, por ejemplo, para su liberación desde la célula cancerosa, en particular mediante la secreción después de la lisis celular/muerte de la célula cancerosa infectada.

Por lo tanto, en una forma de realización, el virus codifica B7-1, B7-2 o un fragmento activo de cualquiera de las mismas o una combinación de estos para la expresión en la superficie de la célula cancerosa infectada y un anticuerpo anti-CD3 (agonista) o fragmento de unión de un anticuerpo (como un scFv) también para la expresión en la superficie de la célula cancerosa (en particular cuando las proteínas se expresan como proteínas individuales en la superficie de la célula) y además codifica una citocina seleccionada independientemente de IL-2, IFNα, IFNγ, GM-CSF, IL-15 e IL-12, y/o una quimiocina seleccionada de RANTES (CCL5), MIP1α (isoformas LD78a (CCL3) o LD78β (CCL3L1)), MIP1β que puede ser liberada desde la célula cancerosa, en particular por secreción antes y liberación después de la lisis celular/muerte de la célula cancerosa infectada.

En una forma de realización, que en particular se puede combinar con cualquiera de las formas de realización anteriores, el virus codifica además un anticuerpo anti-PD-1 (un antagonista).

En una forma de realización, la proteína o proteínas codificadas en el casete transgénico para la expresión en la membrana celular también pueden comprender un enlazador o espaciador peptídico entre el dominio transmembrana y el dominio extracelular de unión al ligando. Dichos enlazadores o espaciadores pueden agregar flexibilidad a la proteína expresada en la superficie celular que mejora la capacidad de la proteína para interactuar con su molécula objetivo, por ejemplo en una célula adyacente. Dichos enlazadores o espaciadores también pueden diseñarse o seleccionarse para promover la dimerización o trimerización de las proteínas en la superficie celular, a través de la formación de enlaces disulfuro o interacciones proteína-proteína. Por ejemplo, las regiones bisagras de las moléculas de inmunoglobulina o CD8 pueden emplearse para mejorar tanto la flexibilidad como la dimerización

En una forma de realización, la proteína o proteínas codificadas en el casete transgénico también pueden comprender una etiqueta peptídica. La etiqueta peptídica puede incluir etiquetas c-myc, poli-histidina, V5 o FLAG y puede ubicarse en el extremo N o el extremo C terminales del polipéptido, ya sea intracelular o extracelularmente, o puede estar codificada dentro de la proteína, por ejemplo, en un asa extracelular o entre el dominio transmembrana y el dominio extracelular. Las etiquetas peptídicas pueden usarse como espaciadores o enlazadores entre diferentes dominios proteicos, por ejemplo, el dominio transmembrana y el dominio extracelular, y pueden usarse para la detección o purificación de la proteína, o células que expresan la proteína.

En una forma de realización, el uno o más transgenes adicionales (distintos del gen que codifica la proteína B7 o fragmento de la misma) está bajo el control de un promotor exógeno o endógeno, por ejemplo un promotor endógeno. En una forma de realización, un transgén en la región E3 (B_2) está bajo control de un promotor exógeno.

En una forma de realización, el uno o más genes transgénicos adicionales están entre la región E3 y el L5 de fibra en el genoma adenoviral, por ejemplo en una posición B_X en la construcción de fórmula (**I**), en particular bajo el control de un promotor exógeno. Así, en una forma de realización, un transgén en B_X está bajo el control de un exógeno.

En una forma de realización, el uno o más genes transgénicos adicionales están entre la región E4 y el L5 de fibra en el genoma del adenovirus, por ejemplo en una posición By en la construcción de fórmula (**I**) o (**Ia**), en particular bajo el control de un promotor endógeno, como el principal promotor tardío. Esto puede ser adicional a la proteína B7 o fragmento activo de la misma que está codificada en la región By.

En una forma de realización, se proporciona una composición que comprende un adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo una composición farmacéutica, en particular que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente o vehículo.

En una forma de realización, se proporciona un adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción o una composición que comprende el mismo, para usar como tratamiento, en particular para usar en el tratamiento del cáncer.

En una forma de realización, se proporciona un método para tratar a un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un virus oncolítico de acuerdo con la presente descripción o una composición, tal como una composición farmacéutica que comprende el mismo.

En una forma de realización, se proporciona el uso de un adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción o una composición que lo comprende para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular carcinomas, por ejemplo, colorrectal, pulmonar, de vejiga, renal, pancreático, cáncer de hígado, cabeza y cuello, mama u ovario.

En una forma de realización, se proporciona un polinucleótido que comprende una secuencia genómica de al menos 50 % de un virus de acuerdo con la presente descripción (por ejemplo, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %) y que comprende una secuencia que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma, por ejemplo una proteína B7 descrita en la presente memoria, como B7-1 o un fragmento activo de la misma. En una forma de realización, la secuencia polinucleotídica está en la forma de un plásmido.

En una forma de realización, se proporciona una célula huésped, por ejemplo, una célula de mamífero, tal como una célula HEK293 o un derivado de la misma, que comprende un virus oncolítico de acuerdo con la presente descripción o una secuencia polinucleotídica de acuerdo con la presente descripción.

En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción que comprende una etapa de insertar un polinucleótido que codifica la proteína B7 o un fragmento activo de la misma en un adenovirus oncolítico.

En una forma de realización, se proporciona un proceso de replicación de un virus de acuerdo con la presente descripción que comprende la etapa de cultivar las células huésped en presencia del virus en condiciones adecuadas para la replicación. Generalmente, el método comprenderá una etapa adicional de recolección del virus, por ejemplo del sobrenadante o después de la lisis de las células huésped.

Definiciones

Un virus oncolítico con selectividad para las células cancerosas, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un virus que mata preferentemente a las células cancerosas, por ejemplo porque infecta preferentemente a las células cancerosas y/o el ciclo de vida del virus depende de un gen, como p53 que está desregulado, por ejemplo sobreexpresado en células cancerosas. En una forma de realización, el virus oncolítico infecta preferentemente las células cancerosas y luego replica su genoma y produce proteínas de la cápside para generar nuevas partículas de virus, por ejemplo según EnAd.

La selectividad para las células cancerosas (índice terapéutico) se puede probar como se describe en el documento WO2005/118825.

Un transgén, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un gen que se ha insertado en la secuencia del genoma del adenovirus, en donde el gen no es natural para el virus (exógeno) o no se encuentra normalmente en esa ubicación particular en el virus. Se dan ejemplos de transgenes en la presente memoria. Transgén, como se emplea en la presente memoria, también incluye un fragmento funcional del gen que es una porción del gen que cuando se inserta es adecuado para realizar la función o la mayor parte de la función del gen de longitud completa, por ejemplo, el 50 % de la función o más.

Transgén y secuencia codificante se usan indistintamente en la presente memoria en el contexto de insertos en el genoma viral, a menos que el contexto indique lo contrario. Secuencia codificante, como se emplea en la presente memoria, significa, por ejemplo, una secuencia de ADN que codifica un ARN, péptido, polipéptido o proteína funcionales.

Típicamente, la secuencia codificante es ADNc para el transgén que codifica el ARN, péptido, polipéptido o proteína funcionales de interés. El ARN, péptidos, polipéptidos y proteínas funcionales de interés se describen a continuación.

En una forma de realización, el transgén tal como se emplea en la presente memoria se refiere a un segmento de ADN que contiene un gen o secuencia de ADNc que se ha aislado de un organismo y se introduce en un organismo diferente, es decir, el virus de la presente descripción. En una forma de realización, este segmento de ADN no nativo generalmente retendrá la capacidad de producir ARN, péptido, polipéptido o proteína funcionales. Los transgenes empleados pueden codificar, por ejemplo, una proteína única o un fragmento activo de la misma, proteína quimérica o una proteína de fusión.

Claramente, el genoma viral contiene secuencias codificantes de ADN. Los genes endógenos (naturales) en la secuencia genómica del virus no se consideran transgenes, dentro del contexto de la presente descripción, a menos que luego haya sido modificado por técnicas recombinantes, como que se encuentran en una ubicación no natural o un ambiente no natural.

Por lo tanto, en una forma de realización, el transgén insertado codifica una proteína, polipéptido o péptido humanos o humanizados.

En una forma de realización, el transgén comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7 o un fragmento activo de la misma. La presente descripción proporciona que la proteína B7 o el fragmento activo de la misma se pueden proporcionar en uno o más formatos seleccionados independientemente de una proteína de fusión, una proteína B7 simple o un fragmento activo de la misma.

La proteína B7 simple o un fragmento activo de la misma, como se emplea en la presente memoria, se refiere a proteínas que son esencialmente proteínas de tipo silvestre, por ejemplo, que no son parte de una proteína de fusión y que tienen una secuencia idéntica o similar a la proteína conocida en cuestión, en particular la proteína humana conocida. Un gen simple también incluye en donde el 10 % de los aminoácidos están sustituidos o eliminados en toda la longitud de la proteína en cuestión.

El anclaje a GPI, como se usa en la presente memoria, se refiere a un glicolípido que puede unirse al extremo C terminal de una proteína durante la modificación postraduccional. Está compuesto por un grupo fosfatidilinositol unido a través de un enlazador que contiene carbohidratos (glucosamina y manosa unidos de forma glucosídica al residuo de inositol) y a través de un puente de fosfato de etanolamina (EtNP) al aminoácido C-terminal de una proteína madura. Los dos ácidos grasos dentro del grupo hidrofóbico fosfatidil-inositol anclan la proteína a la membrana celular.

Las proteínas unidas a GPI generalmente contienen un péptido señal, por lo que se dirigen al retículo endoplásmico (RE). El extremo C terminal está compuesto de aminoácidos hidrofóbicos que permanecen insertados en la membrana del RE. Después el extremo hidrofóbico es escindido y reemplazado por el anclaje a GPI. A medida que la proteína progresa a través de la vía secretora, se transfiere a través de vesículas al aparato de Golgi y finalmente al espacio extracelular donde permanece unida al lado exterior de la membrana celular. Dado que la unión a GPI es el único medio de unión de tales proteínas a la membrana, la escisión del grupo por fosfolipasas dará como resultado la liberación controlada de la proteína desde la membrana. El último mecanismo se usa *in vitro;* es decir, las proteínas de membrana liberadas de las membranas en el ensayo enzimático son proteínas unidas a GPI.

La fosfolipasa C (PLC) es una enzima que se sabe que escinde el enlace fosfo-glicerol que se encuentra en las proteínas ancladas a GPI. El tratamiento con PLC provocará la liberación de proteínas unidas a GPI desde la membrana celular externa. Se sabe que el marcador de células T Thy-1 y la acetilcolinesterasa, así como las fosfatasas alcalinas intestinales y placentarias, están unidas a GPI y se liberan mediante tratamiento con PLC. Se cree que las proteínas unidas a GPI se ubican preferentemente en balsas lipídicas, lo que sugiere un alto nivel de organización dentro de los microdominios de la membrana plasmática.

Una revisión de los anclajes a GPI escrita por Ferguson, Kinoshita y Hart está disponible en el Capítulo 11 de Essentials of Glycobiology, 2da Edición.

Virus

Competente para la replicación, en el contexto de la presente descripción, se refiere a un virus que posee toda la maquinaria necesaria para replicarse en células *in vitro* e *in vivo,* es decir, sin la ayuda de una línea celular de empaquetamiento. Un vector viral, por ejemplo, con eliminación en al menos la región E1A, capaz de replicarse en una línea celular de empaquetamiento complementaria no es un virus competente para la replicación en el presente contexto.

Un vector viral es un virus con deficiencia en la replicación, que requiere una línea celular de empaquetamiento (que comprende un transgén) para replicarse.

Un virus capaz de replicarse, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un virus competente para la replicación o un virus cuya replicación depende de un factor en las células cancerosas, por ejemplo, un factor regulado positivamente, tal como p53 o similar.

El adenovirus es un adenovirus humano. "Adenovirus", "serotipo" o "serotipo de adenovirus" tal como se emplea en la presente memoria se refieren a cualquier adenovirus que pueda asignarse a cualquiera de los más de 50 serotipos de adenovirus conocidos actualmente, que se clasifican en los subgrupos A-F, y además se extienden a cualquier serotipo adenoviral, incluso los no identificados o no clasificados. Véase, por ejemplo, Strauss, "Adenovirus infections in humans", en The Adenoviruses, Ginsberg, ea., Plenum Press, Nueva York, NY, pp. 451-596 (1984) y Shenk, "Adenoviridae: The Viruses and Their Replication", en Fields Virology, Vol. 2, Cuarta edición, Knipe, 35ea., Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2265-2267 (2001), como se muestra en la **Tabla 1.**

Subgrupo	**Serotipo adenoviral**
A	12, 18, 31
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 51
C	1, 2, 5, 6
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-
E	4
F	40, 41

Los adenovirus se agrupan según su cápside.

El adenovirus de acuerdo con la presente descripción es un subgrupo B, por ejemplo, seleccionado independientemente del grupo que comprende o que consiste en: Ad3, Ad7, Ad11, Ad14, Ad16, Ad21, Ad34 y Ad51, como Ad11, en particular Adllp (la cepa de Slobitski). En una forma de realización, el adenovirus de la invención tiene la cápside, tal como la hexona y/o la fibra de un adenovirus del subgrupo B, como Ad11, en particular Ad11p. En una forma de realización, el adenovirus es Ad11 o tiene la fibra y/o hexona y/o pentona de Ad11, tal como Ad11p.

El virus de la presente descripción no es un virus del grupo A.

En una forma de realización, el virus de la presente descripción no comprende una adenoproteína de muerte (ADP). El virus de la presente descripción no es un virus del grupo C.

En una forma de realización, el virus de la presente descripción no comprende más y un fragmento de parte de un virus Ad5.

Enadenotucirev (EnAd) es un adenovirus oncolítico quimérico, anteriormente conocido como ColoAd1 (WO2005/118825), con fibra, pentona y hexona de Ad11p, por lo tanto, es un virus del subgrupo B. Tiene una región quimérica E2B, que comprende ADN de Adllp y Ad3. Casi toda la región E3 y parte de la región E4 está eliminada en EnAd. Por lo tanto, tiene un espacio importante en el genoma para acomodar material genético adicional sin dejar de ser viable. Además, debido a que EnAd es un adenovirus del subgrupo B, la inmunidad preexistente en humanos es menos común que, por ejemplo, Ad5. Otros ejemplos de virus oncolíticos quiméricos con fibra, pentona y hexona de Ad11incluyen OvAd1 y OvAd2 (véase el documento WO2006/060314).

EnAd parece infectar preferentemente células tumorales, se replica rápidamente en estas células y provoca la lisis celular. Esto, a su vez, puede generar respuestas inmunitarias inflamatorias, estimulando así al cuerpo a combatir el cáncer. Se supone que parte del éxito de EnAd está relacionado con la rápida replicación del virus *in vivo.*

Es importante destacar que se ha demostrado clínicamente que EnAd puede administrarse por vía sistémica (por ejemplo, mediante inyección o infusión intravenosa o intraperitoneal) y luego infectar y expresar proteínas selectivamente dentro de las células tumorales. Esta propiedad de EnAd, que puede ser compartida por Adllp y otros adenovirus del grupo B, en particular aquellos que expresan las proteínas de la cápside de Adllp (como los descritos en la presente memoria), hace posible expresar proteínas en la superficie de las células cancerosas sin tener que inyectar directamente los transgenes en el tumor, lo que no es factible para muchos tipos de cáncer.

Mientras que EnAd lisa selectivamente las células tumorales, puede ser posible introducir otras propiedades beneficiosas, por ejemplo, aumentar la actividad terapéutica del virus o reducir los efectos secundarios del virus al armarlo con transgenes, como un transgén que codifica una proteína de señalización celular o un anticuerpo, o un transgén que codifica una entidad que estimula una(s) proteína(s) de señalización celular.

Armar ventajosamente un virus, con ADN que codifica ciertas proteínas que se pueden expresar dentro de la célula cancerosa, puede permitir que las propias defensas del cuerpo se empleen para combatir las células tumorales de manera más efectiva, por ejemplo, al hacer que las células sean más visibles para el sistema inmunitario o mediante la administración de un gen/proteína terapéuticos preferentemente para atacar las células tumorales.

En una forma de realización, el adenovirus oncolítico de la presente descripción estimula el sistema inmunitario del paciente para combatir el tumor, por ejemplo mediante la reducción de la capacidad del cáncer para suprimir las respuestas inmunitarias.

En una forma de realización, el virus oncolítico tiene proteínas de fibra, hexona y pentona del mismo serotipo, por ejemplo Ad11, en particular Ad11p, por ejemplo que se encuentran en las posiciones 30812-31789, 18254-21100 y 13682-15367 de la secuencia genómica de este último, en donde las posiciones de nucleótidos son relativas a Genbank ID 217307399 (número de acceso: GC689208).

En una forma de realización, el adenovirus es enadenotucirev (también conocido como EnAd y anteriormente como ColoAd1). Enadenotucirev, como se emplea en la presente memoria, se refiere al adenovirus quimérico de SEQ ID NO: 21. Es un adenovirus quimérico oncolítico competente para la replicación que tiene propiedades terapéuticas mejoradas en comparación con los adenovirus de tipo silvestre (véase el documento WO2005/118825). EnAd tiene una región E2B quimérica, que presenta ADN de Adllp y Ad3, y deleciones en E3/E4. Los cambios estructurales en enadenotucirev resultan en un genoma que es aproximadamente 3,5kb más pequeño que Adllp, proporcionando así un "espacio" adicional para la inserción de transgenes.

Las moléculas de anticuerpo empleadas pueden comprender una molécula de anticuerpo completa que tiene cadenas pesadas y ligeras de longitud completa, formato de anticuerpo biespecífico que comprende anticuerpos de longitud completa o un fragmento de cualquiera de los mismos que incluye, pero no se limita a Fab, Fab modificado, Fab', Fab' modificado, F(ab') 2, Fv, anticuerpos de dominio único (por ejemplo, VH o VL o VHH), scFv, anticuerpos bi, tri o tetravalentes, Bis-scFv, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los anteriores (véase, por ejemplo, Holliger y Hudson, 2005, Nature Biotech. 23 (9): 1126-1136; Adair y Lawson, 2005, Drug Design Reviews – Online 2(3), 209-217). Los métodos para crear y fabricar estos fragmentos de anticuerpos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181). Otros fragmentos de anticuerpos para usar en la presente invención incluyen los fragmentos Fab y Fab' descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO2005/003169, WO2005/003170 y WO2005/003171. Los anticuerpos multivalentes pueden comprender múltiples especificidades, por ejemplo, biespecíficos o pueden ser monoespecíficos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 92/22853, WO05/113605, WO2009/040562 y WO2010/035012).

Anticuerpo, como se emplea en la presente memoria, a menos que el contexto lo indique de otra manera, se refiere a un anticuerpo de longitud completa.

Los fragmentos de unión de anticuerpos se refieren a un fragmento que comprende dominios de unión, tales como un VH y/o VL que retiene la especificidad para el antígeno objetivo al que se une y, por ejemplo, Fab, Fab modificado, Fab', Fab' modificado, F (ab')2, Fv, anticuerpos de dominio único (por ejemplo, VH o VL o VHH), scFv, anticuerpos bi, tri o tetravalentes, Bis-scFv, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los mismos.

Enlazadores

Los enlazadores adecuados para usar en proteínas de fusión de la presente descripción incluyen:

Tabla 2. Secuencias de enlazadores de bisagra

SEQ ID NO:	SECUENCIA
26	DKTHTCAA
27	DKTHTCPPCPA
28	DKTHTCPPCPATCPPCPA
29	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA
30	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY
31	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY
32	DKTHTCCVECPPCPA
33	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA
34	DKTHTCPSCPA

Tabla 3. Secuencias enlazadoras flexibles

SEQ ID NO:	SECUENCIA
35	SGGGGSE
36	DKTHTS
37	(S)GGGGS
38	(S)GGGGSGGGGS
39	(S)GGGGSGGGGSGGGGS
40	(S) GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
41	(S) GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
42	AAAGSG-GASAS
43	AAAGSG-XGGGS-GASAS
44	AAAGSG-XGGGSXGGGS -GASAS

45	AAAGSG-XGGGSXGGGSXGGGS -GASAS
46	AAAGSG-XGGGSXGGGSXGGGSXGGGS-GASAS
47	AAAGSG-XS-GASAS
48	PGGNRGTTTTRRPATTTGSSPGPTQSHY
49	ATTTGSSPGPT
50	ATTTGS
-	GS
51	EPSGPISTINSPPSKESHKSP
52	GTVAAPSVFIFPPSD
53	GGGGIAPSMVGGGGS
54	GGGGKVEGAGGGGGS
55	GGGGSMKSHDGGGGS
56	GGGGNLITIVGGGGS
57	GGGGVVPSLPGGGGS
58	GGEKSIPGGGGS
59	RPLSYRPPFPFGFPSVRP
60	YPRSIYIRRRHPSPSLTT
61	TPSHLSHILPSFGLPTFN
62	RPVSPFTFPRLSNSWLPA
63	SPAAHFPRSIPRPGPIRT
64	APGPSAPSHRSLPSRAFG
65	PRNSIHFLHPLLVAPLGA
66	MPSLSGVLQVRYLSPPDL
67	SPQYPSPLTLTLPPHPSL
68	NPSLNPPSYLHRAPSRIS
69	LPWRTSLLPSLPLRRRP
70	PPLFAKGPVGLLSRSFPP
71	VPPAPVVSLRSAHARPPY
72	LRPTPPRVRSYTCCPTP-
73	PNVAHVLPLLTVPWDNLR
74	CNPLLPLCARSPAVRTFP

(S) es opcional en las secuencias 37 a 41,

Los ejemplos de enlazadores rígidos incluyen las secuencias peptídicas GAPAPAAPAPA (SEQ ID NO: 75), PPPP (SEQ ID NO: 76) y PPP.

Otros enlazadores se muestran en la **Tabla 4:**

SEQ ID NO:	**SECUENCIA**
77	DLCLRDWGCLW
78	DICLPRWGCLW
79	MEDICLPRWGCLWGD
80	QRLMEDICLPRWGCLWEDDE
81	QGLIGDICLPRWGCLWGRSV
82	QGLIGDICLPRWGCLWGRSVK
83	EDICLPRWGCLWEDD
84	RLMEDICLPRWGCLWEDD
85	MEDICLPRWGCLWEDD
86	MEDICLPRWGCLWED
87	RLMEDICLARWGCLWEDD
88	EVRSFCTRWPAEKSCKPLRG
89	RAPESFVCYWETICFERSEQ
90	EMCYFPGICWM

Definiciones de interés para la fórmula (I) y (Ia)

Un enlace se refiere a un enlace covalente que conecta una secuencia de ADN a otra secuencia de ADN, por ejemplo, que conecta una sección del genoma viral a otra. Por lo tanto, cuando una variable en la fórmula (**I**) y (**Ia**) en la presente memoria representa un enlace, la característica o elemento representado por el enlace está ausente, es decir, eliminado.

Como la estructura de los adenovirus en general es similar, los elementos a continuación se analizan en términos de los elementos estructurales y la nomenclatura comúnmente utilizada que se refiere a los mismos, que son conocidos por la persona experta. Cuando se hace referencia a un elemento en la presente memoria, nos referimos a la secuencia de ADN que codifica el elemento o una secuencia de ADN que codifica la misma proteína estructural del elemento en un adenovirus. Esto último es relevante debido a la redundancia del código de ADN. Es posible que se deba considerar la preferencia de los virus por el uso de codones para obtener resultados optimizados.

Cualquier elemento estructural de un adenovirus empleado en los virus de la presente descripción puede comprender o consistir en la secuencia natural o puede tener similitud en la longitud dada de al menos 95 %, tal como 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. La secuencia original puede modificarse para omitir el 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % del material genético. La persona experta es consciente de que al realizar cambios, los marcos de lectura del virus no deben interrumpirse, de modo que se altere la expresión de proteínas estructurales.

En una forma de realización, el elemento dado es una secuencia de longitud completa, es decir, el gen de longitud completa. El gen de longitud completa tal como se emplea en la presente memoria se refiere al menos a la totalidad de la secuencia codificante de un gen, pero puede incluir cualquier región no codificante asociada, especialmente si está relacionada con la función del gen.

En una forma de realización, el elemento dado es menor que una longitud completa y conserva una función igual o correspondiente a la de la secuencia de longitud completa.

En una forma de realización para un elemento dado que es opcional en las construcciones de la presente descripción, la secuencia de ADN puede ser menor a una longitud completa y no tener funcionalidad, por ejemplo, la región E3 puede eliminarse total o parcialmente. Sin embargo, puede ser útil eliminar esencialmente toda la región E3 ya que esto optimiza el espacio disponible para insertar transgenes.

Los genes estructurales que codifican proteínas estructurales o funcionales del adenovirus generalmente están unidos por regiones no codificantes de ADN. Por lo tanto, existe cierta flexibilidad acerca de dónde "cortar" la secuencia genómica del elemento estructural de interés (especialmente las regiones no codificantes del mismo) con el fin de insertar un transgén en los virus de la presente descripción. Por lo tanto, para los propósitos de la presente descripción, el elemento se considerará un elemento estructural de referencia en la medida en que sea adecuado para su propósito y no codifique material extraño. Por lo tanto, si es apropiado, el gen se asociará con regiones no codificantes adecuadas, por ejemplo, como se encuentra en la estructura natural del virus.

Por lo tanto, en una forma de realización, un inserto, como el ADN que codifica un sitio de restricción y/o transgén, se inserta en una región no codificante del ADN del virus genómico, como un intrón o una secuencia intergénica. Dicho esto, algunas regiones no codificantes del adenovirus pueden tener una función, por ejemplo, en el corte y empalme alternativo, la regulación de la transcripción o la regulación de la traducción, y puede ser necesario que esto se deba tener en cuenta.

Los sitios identificados en la presente memoria, que están asociados con la región L5, son adecuados para acomodar una variedad de secuencias de ADN que codifican entidades complejas tales como ARNi, citocinas, proteínas de cadena única o multiméricas, tales como anticuerpos.

Un gen tal como se emplea en la presente memoria se refiere a cualquier secuencia codificante y no codificante asociada al mismo, por ejemplo intrones y exones asociados. En una forma de realización, un gen comprende o consiste solo en componentes estructurales esenciales, por ejemplo, la región codificante.

A continuación sigue un análisis relacionado con elementos estructurales específicos de los adenovirus.

Las secuencias de repetición terminal invertida (ITR) son comunes a todos los adenovirus conocidos (llamadas así por su simetría) y son los orígenes de replicación de los cromosomas virales. Otra propiedad de estas secuencias es su capacidad para formar una horquilla.

La 5'ITR tal como se emplea en la presente memoria se refiere a parte o la totalidad de una ITR del extremo 5' de un adenovirus, que retiene la función de la ITR cuando se incorpora a un adenovirus en una ubicación apropiada. En una forma de realización, la 5'ITR comprende o consiste en la secuencia de aproximadamente 1 pb a 138 pb de la SEQ ID NO: 21 o una secuencia 90, 95, 96, 97, 98 o 99 % idéntica a ella a lo largo de toda su longitud, en particular la secuencia que consiste en aproximadamente 1 pb a 138 pb de la SEQ ID NO: 21.

La 3'ITR tal como se emplea en la presente memoria se refiere a parte o la totalidad de una ITR del extremo 3' de un adenovirus que retiene la función de la ITR cuando se incorpora a un adenovirus en una ubicación apropiada. En una forma de realización, la 3'ITR comprende o consiste en la secuencia de aproximadamente 32189 pb a 32326 pb de la

SEQ ID NO: 21 o una secuencia 90, 95, 96, 97, 98 o 99 % idéntica a ella a lo largo de toda su longitud, en particular la secuencia que consiste en aproximadamente 32189 pb a 32326 pb de la SEQ ID NO: 21.

B1, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica: parte o la totalidad de un E1A de un adenovirus, parte o la totalidad de la región E1B de un adenovirus, e independientemente parte o la totalidad de la región E1A y E1B de un adenovirus.

E1A como se emplea en la presente memoria se refiere a la secuencia de ADN que codifica parte o la totalidad de una región E1A de adenovirus. El último en la presente memoria se refiere al polipéptido/proteína E1A. Se puede mutar de tal manera que la proteína codificada por el gen E1A tenga cambios de aminoácidos conservativos o no conservativos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 cambios, adiciones y/o deleciones de aminoácidos en toda la longitud) de modo que tiene: la misma función que el tipo silvestre (es decir, la proteína no mutada correspondiente); un aumento de la función en comparación con la proteína de tipo silvestre; una disminución de la función, tal como ausencia de función en comparación con la proteína de tipo silvestre; o tiene una nueva función en comparación con la proteína de tipo silvestre o una combinación de las mismas según corresponda. E1B, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica parte o la totalidad de una región E1B de adenovirus (es decir, polipéptido o proteína), puede estar mutada de modo que la proteína codificada por el gen/región E1B tenga cambios de aminoácidos conservativos o no conservativos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 cambios, adiciones y/o deleciones de aminoácidos en toda la longitud) de modo que tenga: la misma función que el tipo silvestre (es decir, la proteína no mutada correspondiente); un aumento de la función en comparación con la proteína de tipo silvestre; una disminución de la función, tal como ausencia de función en comparación con la proteína de tipo silvestre; o tiene una nueva función en comparación con la proteína de tipo silvestre o una combinación de las mismas según corresponda.

Por lo tanto, B1 puede modificarse o no en relación con una región E1 de tipo silvestre, tal como un E1A y/o E1B de tipo silvestre. El experto en la técnica puede identificar fácilmente si E1A y/o E1B están presentes o (parcialmente) eliminados o mutados.

El tipo silvestre como se emplea en la presente memoria se refiere a un adenovirus conocido o una secuencia de un adenovirus conocido. Un adenovirus conocido es uno que ha sido identificado y nombrado, independientemente de si la información de secuencia está disponible.

En una forma de realización, B1 tiene la secuencia de 139 pb a 3932 pb de la SEQ ID NO: 21.

$B_{A,}$ como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica las regiones E2B-L1-L2-L3-E2A-L4, incluidas las secuencias no codificantes, según corresponda (en particular, correspondientes a la secuencia natural de un adenovirus). Generalmente, esta secuencia no comprenderá un transgén. En una forma de realización, la secuencia es sustancialmente similar o idéntica a una secuencia contigua de un adenovirus conocido, por ejemplo, un serotipo mostrado en la Tabla 1, en particular un virus del grupo B, por ejemplo Ad3, Ad7, Ad11, Ad14, Ad16, Ad21, Ad34, Ad35, Ad51 o una combinación de los mismos, como Ad3, Ad11 o una combinación de estos. En una forma de realización, E2B-L1-L2-L3-E2A-L4 se refiere a que comprende estos elementos y otros elementos estructurales asociados con la región, por ejemplo B_A generalmente incluirá la secuencia que codifica la proteína IV2a, por ejemplo como sigue: IV2A IV2a-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4.

En una forma de realización, la región E2B es quimérica. Es decir, comprende secuencias de ADN de dos o más serotipos adenovirales diferentes, por ejemplo de Ad3 y Ad11, como Ad11p. En una forma de realización, la región E2B tiene la secuencia de 5068 pb a 10355 pb de la SEQ ID NO: 21 o una secuencia 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a ella a lo largo de toda la longitud.

En una forma de realización, el E2B en el componente B_A comprende las secuencias mostradas en la SEQ ID NO: 22 (que corresponde a la SEQ ID NO: 3 descrita en el documento WO2005/118825).

En una forma de realización, B_A tiene la secuencia de 3933 pb a 27184 pb de la SEQ ID NO: 21.

E3, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica parte o la totalidad de una región E3 de adenovirus (es decir, proteína/polipéptido), puede mutar de tal manera que la proteína codificada por el gen E3 tenga cambios de aminoácidos conservativos o no conservativos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 cambios, adiciones y/o deleciones de aminoácidos en toda la longitud), de modo que tenga la misma función que el tipo silvestre (la proteína no mutada correspondiente); aumento de la función en comparación con la proteína de tipo silvestre; disminución de la función, como la ausencia de función en comparación con la proteína de tipo silvestre o tiene una nueva función en comparación con la proteína de tipo silvestre o una combinación de las mismas, según corresponda.

En una forma de realización, la región E3 es de un serotipo de adenovirus dado en la Tabla 1 o una combinación de los mismos, en particular un serotipo del grupo B, por ejemplo Ad3, Ad7, Ad11 (en particular Ad11p), Ad14, Ad16, Ad21, Ad34, Ad35, Ad51 o una combinación de los mismos, como Ad3, Ad11 (en particular Ad11p) o una combinación de los mismos. En una forma de realización, la región E3 tiene una secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 23.

En una forma de realización, la región E3 se elimina parcialmente, por ejemplo se elimina un 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %.

En una forma de realización, B_2 es un enlace, en donde el ADN que codifica la región E3 está ausente.

En una forma de realización, el ADN que codifica la región E3 puede ser reemplazado o interrumpido por un transgén. Tal como se emplea en la presente memoria ", la región E3 reemplazada por un transgén como se emplea en la presente memoria incluye parte o la totalidad de la región E3 se reemplaza con un transgén.

En una forma de realización, la región B_2 comprende la secuencia de 27185 pb a 28165 pb de la SEQ ID NO: 24.

En una forma de realización, B_2 consiste en la secuencia de 27185 pb a 28165 pb de la SEQ ID NO: 24.

$B_{X,}$ como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN en la vecindad del extremo 5' del gen L5 en BB. En la vecindad o proximal al extremo 5' del gen L5, como se emplea en la presente memoria, se refiere a: adyacente (contiguo) al extremo 5' del gen L5 o una región no codificante asociada inherentemente al mismo, es decir, colindante o contiguo al extremo cebador en 5' del gen L5 o una región no codificante asociada inherentemente al mismo. Alternativamente, en la vecindad o proximal a, puede referirse a estar cerca del gen L5, de modo que no hay secuencias codificantes entre la región B_X y el extremo 5' del gen L5.

Por lo tanto, en una forma de realización, B_X se une directamente a una base de L5 que representa, por ejemplo, el comienzo de una secuencia codificante del gen L5.

Por lo tanto, en una forma de realización, B_X se une directamente a una base de L5 que representa, por ejemplo, el comienzo de una secuencia no codificante, o se une directamente a una región no codificante asociada naturalmente con L5. Una región no codificante asociada naturalmente con L5 como se emplea en la presente memoria se refiere a parte o la totalidad de las regiones no codificantes que es parte del gen L5 o es contigua al mismo pero no parte de otro gen.

En una forma de realización, B_X comprende la secuencia de SEQ ID NO: 24. Esta secuencia es una secuencia artificial no codificante en donde se puede insertar una secuencia de ADN, por ejemplo que comprende un transgén (o casete transgénico), un sitio de restricción o una combinación de los mismos. Esta secuencia es ventajosa porque actúa como un amortiguador que permite cierta flexibilidad en la ubicación exacta del transgén a la vez que minimiza los efectos perjudiciales sobre la estabilidad y la viabilidad del virus.

El (los) inserto(s) puede(n) ocurrir en cualquier lugar dentro de la SEQ ID NO: 24 desde el extremo 5', el extremo 3' o en cualquier punto entre el pb 1 a 201, por ejemplo, entre los pares de bases 1/2, 2/3, 3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34, 34/35, 35/36, 36/37, 37/38, 38/39, 39/40, 40/41, 41/42, 42/43, 43/44, 44/45, 45/46, 46/47, 47/48, 48/49, 49/50, 50/51, 51/52, 52/53, 53/54, 54/55, 55/56, 56/57, 57/58, 58/59, 59/60, 60/61, 61/62, 62/63, 63/64, 64/65, 65/66, 66/67, 67/68, 68/69, 69/70, 70/71, 71/72, 72/73, 73/74, 74/75, 75/76, 76/77, 77/78, 78/79, 79/80, 80/81, 81/82, 82/83, 83/84, 84/85, 85/86, 86/87, 87/88, 88/89, 89/90, 90/91, 91/92, 92/93, 93/94, 94/95, 95/96, 96/97, 97/98, 98/99, 99/100, 100/101, 101/102, 102/103, 103/104, 104/105, 105/106, 106/107, 107/108, 108/109, 109/110, 110/111, 111/112, 112/113, 113/114, 114/115, 115/116, 116/117, 117/118, 118/119, 119/120, 120/121, 121/122, 122/123, 123/124, 124/125, 125/126, 126/127, 127/128, 128/129, 129/130, 130/131, 131/132, 132/133, 133/134, 134/135, 135/136, 136/137, 137/138, 138/139, 139/140, 140/141, 141/142, 142/143, 143/144, 144/145, 145/146, 146/147, 147/148, 148/149, 150/151, 151/152, 152/153, 153/154, 154/155, 155/156, 156/157, 157/158, 158/159, 159/160, 160/161, 161/162, 162/163, 163/164, 164/165, 165/166, 166/167, 167/168, 168/169, 169/170, 170/171, 171/172, 172/173, 173/174, 174/175, 175/176, 176/177, 177/178, 178/179, 179/180, 180/181, 181/182, 182/183, 183/184, 184/185, 185/186, 186/187, 187/188, 189/190, 190/191, 191/192, 192/193, 193/194, 194/195, 195/196, 196/197, 197/198, 198/199, 199/200 o 200/201.

En una forma de realización, B_X comprende la SEQ ID NO: 24 con una secuencia de ADN insertada entre pb 27 y pb 28 o un lugar correspondiente entre las posiciones 28192 pb y 28193 pb de la SEQ ID NO: 24.

En una forma de realización, B_X tiene la secuencia de 28166 pb a 28366 pb de la SEQ ID NO: 21. En una forma de realización, B_X es un enlace.

B_B, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica la región L5. Como se emplea en la presente memoria, la región L5 se refiere a la secuencia de ADN que contiene el gen que codifica el polipéptido/proteína de la fibra, según sea apropiado en el contexto. El gen/región de la fibra codifica la proteína de la fibra, que es un componente principal de la cápside de los adenovirus. La fibra funciona en el reconocimiento del receptor y contribuye a la capacidad del adenovirus para unirse e infectar selectivamente las células.

En los virus de la presente descripción, la fibra puede ser de cualquier serotipo de adenovirus y los adenovirus que son quiméricos como resultado de cambiar la fibra por una de un serotipo diferente también se incluyen en la presente descripción. En una forma de realización, la fibra es de un virus del grupo B, en particular Ad11, tal como Ad11p.

En una forma de realización, B_B tiene la secuencia de 28367 pb a 29344 pb de la SEQ ID NO: 21.

La secuencia de ADN en relación con By tal como se emplea en la presente memoria se refiere a la secuencia de ADN en la vecindad del extremo 3' del gen L5 de B_B. En la vecindad o proximal al extremo 3' del gen L5, como se emplea en la presente memoria, se refiere a: adyacente (contiguo) al extremo 3' del gen L5 o una región no codificante asociada inherentemente al mismo, es decir, colindante o contigua al extremo cebador 3' del gen L5 o una región no codificante asociada inherentemente al mismo (es decir, todo o parte de una secuencia no codificante endógena a L5). Alternativamente, en la vecindad o proximal a, puede referirse a estar cerca del gen L5, de modo que no hay secuencias codificantes entre la región By y el extremo 3' del gen L5.

Por lo tanto, en una forma de realización, By se une directamente a una base de L5 que representa el "extremo" de una secuencia codificante.

Por lo tanto, en una forma de realización, By se une directamente a una base de L5 que representa el "extremo" de una secuencia no codificante, o se une directamente a una región no codificante asociada naturalmente con L5.

Inherentemente y naturalmente se usan indistintamente en la presente memoria. En una forma de realización, By comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25. Esta secuencia es una secuencia no codificante en donde se puede insertar una secuencia de ADN, que comprende, por ejemplo, un transgén (o casete transgénico), un sitio de restricción o una combinación de los mismos. Esta secuencia es ventajosa porque actúa como un amortiguador que permite cierta flexibilidad en la ubicación exacta del transgén a la vez que minimiza los efectos perjudiciales sobre la estabilidad y viabilidad del virus.

El (los) inserto(s) puede(n) ocurrir en cualquier lugar dentro de la SEQ ID NO: 22 desde el extremo 5', el extremo 3' o en cualquier punto entre los puntos 1 a 35, por ejemplo entre los pares de bases 1/2, 2/3, 3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34 o 34/35.

En una forma de realización, By comprende la SEQ ID NO: 25 con una secuencia de ADN insertada entre las posiciones pb 12 y 13 o un lugar correspondiente a 29356 pb y 29357 pb en la SEQ ID NO: 21. En una forma de realización, el inserto es una inserción de sitio de restricción. En una forma de realización, la inserción de sitio de restricción comprende uno o dos sitios de restricción. En una forma de realización, el sitio de restricción es una inserción de sitio de restricción de 19 pb que comprende 2 sitios de restricción. En una forma de realización, la inserción de sitio de restricción es una inserción de sitio de restricción de 9 pb que comprende 1 sitio de restricción. En una forma de realización, la inserción de sitio de restricción comprende uno o dos sitios de restricción y al menos un transgén, por ejemplo uno o dos o tres transgenes, tales como uno o dos transgenes. En una forma de realización, el sitio de restricción es una inserción de sitio de restricción de 19 pb que comprende 2 sitios de restricción y al menos un transgén, por ejemplo uno o dos transgenes. En una forma de realización, la inserción de sitio de restricción es una inserción de sitio de restricción de 9 pb que comprende 1 sitio de restricción y al menos un transgén, por ejemplo uno o dos transgenes. En una forma de realización, dos sitios de restricción intercalan uno o más, tal como dos transgenes (por ejemplo, en un casete transgénico). En una forma de realización, cuando By comprende dos sitios de restricción, dichos sitios de restricción son diferentes entre sí. En una forma de realización, dichos uno o más sitios de restricción en By son de origen no natural (como únicos) en el genoma de adenovirus particular en el que se han insertado. En una forma de realización, dichos uno o más sitios de restricción en By son diferentes a otros sitios de restricción ubicados en otras partes del genoma de adenovirus, por ejemplo, diferentes a sitios de restricción de origen natural o sitios de restricción introducidos en otras partes del genoma, tales como B_X. Por lo tanto, en una forma de realización, el sitio o sitios de restricción permiten que el ADN en la sección se corte específicamente.

En una forma de realización, By tiene la secuencia de 29345 pb a 29379 pb de la SEQ ID NO: 21.

En una forma de realización, el inserto está después del par de bases 12 en la SEQ ID NO: 25.

En una forma de realización, el inserto está aproximadamente en la posición 29356 pb de la SEQ ID NO: 21.

En una forma de realización, el inserto es un casete transgénico que comprende uno o más transgenes, por ejemplo 1, 2 o 3, tales como 1 o 2.

E4, como se emplea en la presente memoria, se refiere a la secuencia de ADN que codifica parte o la totalidad de una región E4 de adenovirus (es decir, región de polipéptido/proteína), que puede mutar de modo que la proteína codificada por el gen E4 tenga cambios de aminoácidos conservativos o no conservativos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 cambios, adiciones y/o deleciones de aminoácidos), y tiene la misma función que el tipo silvestre (la proteína no mutada correspondiente); aumento de la función en comparación con la proteína de tipo silvestre; disminución de la función, tal como la ausencia de función en comparación con la proteína de tipo silvestre o tiene una nueva función en comparación con la proteína de tipo silvestre o una combinación de las mismas según corresponda.

En una forma de realización, la región E4 se elimina parcialmente, por ejemplo, se elimina un 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En una forma de realización, la región E4 tiene la secuencia de 32188 pb a 29380 pb de la SEQ ID NO: 21.

En una forma de realización, E4 está presente excepto por la región E4orf4 que se elimina.

En una forma de realización B_3 es un enlace, es decir, en donde E4 está ausente.

En una forma de realización B_3 tiene la secuencia que consiste en de 32188 pb a 29380 pb de la SEQ ID NO: 21.

Como se emplea en la presente memoria, los rangos numéricos incluyen los números extremos.

El experto apreciará que los elementos en las fórmulas en la presente memoria, como la fórmula (**I**), (**Ia**) son contiguos y pueden incorporar secuencias de ADN no codificantes, así como los genes y secuencias de ADN codificantes (características estructurales) mencionados en la presente memoria. En una o más formas de realización, las fórmulas de la presente descripción intentan describir una secuencia natural en el genoma de adenovirus. En este contexto, será claro para la persona experta que la fórmula se refiere a los elementos principales que caracterizan la sección de interés del genoma y no pretende ser una descripción exhaustiva del tramo genómico del ADN.

E1A, E1B, E3 y E4, tal como se emplean en la presente memoria, se refieren cada uno independientemente al tipo silvestre y sus equivalentes, formas mutadas o parcialmente eliminadas de cada región como se describe en la presente memoria, en particular una secuencia de tipo silvestre de un adenovirus conocido.

"Inserto", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una secuencia de ADN que se incorpora en el extremo 5', el extremo 3' o dentro de un segmento de referencia de secuencia de ADN dado de modo que interrumpe la secuencia de referencia. Una secuencia de referencia se emplea como un punto de referencia con respecto a la cual se ubica el inserto. En el contexto de la presente descripción, las inserciones generalmente ocurren dentro de la SEQ ID NO: 24 o de la SEQ ID NO: 25. Un inserto puede ser una inserción de sitio de restricción, un casete transgénico o ambos. Cuando se interrumpe la secuencia, el virus todavía comprenderá la secuencia original, pero generalmente será como dos fragmentos que intercalan el inserto.

En una forma de realización, el transgén o casete transgénico no comprende un transposón de inserción no sesgado, tal como un transposón TN7 o parte del mismo. El transposón Tn7 tal como se emplea en la presente memoria se refiere a un transposón de inserción no sesgado como se describe en el documento WO2008/080003.

En una forma de realización, el transgén o casete transgénico comprende además una secuencia o elemento regulador.

Otras secuencias reguladoras

"Regulador de la expresión génica" (o elemento regulador/regulatorio) como se emplea en la presente memoria se refiere a un elemento genético, tal como un promotor, potenciador o una secuencia aceptora de corte y empalme que desempeña un papel en la expresión génica, típicamente iniciando o potenciando la transcripción o traducción.

La "secuencia aceptora de corte y empalme", el "aceptor de corte y empalme" o el "sitio de corte y empalme", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una secuencia reguladora que determina cuándo una molécula de ARNm será reconocida por pequeñas ribonucleoproteínas nucleares del complejo denominado espliceosoma. Una vez ensamblados, el espliceosoma cataliza el corte y empalme entre el sitio aceptor de corte y empalme de la molécula de ARNm a un sitio donador de corte y empalme que produce una molécula de ARNm madura que puede traducirse para producir un único polipéptido o proteína.

Se pueden emplear secuencias aceptoras de corte y empalme de diferentes tamaños en la presente invención y estas se pueden describir como aceptor de corte y empalme corto (pequeño), aceptor de corte y empalme (mediano) y aceptor de corte y empalme ramificado (grande).

SSA, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un aceptor de corte y empalme corto, que típicamente comprende solo el sitio de corte y empalme, por ejemplo 4 pb. SA, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un aceptor de corte y empalme, que comprende típicamente el aceptor de corte y empalme corto y el tracto de polipirimidina, por ejemplo 16 pb. bSA, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un aceptor de corte y empalme ramificado, que comprende típicamente el aceptor de corte y empalme corto, el tracto de polipirimidina y el punto de ramificación, por ejemplo 26 pb.

En una forma de realización, el aceptor de corte y empalme empleado en las construcciones de la descripción son CAGG o SEQ ID NO: 3 o 4. En una forma de realización, el SSA tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: CAGG. En una forma de realización, el SA tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 23. En una forma de realización, el bSA tiene la secuencia nucleotídica de cagg. En una forma de realización, la secuencia aceptora de corte y empalme se selecciona

independientemente del grupo que comprende: tgctaatctt cctttctctc ttcagg (SEQ ID NO: 4), tttctctctt cagg (SEQ ID NO: 3) y cagg.

En una forma de realización, al sitio de corte y empalme le prosigue inmediatamente (es decir, es seguido en una dirección de 5' a 3' por) una secuencia Kozak consenso que comprende CCACC. En una forma de realización, el sitio de corte y empalme y la secuencia Kozak están intercalados (separados) por hasta 100 o menos pb. En una forma de realización, la secuencia Kozak tiene la secuencia nucleotídica de CCACC.

Típicamente, cuando está bajo el control de un promotor endógeno o exógeno (como un promotor endógeno), la secuencia codificante estará precedida inmediatamente por una secuencia Kozak. El inicio de la región codificante se indica mediante el codón de inicio (AUG), por ejemplo, en el contexto de la secuencia (gcc)gccRcc**AUG**g [SEQ ID NO: 105] el inicio de las secuencias codificantes se indica por las bases en negritas. Una letra minúscula denota bases comunes en esta posición (que, sin embargo, pueden variar) y las letras mayúsculas indican bases muy conservadas, *es decir*, la secuencia 'AUGG' es constante o rara vez cambia, si alguna vez lo hace; 'R' indica que generalmente se observa una purina (adenina o guanina) en esta posición, y no se conoce la función de la secuencia entre paréntesis (gcc). Por lo tanto, en una forma de realización, el codón de inicio AUG se incorpora en una secuencia Kozak.

La secuencia de ADN interna de entrada al ribosoma, como se emplea en la presente memoria, se refiere a una secuencia de ADN que codifica una secuencia interna de entrada al ribosoma (IRES). IRES, como se emplea en la presente memoria, significa una secuencia nucleotídica que permite el inicio de la traducción de una secuencia de ARN mensajero (ARNm), que incluye el inicio que comienza dentro de una secuencia de ARNm. Esto es particularmente útil cuando el casete codifica un ARNm policistrónico. El uso de una IRES da como resultado un ARNm policistrónico que se traduce en múltiples proteínas o péptidos individuales. En una forma de realización, la secuencia de ADN interna de entrada al ribosoma tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 6. En una forma de realización, una IRES particular solo se usa una vez en el genoma. Esto puede tener beneficios con respecto a la estabilidad del genoma.

"Péptido 2A de autoescisión con alta eficiencia" o "péptido 2A" como se emplea en la presente memoria se refiere a un péptido que se escinde eficientemente después de la traducción. Los péptidos 2A adecuados incluyen P2A, F2A, E2A y T2A. Los presentes inventores han observado que una vez que una secuencia de ADN específica que codifica un péptido 2A dado se usa una vez, la misma secuencia de ADN específica no puede usarse una segunda vez. Sin embargo, la redundancia en el código de ADN puede utilizarse para generar una secuencia de ADN que se traduce en el mismo péptido 2A. El uso de péptidos 2A es particularmente útil cuando el casete codifica un ARNm policistrónico. El uso de péptidos 2A da como resultado que la traducción de una cadena polipeptídica única, la cual se modifica después de la traducción, genere múltiples proteínas o péptidos individuales.

En una forma de realización, el péptido P2A codificado que se emplea tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7. En una forma de realización, el péptido F2A codificado que se emplea tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. En una forma de realización, el péptido E2A codificado que se emplea tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9. En una forma de realización, el péptido T2A codificado que se emplea tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

En una forma de realización, un ARNm o cada ARNm codificado por un transgén está/n compuesto/s por una secuencia señal de poliadenilación, tal como típicamente en el extremo de una secuencia de ARNm, por ejemplo, como se muestra en la SEQ ID NO: 5. Así, en una forma de realización, el transgén o el casete transgénico comprende al menos una secuencia que codifica una secuencia señal de poliadenilación.

"PoliA", "señal de poliadenilación" o "secuencia de poliadenilación", como se emplea en la presente memoria, significa una secuencia de ADN, que generalmente contiene un sitio AATAAA, que una vez transcrita puede ser reconocida por un complejo multiproteico que escinde y poliadenila la molécula de ARNm naciente.

En una forma de realización, la secuencia de poliadenilación tiene la secuencia nucleotídica de la SEQ **ID** NO: 5.

En una forma de realización, la construcción no incluye una secuencia de poliadenilación. En una forma de realización, el regulador de la expresión génica es una secuencia aceptora de corte y empalme.

En una forma de realización, la secuencia que codifica una proteína/polipéptido/péptido, tal como un anticuerpo o fragmento de unión del anticuerpo, comprende además una señal de poliadenilación.

En una forma de realización, se proporciona un virus o construcción con una secuencia descrita en la presente memoria, por ejemplo, un virus seleccionado NG-330 (**SEQ ID NO: 16**); NG-334 (**SEQ ID NO: 17**); NG-345 (**SEQ ID NO: 18**); NG-346 (**SEQ ID NO: 19**); NG-347 (**SEQ ID NO: 20**) y NG-348 (**SEQ ID NO: 96**).

En una forma de realización, el virus es NG-347 (**SEQ ID NO: 20**) o NG-348 (**SEQ ID NO: 96**).

Formulaciones

La presente descripción también se refiere a una formulación farmacéutica de un virus como se describe en la presente memoria.

En una forma de realización, se proporciona una formulación parenteral líquida, por ejemplo para infusión o inyección, de un oncolítico capaz de replicarse de acuerdo con la presente descripción en donde la formulación proporciona una dosis en el intervalo de $1x10^{10}$ a $1x10^{14}$ partículas virales por volumen de dosis.

Una formulación parenteral se refiere a una formulación diseñada para no administrarse a través del sistema gastrointestinal. Las vías de administración parenteral típicas incluyen inyección, implantación o infusión. En una forma de realización, la formulación se proporciona en una forma para administración en bolo.

En una forma de realización, la formulación parenteral está en la forma de una inyección. La inyección incluye inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intramuscular. Inyección, como se emplea en la presente memoria significa la inserción de líquido en el cuerpo a través de una jeringa. En una forma de realización, el método de la presente descripción no implica inyección intratumoral.

En una forma de realización, la formulación parenteral está en la forma de una infusión.

Infusión, como se emplea en la presente memoria, significa la administración de fluidos a una velocidad más lenta por goteo, bomba de infusión, controlador de jeringa o dispositivo equivalente. En una forma de realización, la infusión se administra durante un período en el intervalo de 1,5 minutos a 120 minutos, tal como aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 65, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 o 115 minutos.

En una forma de realización, una dosis de la formulación inferior a 100 ml, por ejemplo 30 ml, tal como la administrada por un controlador de jeringa.

En una forma de realización, la inyección se administra como una inyección lenta, por ejemplo, durante un período de 1,5 a 30 minutos.

En una forma de realización, la formulación es para vía administración intravenosa (i.v.). Esta vía es particularmente efectiva para la administración del virus oncolítico porque permite un acceso rápido a la mayoría de los órganos y tejidos y es particularmente útil para el tratamiento de metástasis, por ejemplo, metástasis establecidas, especialmente las localizadas en regiones altamente vascularizadas como el hígado y los pulmones.

Las formulaciones terapéuticas típicamente serán estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra formulación parenteral adecuada para la administración a un ser humano y puede formularse como un dispositivo precargado, como una jeringa o frasco, en particular como una dosis única.

La formulación generalmente comprenderá un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un vehículo isotónico no tóxico que sea compatible con el virus y en el que el virus sea estable durante el período de tiempo requerido.

El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un dispersante o tensioactivo como la lecitina o un tensioactivo no iónico como el polisorbato 80 o 40. En dispersiones, la presencia de un tensioactivo puede ayudar al mantenimiento del tamaño de partícula requerido. Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición.

En una forma de realización, las formulaciones parenterales empleadas pueden comprender uno o más de los siguientes: un tampón, por ejemplo ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, un tampón fosfato y/o un tampón Tris, un azúcar, por ejemplo, dextrosa, manosa, sacarosa o similar, una sal como cloruro de sodio, cloruro de magnesio o cloruro de potasio, un detergente como un tensioactivo no iónico como brij, PS-80, PS-40 o similar. La formulación también puede comprender un conservante tal como EDTA o etanol o una combinación de EDTA y etanol, que se cree que evitan una o más vías de posible degradación.

En una forma de realización, la formulación comprenderá virus oncolíticos purificados de acuerdo con la presente descripción, por ejemplo $1x10^{10}$ a $1x10^{14}$ partículas virales por dosis, tales como 1 $x10^{10}$ a $1x10^{12}$ partículas virales por dosis. En una forma de realización, la concentración de virus en la formulación está en el intervalo de $2x10^{8}$ a $2x10^{14}$ vp/ml, tal como 2 x 10^{12} vp/ml.

En una forma de realización, la formulación parenteral comprende glicerol.

En una forma de realización, la formulación comprende adenovirus oncolítico como se describe en la presente memoria, HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico), glicerol y tampón.

En una forma de realización, la formulación parenteral consiste en un virus de la descripción, HEPES, por ejemplo, 5 mM, glicerol, por ejemplo, 5-20 % (v/v), ácido clorhídrico, por ejemplo, para ajustar el pH en el rango de 7-8 y agua para inyección.

En una forma de realización, se formulan 0,7 ml de virus de la descripción a una concentración de 2 x 10^{12} vp/ml en HEPES 5 mM, glicerol al 20 % con un pH final de 7,8.

Un análisis exhaustivo de los vehículos farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991).

En una forma de realización, la formulación se proporciona como una formulación para administraciones tópicas que incluyen inhalación.

Las preparaciones inhalables adecuadas incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen gases propulsores o soluciones inhalables libres de gases propulsores. Los polvos inhalables de acuerdo con la descripción generalmente contendrán un virus como se describe en la presente memoria con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Estos polvos inhalables pueden incluir monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos entre sí. Los mono o disacáridos se usan adecuadamente, tales como lactosa o glucosa, particularmente pero no exclusivamente en forma de sus hidratos.

Las partículas para la deposición en el pulmón requieren un tamaño de partícula inferior a 10 micras, tal como 1-9 micras, por ejemplo de 0,1 a 5 µm, en particular de 1 a 5 µm. El tamaño de la partícula que porta el virus es de importancia primordial y, por lo tanto, en una forma de realización, el virus de acuerdo con la presente descripción puede adsorberse o absorberse sobre una partícula, tal como una partícula de lactosa del tamaño dado.

Los gases propulsores que pueden usarse para preparar los aerosoles inhalables son conocidos en la técnica. Los gases propulsores adecuados se seleccionan entre hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como derivados clorados y/o fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados anteriormente pueden usarse solos o en mezclas de los mismos.

Los gases propulsores particularmente adecuados son los derivados de alcanos halogenados seleccionados entre TG 11, TG 12, TG 134a y TG227. De los hidrocarburos halogenados mencionados anteriormente, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y sus mezclas son particularmente adecuados.

Los aerosoles inhalables que contienen gas propulsor también pueden contener otros ingredientes, como codisolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes y medios para ajustar el pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la técnica.

Los aerosoles inhalables que contienen gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener hasta 5 % en peso de sustancia activa. Los aerosoles de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, 0,002 a 5 % en peso, 0,01 a 3 % en peso, 0,015 a 2 % en peso, 0,1 a 2 % en peso, 0,5 a 2 % en peso o 0,5 a 1 % en peso del ingrediente activo.

Alternativamente, las administraciones tópicas al pulmón también pueden ser mediante la administración de una solución líquida o formulación en suspensión, por ejemplo con el empleo de un dispositivo como un nebulizador, por ejemplo, un nebulizador conectado a un compresor (por ejemplo, el nebulizador Pari LC-Jet Plus(R) conectado a un compresor Pari Master(R) fabricado por Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia).

El virus de la invención puede administrarse disperso en un disolvente, por ejemplo, en forma de una solución o una suspensión, por ejemplo, como ya se describió anteriormente para las formulaciones parenterales. Se puede suspender en una solución fisiológica apropiada, por ejemplo, solución salina u otro solvente farmacológicamente aceptable o una solución tamponada. Las soluciones tamponadas conocidas en la técnica pueden contener 0,05 mg a 0,15 mg de edetato disódico, 8,0 mg a 9,0 mg de NaCl, 0,15 mg a 0,25 mg de polisorbato, 0,25 mg a 0,30 mg de ácido cítrico anhidro y 0,45 mg a 0,55 mg de citrato de sodio por 1 ml de agua para alcanzar un pH de aproximadamente 4,0 a 5,0.

Las suspensiones o formulaciones en solución terapéuticas también pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes son bien conocidos en la técnica e incluyen tampones (por ejemplo, tampón citrato, tampón fosfato, tampón acetato y tampón bicarbonato), aminoácidos, urea, alcoholes, ácido ascórbico, fosfolípidos, proteínas (por ejemplo, Albúmina sérica), EDTA, cloruro de sodio., liposomas, manitol, sorbitol y glicerol. Las soluciones o suspensiones pueden encapsularse en liposomas o microesferas biodegradables. La formulación generalmente se proporcionará en una forma sustancialmente estéril mediante el empleo de procesos de fabricación estériles.

Esto puede incluir la producción y esterilización por filtración del disolvente/solución tamponada utilizada para la formulación, la suspensión aséptica del anticuerpo en la solución de disolvente tamponado estéril y la dispensación de la formulación en recipientes estériles por métodos familiares para los expertos en la técnica.

La formulación nebulizable de acuerdo con la presente descripción puede proporcionarse, por ejemplo, como unidades de dosis única (por ejemplo, envases o frascos de plástico sellados) empaquetados en envolturas de papel de aluminio. Cada frasco contiene una dosis unitaria en un volumen, por ejemplo, 2 ml, de tampón disolvente/solución.

La presente descripción también se extiende a soluciones o suspensiones líquidas administradas por vía intranasal, por ejemplo, mediante el empleo de un dispositivo como se describe en los documentos WO2009/068877 y US2004/0153033.

Tratamiento

En otro aspecto, la presente descripción se extiende a un virus o una formulación del mismo como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento, en particular para el tratamiento del cáncer.

En una forma de realización, el método de tratamiento es para usar en el tratamiento de un tumor.

Tumor, tal como se emplea en la presente memoria, pretende referirse a una masa anormal de tejido que resulta de una división celular excesiva que es incontrolada y progresiva, también llamada neoplasia. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos. El tumor abarca todas las formas de cáncer y metástasis. En una forma de realización, el tumor es canceroso.

En una forma de realización, el tumor es un tumor sólido. El tumor sólido puede estar localizado o en metástasis.

En una forma de realización, el tumor es de origen epitelial.

En una forma de realización, el tumor es un tumor maligno, tal como cáncer colorrectal, hepatoma, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de pulmón.

En una forma de realización, el tumor es una neoplasia maligna colorrectal.

Malignidad como se emplea en la presente memoria se refiere a células cancerosas.

En una forma de realización, el adenovirus oncolítico se emplea en el tratamiento o prevención de metástasis.

En una forma de realización, el método o formulación de la presente memoria se emplea en el tratamiento de cánceres resistentes a medicamentos.

En una forma de realización, el virus se administra en combinación con la administración de un tratamiento o terapia adicional contra el cáncer.

En una forma de realización, se proporciona un virus o formulación de acuerdo con la presente descripción para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un virus o formulación de acuerdo con la presente descripción a un paciente que lo necesite, por ejemplo, un paciente humano.

En una forma de realización, el virus oncolítico o formulación de la presente memoria se administra en combinación con otra terapia.

"En combinación", como se emplea en la presente memoria, pretende abarcar cuando el virus oncolítico se administra antes, simultáneamente y/o después del tratamiento o terapia contra el cáncer.

La terapia contra el cáncer incluye cirugía, radioterapia, terapia dirigida y/o quimioterapia.

Tratamiento contra el cáncer, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un tratamiento con un compuesto terapéutico o agente biológico, por ejemplo, un anticuerpo destinado a tratar el cáncer y/o una terapia de mantenimiento del mismo.

En una forma de realización, el tratamiento del cáncer se selecciona de cualquier otra terapia anticancerosa que incluye un agente quimioterapéutico; un agente anticanceroso dirigido, tal como un conjugado de fármaco y anticuerpo; radioterapia, terapia con radioisótopos o cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, el virus de la presente descripción, tal como un adenovirus oncolítico, puede usarse como un pretratamiento a la terapia, tal como una cirugía (terapia neoadyuvante), para reducir el tumor, tratar metástasis y/o prevenir metástasis o metástasis adicionales. El adenovirus oncolítico puede usarse después de la terapia, como una cirugía (terapia adyuvante), para tratar metástasis y/o prevenir metástasis o metástasis adicionales.

En una forma de realización, un virus o formulación de la presente descripción se emplea en una terapia de mantenimiento.

Simultáneamente, como se emplea en la presente memoria, es la administración del tratamiento adicional contra el cáncer al mismo tiempo o aproximadamente al mismo tiempo que la formulación de adenovirus oncolítico. El tratamiento puede estar contenido dentro de la misma formulación o administrarse como una formulación separada.

En una forma de realización, el virus se administra en combinación con la administración de un agente quimioterapéutico.

Agente quimioterapéutico, como se emplea en la presente memoria, pretende referirse a agentes químicos antineoplásicos específicos o fármacos que son selectivamente destructivos para las células y tejidos malignos. Por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides vegetales, inhibidores de topoisomerasas y otros agentes antitumorales. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos específicos incluyen doxorrubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), paclitaxel, capecitabina, irinotecán y platinos como cisplatino y oxaliplatino. El profesional puede elegir la dosis en función de la naturaleza del cáncer que se está tratando.

En una forma de realización, el agente terapéutico es ganciclovir, que puede ayudar a controlar las respuestas inmunitarias y/o la vascularización tumoral.

En una forma de realización, una o más terapias empleadas en el método de la presente memoria son metronómicas, es decir, un tratamiento continuo o frecuente con dosis bajas de fármacos contra el cáncer, a menudo administrados concomitantemente con otros métodos de terapia.

Los adenovirus oncolíticos del subgrupo B, en particular Ad11 y los derivados de ellos, como EnAd, pueden ser particularmente sinérgicos con la quimioterapia porque parecen tener un mecanismo de acción que es en gran medida independiente de la apoptosis, al destruir las células cancerosas mediante un mecanismo predominantemente necrolítico. Además, la inmunosupresión que ocurre durante la quimioterapia puede permitir que el virus oncolítico funcione con mayor eficiencia.

La dosis terapéutica como se emplea en la presente memoria se refiere a la cantidad de virus, como el adenovirus oncolítico, que es adecuado para lograr el efecto terapéutico deseado cuando se emplea en un régimen de tratamiento adecuado, por ejemplo, mejora los síntomas o afecciones de una enfermedad, en particular sin provocar efectos secundarios limitantes de la dosis. Una dosis puede considerarse una dosis terapéutica en el tratamiento del cáncer o metástasis cuando el número de partículas virales puede ser suficiente para producir lo siguiente: el crecimiento tumoral o metastásico se ralentiza o se detiene, o se descubre que el tumor o la metástasis disminuyen de tamaño, y/o se extiende el tiempo de vida del paciente. Las dosis terapéuticas adecuadas son generalmente un equilibrio entre el efecto terapéutico y la toxicidad tolerable, por ejemplo, donde el efecto secundario y la toxicidad son tolerables dado el beneficio logrado por la terapia.

En una forma de realización, se proporciona una administración sistémica de múltiples dosis de una formulación parenteral de un adenovirus oncolítico de acuerdo con la presente descripción en un único ciclo de tratamiento, por ejemplo, en donde la dosis total administrada en cada administración está en el rango de $1x10^{10}$ a $1x10^{14}$ partículas virales por dosis.

En una forma de realización, se administran una o más dosis (por ejemplo, cada dosis) de virus o composición que comprende el mismo de manera que la velocidad de suministro de partículas virales esté en el intervalo de $2x10^{10}$ partículas por minuto a $2x10^{12}$ partículas por minuto.

En una forma de realización, un virus o construcción terapéutica de acuerdo con la presente descripción (incluida una formulación que comprende los mismos) se administra semanalmente, por ejemplo, una semana 1, la dosis se administra en el día 1, 3, 5, seguido de una dosis cada semana posterior.

En una forma de realización, un virus o construcción terapéutica de acuerdo con la presente descripción (incluida una formulación que comprende los mismos) se administra dos veces por semana o tres veces por semana, por ejemplo, se administra en la semana 1 uno en los días 1, 3 y 5, y en la semana 2 o 3 también se administra los días 1, 3 y 5 de las mismas. Este régimen de dosificación puede repetirse tantas veces como sea apropiado.

En una forma de realización, un virus o construcción terapéutica de acuerdo con la presente descripción (incluida una formulación que comprende los mismos) se administra mensualmente, por ejemplo en un ciclo de tratamiento o como terapia de mantenimiento.

En una forma de realización, los virus y las construcciones de la presente descripción se preparan mediante técnicas recombinantes. El experto apreciará que el genoma del adenovirus armado puede fabricarse por otros medios técnicos,

incluida la síntesis completa del genoma o un plásmido que comprende parte de todo el genoma. El experto apreciará que en el caso de sintetizar el genoma, la región de inserción puede no comprender los nucleótidos del sitio de restricción, ya que estos últimos son artefactos después de la inserción de genes mediante el uso de métodos de clonación.

En una forma de realización, el genoma de adenovirus armado se fabrica completamente de manera sintética, por ejemplo, de acuerdo con la SEQ ID NO: 109, que se empleó con casetes transgénicos en las SEQ ID Nos: 18, 20, 96, 101, 102, 103.

La descripción en la presente memoria se extiende además a un adenovirus de fórmula (I) o una subfórmula de la misma, que se obtiene o puede obtenerse mediante la inserción de un transgén o casete transgénico.

"Es" como se emplea en la presente memoria significa que comprende.

En el contexto de esta descripción, "que comprende" debe interpretarse como "que incluye".

Las formas de realización de la invención que comprenden ciertas características/elementos también pretenden extenderse a formas de realización alternativas que "consisten" o "consisten esencialmente" en los elementos/características de interés.

Cuando sea técnicamente apropiado, se pueden combinar formas de realización de la invención.

Cualquier forma de realización específica y explícitamente mencionada en la presente memoria puede formar la base de una exención de responsabilidad ya sea sola o en combinación con una o más formas de realización adicionales.

Los encabezados en la presente memoria se emplean para dividir el documento en secciones y no están destinados a ser utilizados para interpretar el significado de la descripción proporcionada en la presente memoria.

La presente invención se describe adicionalmente solo a modo de ilustración en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Producción de virus EnAd que expresa el antígeno activador de células T CD80

El plásmido pEnAd2.4 se usó para generar el plásmido pNG-330 mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO: 11). El casete de pNG-330 contiene una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG, una secuencia de ADNc de CD80 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la figura 3A se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirmó por secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

Las referencias en la presente memoria a virus tales como NG-330-00 son simplemente referencias a "00" en lotes particulares del virus NG-330. Se puede usar una nomenclatura similar para otros virus.

El plásmido pNG-330 se linealizó mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-330 (SEQ ID NO: 16). El ADN digerido se purificó por extracción con fenol/cloroformo y se precipitó durante 16 horas, -20 °C en 300 µl de etanol de > 95 % de grado de biología molecular y 10 µl de acetato de sodio 3 M. El ADN precipitado se sedimentó por centrifugación a 14000 rpm, 5 minutos y se lavó en 500 µl de etanol al 70 %, antes de centrifugar nuevamente, 14000 rpm, 5 minutos. El sedimento de ADN limpio se secó al aire, se resuspendió en 500 µl de OptiMEM que contenía 15 µl de reactivo de transfección de lipofectamina y se incubó durante 30 minutos, RT. Después la mezcla de transfección se añadió gota a gota a un matraz T-25 que contenía células 293 cultivadas hasta un 70 % de confluencia. Después de la incubación de las células con la mezcla de transfección durante 2 horas a 37 °C, CO_2 al 5 %, se añadieron 4 ml de medio celular (DMEM alto en glucosa con glutamina suplementada con FBS al 2 %) a las células y los matraces se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2.

Las células 293 transfectadas se monitorearon cada 24 horas y se complementaron con medio adicional cada 48-72 horas. La producción de virus se controló mediante la observación de un efecto citopático significativo (CPE) en la monocapa celular. Una vez que se observó extenso CPE, el virus se cosechó a partir de las células 293 mediante tres ciclos de congelación-descongelación. Los virus cosechados se usaron para reinfectar células 293 con el fin de amplificar las reservas de virus. La producción de virus viables durante la amplificación se confirmó por observación de CPE significativo en la monocapa celular. Una vez que se observó CPE, el virus se cosechó a partir de las células 293 mediante tres ciclos de congelación-descongelación. La reserva amplificada se usó para una amplificación adicional antes de que el virus se purificara mediante doble banda de cloruro de cesio para producir una reserva de virus NG-330.

Ejemplo 2: Caracterización de la actividad del virus NG-330 en comparación con EnAd en líneas celulares de carcinoma

La replicación del virus NG-330 o EnAd (evaluada por qPCR) y la expresión de CD80 en membrana (evaluada por citometría de flujo (Figuras 4 y 5) se compararon en la línea celular de carcinoma de colon HT-29 y la línea celular de carcinoma de pulmón A549. NG-330 es un virus derivado de EnAd que contiene un casete transgénico que codifica el antígeno activador de células T humanas, CD80 después del gen tardío de EnAd, L5 (Fibra). En la Figura 3A se muestra un esquema del casete insertado. La producción del virus NG-330 se detalla en el Ejemplo 1. Se sembraron líneas celulares de carcinoma A549 o HT-29 en placas de 6 pocillos a densidades celulares de 7,5e5 células/pocillo para las células A549 o 2,e6 células/pocillo para las células HT-29. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 100 partículas de virus EnAd o NG-330 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. Los ensayos se llevaron a cabo 24, 48 o 72 horas después de la infección.

Replicación de virus evaluada por qPCR

Se utilizaron las líneas celulares HT-29 y A549 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 100 ppc de EnAd o NG-330 o no infectadas para la cuantificación del ADN viral mediante qPCR. Los sobrenadantes celulares se recogieron y se clarificaron por centrifugación durante 5 minutos, 1200 rpm. Se extrajo el ADN de 10 µl de sobrenadante mediante el uso del kit de extracción de ADN GenElute de Sigma, de acuerdo con el protocolo del fabricante. También se preparó una curva patrón con partículas de virus EnAd (2,5e10-2,5e5vp) y se extrajo con el kit Genelute de Sigma. Cada muestra o patrón extraído se analizó por qPCR mediante el uso de un conjunto de sonda-cebador específico para el gen E3 de EnAd.

La cuantificación de la cantidad de genomas virales detectados por célula demostró que la replicación de los virus NG-330 y EnAd era comparable en las líneas celulares HT-29 (Figura 4A) y A549 (Figura 4B). No se pudieron detectar genomas virales en células no infectadas (datos no mostrados).

Expresión de CD80 en la superficie celular evaluada por citometría de flujo

Las líneas celulares HT-29 y A549 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 100 ppc de EnAd o NG-330 o sin infectar se usaron para el análisis de la expresión del transgén CD80 en la superficie celular. Las células tumorales se retiraron de la superficie de la placa mediante tratamiento con tripsina, se centrifugaron y luego se resuspendieron en BSA/PBS al 1 %. Luego, las muestras se incubaron a 5 °C durante 1 hora con tampón, anticuerpo de control de isotipo de ratón conjugado con Cy5 o anticuerpo anti-CD80 humano conjugado con Cy5 (clon 2D10). Todas las muestras también se tiñeron conjuntamente con la tinción para células vivas/muertas de Zombie Aqua para diferenciar las células viables. Las muestras se lavaron 3 veces con BSA/PBS al 1 % antes del análisis por citometría de flujo (FACS, Attune) para determinar la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular. El análisis mostró que CD80 podía detectarse en la superficie celular tanto en células A549 (Figura 5A) como HT-29 (Figura 5B) tratadas con NG-330 pero no en las tratadas con EnAd o no tratadas.

Comparación de la potencia oncolítica del virus

Las células de carcinoma de colon HT-29 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 2,5e4 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 4 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con partículas de virus EnAd o NG-330 en un rango de densidad de infección de 100-0,39 partículas por célula (ppc). La viabilidad de las células HT-29 se evaluó mediante el uso del reactivo Cell Titre 96 MTS (Promega: G3581) 72 horas después de la infección. La cuantificación del % de supervivencia celular en cada densidad de infección demostró que la potencia oncolítica de NG-330 era comparable a EnAd en células HT29 (Figura 6).

Ejemplo 3: Producción de virus EnAd que expresan el antígeno activador de células T CD80 y la citocina IFNα

El plásmido pEnAd2.4 se utilizó para generar el plásmido pNG-343 mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO 11) y la citocina humana interferón α (IFNα, SEQ ID NO: 12). El casete de pNG-343 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de IFNα humano; una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 7); secuencia de ADNc de CD80 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la figura 3B se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirmó por secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-343 se linealizó mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-343 (SEQ ID NO: 17). El virus NG-343 se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Virus de referencia 4: Producción de virus EnAd que expresan el dominio extracelular del ligando de tirosina quinasa 3 similar a FMS, la quimiocina MIP1α y la citocina IFNα

El plásmido pEnAd2.4 se usa para generar el plásmido pNG-345 mediante la inserción directa de un casete que codifica una variante soluble del ligando de tirosina quinasa-3 similar a FMS (Flt3L, SEQ ID NO: 13), MIP1α (isoforma LD78β, SEQ ID NO: 14) e IFNα (SEQ ID NO: 12). El casete de pNG-345 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de Flt3L humano; una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO:

7); ADNc de MIP1α humano; una secuencia del péptido T2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 10); ADNc de IFNα humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la figura 3D se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-345 se linealiza mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-345 (SEQ ID NO: 18). El virus NG-345 se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Producción de virus EnAd que expresan el antígeno activador de células T CD80, la quimiocina MIP1α y el ligando de Flt3

El plásmido pEnAd2.4 se utilizó para generar los plásmidos pNG-346 mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO 11), la proteína inflamatoria de macrófagos humana 1α (MIP1α, SEQ ID NO. 14) y el ligando de Flt3 humano (SEQ ID NO: 13). El casete de pNG-346 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de IFNα humano; una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 7); ADNc de MIP1α humano (isoforma LD78 β); una secuencia del péptido T2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 10); secuencia de ADNc del ligando de Flt3 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la Figura 3E se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-346 se linealiza mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-346 (SEQ ID NO: 19). El virus NG-346 se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1

Ejemplo 6: Producción de virus EnAd que expresan el antígeno activador de células T CD80, la quimiocina MIP1α y la citocina IFNα

El plásmido pEnAd2.4 se utilizó para generar los plásmidos pNG-347 mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO: 11), la proteína inflamatoria de macrófagos humana 1α (MIP1α, SEQ ID NO. 14) y la citocina humana interferón α (IFNα, SEQ ID NO: 12). El casete de pNG-347 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de IFNα humano; una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 7); ADNc de MIP1α humano (isoforma LD78 β); una secuencia del péptido T2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 10); secuencia de ADNc de CD80 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la figura 3F se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-347 se linealiza mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-347 (SEQ ID NO: 20). El virus NG-347 se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7: Producción de virus EnAd que expresan el antígeno activador de células T CD80 y un fragmento de anticuerpo Fv de cadena sencilla anclado a la membrana, contra la cadena ε del complejo CD3 humano (CD3ε)

El plásmido pEnAd2.4 se usó para generar los plásmidos pNG-348 mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO: 11) y una forma quimérica anclada a la membrana del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano (SEQ ID NO: 15). El casete de pNG-348 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de scFv anti-CD3e humano anclado a membrana; una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 7); secuencia de ADNc de CD80 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la figura 3C se muestra un esquema del casete transgénico insertado. La construcción del plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-348 se linealiza por digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-348 (SEQ ID NO: 96). El virus NG-348 se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 8: Actividad del virus EnAd, NG-343, que expresa dos transgenes; el antígeno activador de células T CD80 y la citocina IFNα *Caracterización de la actividad del virus NG-343 en comparación con EnAd en líneas celulares de carcinoma*

La replicación del virus NG-343 o EnAd (evaluada por qPCR), la expresión del transgén CD80 (evaluada por citometría de flujo) o la expresión del transgén IFNα (evaluada por ELISA) se compararon en la línea celular de carcinoma de colon, HT-29 o en la línea celular de carcinoma de pulmón, A549. NG-343 es un virus derivado de EnAd que contiene un casete transgénico que codifica el antígeno activador de células T humanas, CD80, así como la citocina humana Interferón alfa

2b ubicada después del gen tardío de EnAd, L5 (Fibra). Un esquema del casete insertado se muestra en la Figura 3B. La producción del virus NG-343 se detalla en el Ejemplo 3. Las líneas celulares de carcinoma A549 o HT-29 se sembraron en placas de 12 pocillos a densidades celulares de $7,5x10^5$ células/pocillo para las células A549 o $1,4x10^6$ células/pocillo para las células HT-29. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con EnAd o NG-343 a 100 partículas de virus por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. Los ensayos se llevaron a cabo 24, 48 o 72 horas después de la infección.

Replicación de virus evaluada por qPCR

Las células HT-29 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 100 ppc de EnAd o NG-343 o no infectadas se usaron para cuantificar el ADN viral mediante qPCR. Los sobrenadantes celulares se recogieron y se clarificaron por centrifugación durante 5 minutos, 1200 rpm. Se extrajo el ADN de 10 µl de sobrenadante mediante el uso del kit de extracción de ADN GenElute de Sigma, de acuerdo con el protocolo del fabricante. También se preparó una curva patrón mediante el uso de partículas de virus EnAd ($2,5x10^{10}$ a $2,5 x10^5$ vp) y se extrajo mediante el uso del kit Genelute de Sigma. Cada muestra o patrón extraído se analizó por qPCR mediante el uso de un conjunto de sonda-cebador específico para el gen E3 de EnAd.

La cuantificación de la cantidad de genomas virales detectados por célula demostró que la replicación del virus NG-343 y EnAd era comparable en todos los puntos de tiempo analizados (Figura 7A). No se pudieron detectar genomas virales en células no infectadas (datos no mostrados).

Análisis de la expresión de IFNa por ELISA

Los sobrenadantes de las líneas celulares HT-29 o A549 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 10 ppc de EnAd o NG-343 o sin infectar se analizaron para determinar la expresión de IFNα secretado por ELISA.

Los sobrenadantes de cultivo se retiraron de cada pocillo y se centrifugaron durante 5 minutos, 1200 rpm para eliminar los restos celulares. Los sobrenadantes se diluyeron en tampón de ensayo BSA/PBS al 5 % (1:2 o 1:50 o 1:100) y el ELISA se llevó a cabo con el uso del kit para IFN alfa humano Verikine (Pbl assay science) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Las concentraciones de IFNα secretado se determinaron mediante interpolación de las curvas patrón. La expresión de IFNα que aumentó en los sobrenadantes celulares durante el curso de la infección se detectó en las líneas celulares HT-29 y A549 (Figura 7B)

Expresión de CD80 en la superficie celular evaluada por citometría de flujo

Las líneas celulares A549 infectadas durante 48 o 72 horas con 10 ppc de EnAd o NG-343 o no infectadas se usaron para el análisis de la expresión del transgén CD80 en la superficie celular. En el punto de tiempo adecuado después de la infección, las células A549 se retiraron de la superficie de la placa mediante tratamiento con tripsina, se centrifugaron y luego se resuspendieron en BSA/PBS al 1 %. Luego, las muestras se incubaron a 5 °C durante 1 hora con tampón, anticuerpo de control de isotipo de ratón conjugado con Cy5 o anticuerpo anti-CD80 humano conjugado con Cy5 (clon 2D10). Todas las muestras también se tiñeron conjuntamente con la tinción para células vivas/muertas de Zombie Aqua para diferenciar las células viables. Las muestras se lavaron 3 veces con BSA/PBS al 1 % antes del análisis por citometría de flujo (FACS, Attune) para determinar la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular. El análisis de la expresión de CD80 frente a la tinción de células vivas/muertas mostró que tanto a las 48 como a las 72 horas después de la infección, se pudo detectar CD80 en la superficie celular de las células tratadas con NG-343 pero no en las células con EnAd o de control no infectadas (UIC) (Figura 8). La viabilidad celular a las 72 horas después del tratamiento con virus no fue suficiente para llevar a cabo un análisis exhaustivo de la expresión de CD80, sin embargo, se pudieron detectar altos niveles de CD80 en células vivas y moribundas tratadas con NG-343 en este punto de tiempo (Figura 8D, panel inferior).

La expresión de la proteína CD80 se comparó luego en células HT-29 y A549 a las 48 horas después de la infección con 100 ppc. Las muestras se cosecharon y se tiñeron como se describió anteriormente antes del análisis de la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular. El análisis de la expresión de CD80 en este punto de tiempo solo en células teñidas como células vivas mostró que CD80 podía detectarse en la superficie de ~91 % de las células HT-29 tratadas con NG-343 y ~98 % de las células A549 tratadas con NG-343 pero no en los controles tratados con EnAd.

Ejemplo 9: Selectividad de la actividad del virus NG-343 y expresión transgénica en líneas celulares de carcinoma, de fibroblastos estromales y epiteliales.

Para demostrar que los transgenes IFNα y CD80 codificados en el virus NG-343 se expresan selectivamente solo en células permisivas a la infección por NG-343 o EnAd, se midió la replicación del virus (evaluada por qPCR), la expresión de IFNα (evaluada por ELISA) y la expresión de CD80 (evaluada por citometría de flujo) en células cancerosas (HT-29) que se sabe que son permisivas a la infección por EnAd, líneas celulares de fibroblastos (WI-38 y MRC-5) previamente

caracterizadas como no permisivas y una línea de células bronquiales epiteliales (BE) que muestra solo una permisividad limitada a la infección por EnAd. Brevemente, las células se sembraron en placas de 12 pocillos y se infectaron 18 horas después de la siembra con 100 ppc de virus NG-343 o EnAd para las células WI38, MRC5 o BE o 10 ppc de virus NG-343 o EnAd para las células HT-29. Las células se incubaron con partículas virales durante 4 horas antes de que el medio de infección se retirara de las células y se reemplazara con medio de cultivo fresco. A 1 hora o 72 horas después del período de infección de 4 horas, se recogieron los sobrenadantes celulares para su análisis por qPCR o ELISA y las células se trataron con tripsina para retirarlas de las placas para su análisis por citometría de flujo.

Replicación viral selectiva de nG-343 y EnAd

Para el análisis por qPCR, los sobrenadantes celulares se recogieron y se clarificaron por centrifugación durante 5 minutos, 1200 rpm. Se extrajo el ADN de 10 µl de sobrenadante mediante el uso del kit de extracción de ADN GenElute de Sigma, de acuerdo con el protocolo del fabricante. También se preparó una curva patrón con el uso de partículas de virus EnAd ($2{,}5x10^{10}$ a $2{,}5x10^{5}$ vp) y se extrajo mediante el uso del kit Genelute de Sigma. Cada muestra o patrón extraído se analizó por qPCR mediante el uso de un conjunto de sonda-cebador específico para el gen E3 de EnAd.

La cuantificación de la cantidad de genomas virales detectados por célula demostró que la replicación del virus NG-343 y EnAd era comparable en todas las líneas celulares analizadas (Figura 9A).

Expresión transgénica selectiva con NG-343

Para la detección de la expresión de IFNα, los sobrenadantes celulares se recogieron y se clarificaron mediante centrifugación durante 5 minutos, 1200 rpm. Los sobrenadantes se diluyeron en tampón de ensayo BSA/PBS al 5 % (1:2 o 1:50 o 1:100) y el ELISA se llevó a cabo con el uso del kit para IFN alfa humano Verikine (Pbl assay science) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Las concentraciones de IFNα secretado se determinaron mediante interpolación a partir de la curva patrón. La expresión de IFNα solo se pudo detectar en los sobrenadantes de las células HT-29 infectadas con NG-343 y no fue detectable (menos del límite inferior de cuantificación [<LLOQ]) en ninguna de las líneas celulares de fibroblastos o la línea celular de epitelio bronquial (Figura 9B).

Para la expresión de CD80 en la superficie celular, luego las células se incubaron a 5 °C durante 1 hora con tampón, anticuerpo de control de isotipo de ratón conjugado con Cy5 o anticuerpo anti-CD80 humano conjugado con Cy5 (clon 2D10). Todas las muestras también se tiñeron conjuntamente con la tinción para células vivas/muertas de Zombie Aqua para diferenciar las células viables. Las muestras se lavaron 3 veces con BSA/PBS al 1 % antes del análisis por citometría de flujo (FACS, Attune) para determinar la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular. De acuerdo con los datos de expresión de IFNα, la expresión de CD80 solo se pudo detectar en células HT-29, sin expresión detectable en las líneas celulares de fibroblastos o de epitelio bronquial (Figura 9C).

En conjunto, estos datos demostraron que tanto los transgenes de IFNα como CD80 se expresan selectivamente en células permisivas a la infección por el virus EnAd, es decir, células de carcinoma, y la codificación de los transgenes no altera la selectividad del virus NG-343 en comparación con el virus EnAd parental.

Ejemplo 10: Actividad de la expresión transgénica con NG-343 en la activación de células inmunitarias

Para determinar si el tratamiento de las células tumorales con el virus NG-343 podría conducir a una potenciación de las respuestas inmunitarias innatas en comparación con ausencia de tratamiento o con tratamiento basado en EnAd, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) recién aisladas se cultivaron conjuntamente con células tumorales infectadas con NG- 343 o EnAd o no se infectaron. La activación de las células inmunitarias se evaluó mediante análisis de citometría de flujo de las poblaciones celulares de la inmunidad innata o análisis por ELISA de los sobrenadantes de cocultivos. Brevemente, las células A549 de carcinoma de pulmón se sembraron en placas de 12 pocillos a una densidad de $4x10^{5}$ células/pocillo. Después de 20 hrs las células se infectaron con 10 ppc de EnAd o virus NG-343 o no se infectaron y después se incubaron durante 24 horas, a 37 grados, 5 % de CO_2. Las PBMC aisladas de un donante humano sano mediante centrifugación en gradiente de densidad se agregaron después a los pocillos de cultivo de A549 en una proporción de 5 PBMC a 1 célula A549. A las 48 horas después de la adición de las PBMC, se recogieron los sobrenadantes del cocultivo de las placas. Para analizar la activación de las células dendríticas en este punto, las células se incubaron a 5 °C durante 1 hora con tampón, anticuerpos de control de isotipo de ratón conjugados con Alexa Fluor 488, PE, PerCP/Cy5.5, BV605 o BV412, anticuerpo anti-CD14 conjugado con Alexa Fluor 488, anticuerpo anti-CD80 conjugado con PE, anti-HLA-DR conjugado con PerCP. Cy5.5, anti-CD3 conjugado con BV605 o anticuerpo anti-PD-Ll conjugado con BV421. Todas las muestras también se tiñeron conjuntamente con la tinción para células vivas/muertas de Zombie Aqua para diferenciar las células viables. Las muestras se lavaron 3 veces con BSA/PBS al 1 % antes del análisis por citometría de flujo (FACS, Attune). Las células viables que se tiñeron negativas tanto para CD14 como para CD3 pero positivas para HLA-DR se definieron como la población de células dendríticas. La expresión del marcador de activación de las DC, CD80 y PD-L1 se comparó en esta población (Figura 10). Estos análisis revelaron que las células tumorales infectadas con NG-343 pudieron inducir un aumento de los niveles superficiales de CD80 y PD-L1 en la superficie de las DC en comparación con el cultivo de células tumorales infectadas por EnAd o no infectadas.

Ejemplo 11: Actividad del virus EnAd, NG-347, que expresa tres transgenes; el antígeno activador de células T CD80, la quimiocina MIP1α y la citocina IFNα *Caracterización de la actividad del virus NG-347 en comparación con EnAd en líneas celulares de carcinoma*

La expresión del transgén CD80 (evaluada por citometría de flujo) y la expresión del transgén IFNα o MIP1α (CCL3) (evaluada por ELISA) se compararon en la línea celular de carcinoma de colon, HT-29 o en la línea celular de carcinoma de pulmón, A549, tratadas con NG-347 y EnAd. NG-347 es un virus derivado de EnAd que contiene un casete transgénico que codifica el antígeno activador de células T humanas, CD80, la citocina humana Interferón alfa 2b y la quimiocina humana MIP1α (isoforma LD78β). La expresión transgénica está bajo el control del promotor tardío principal endógeno del virus. Un esquema del casete insertado se muestra en la Figura 3F. La producción del virus NG-347 se detalla en el Ejemplo 6. Las líneas celulares de carcinoma A549 o HT-29 se sembraron en placas de 12 pocillos a densidades celulares de $7{,}5x10^5$ células/pocillo para las células A549 o $1{,}4x10^6$ células/pocillo para las células HT-29. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 100 partículas de virus EnAd o NG-347 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. Los ensayos se llevaron a cabo 24, 48 o 72 horas después de la infección.

Análisis de la expresión de IFNa o MIP1a por ELISA

Los sobrenadantes de las líneas celulares HT-29 o A549 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 100 ppc de EnAd o NG-347 o no infectadas se analizaron para determinar la expresión de IFNα secretado o MIP1α secretada mediante ELISA.

Los sobrenadantes de cultivo se prepararon de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 9. El ELISA para IFNα se llevó a cabo mediante el uso del kit para IFN alfa Verikine Human (Pbl assay science) y el ELISA para MIP1α se llevó a cabo con el uso del kit de ELISA para CCL3 humano Quantikine (R & D systems). Ambos ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Las concentraciones de IFNα o MIP α secretadas se determinaron mediante interpolación de las curvas patrón. La expresión de IFNα y MIP1α aumentó en los sobrenadantes celulares durante el curso de la infección y se detectó para las líneas celulares HT-29 y A549 (Figura 11A y Figura 11B).

Análisis de la expresión de CD80 mediante citometría de flujo

La expresión de la proteína CD80 se comparó en la superficie de las células HT-29 y A549 a las 48 horas después de la infección. Las células fueron cosechadas y teñidas de acuerdo con los métodos detallados en el ejemplo 9. Las células se analizaron para determinar la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular mediante citometría de flujo. El análisis de la expresión de CD80 en este punto de tiempo en las células vivas mostró que CD80 puede detectarse en la superficie de ~96 % de las células HT-29 tratadas con NG-347 y ~99 % de las células A549 tratadas con NG-347 pero no se detectó tinción en los controles tratados con EnAd (Fig. 11C).

Datos de referencia 12: Actividad del virus EnAd, NG-345, que expresa tres transgenes; la citocina Ligando de Flt3, la quimiocina Mip1α y la citocina IFNα. *Caracterización de la actividad del virus NG-345 en comparación con EnAd en líneas celulares de carcinoma*

Se comparó la expresión transgénica del Ligando de Flt3, IFNα y MIP1α (evaluada por ELISA) en la línea celular de carcinoma de colon, HT-29 o la línea celular de carcinoma de pulmón, A549, tratadas con NG-345 y EnAd. NG-345 es un virus derivado de EnAd que contiene un casete transgénico que codifica una variante soluble del ligando de Flt-3 humano, la citocina humana Interferón alfa 2b y la quimiocina humana MIP1α (isoforma LD78β). La expresión transgénica está bajo el control del promotor tardío principal endógeno del virus. En la figura 3D se muestra un esquema del casete insertado. La producción del virus NG-345 se detalla en el Ejemplo 4. Las líneas celulares de carcinoma A549 o HT-29 se sembraron en placas de 12 pocillos a densidades celulares de $7{,}5x10^5$ células/pocillo para las células A549 o $1{,}4x10^6$ células/pocillo para las células HT-29. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 100 partículas de virus EnAd o NG-345 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. Los ensayos se llevaron a cabo 24, 48 o 72 horas después de la infección.

Análisis de la expresión del ligando de FLt-3, IFNa o MIP1a mediante ELISA

Los sobrenadantes de las líneas celulares HT-29 o A549 infectadas durante 24, 48 o 72 horas con 100 ppc de EnAd o NG-345 o sin infectar se analizaron para determinar la expresión del ligando de Flt3 secretado, IFNα secretado o MIP1α secretado por ELISA.

Los sobrenadantes de cultivo se prepararon de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 9. El ELISA para IFNα se llevó a cabo mediante el uso del kit para IFN alfa Verikine Human (Pbl assay science), el ELISA para MIP1α se llevó a cabo con el uso del kit de ELISA para CCL3 humano Quantikine (R & D systems) y el ELISA para Flt3L mediante el uso del Kit de ELISA para Flt3L humano (Abcam). Todos los ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Las concentraciones de IFNα, MIPα o FLt3L secretadas se determinaron mediante interpolación de las curvas patrón. La expresión de IFNα, MIP1α y Flt3 L aumentó en los sobrenadantes celulares durante el curso de la infección y se detectó en las líneas celulares HT-29 y A549 (Figura 12A-C).

Ejemplo 13. Actividad oncolítica e infectividad de los virus NG-347 y NG-348 en células de carcinoma de colon

Potencia oncolítica viral

Las células de carcinoma de colon HT-29 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 2,5e4 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 4 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con partículas de virus EnAd, NG-347 o NG-348 en un rango de densidad de infección de 100-0,39 partículas por célula (ppc). La viabilidad de las células HT-29 se evaluó mediante el uso del reactivo Cell Titre 96 MTS (Promega: G3581) 72 horas después de la infección. La cuantificación del % de supervivencia celular en cada densidad de infección demostró que la potencia oncolítica de NG-347 y NG-348 era comparable a EnAd (Figura 13A y 13B).

Infectividad de partículas virales

Se sembraron células de carcinoma de colon HT-29 en placas de 12 pocillos a una densidad celular de 4e5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 24 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con partículas de virus EnAd, NG-347 o NG-348 en un rango de densidad de infección de 1,6e7-2e6 vp/ml. La infección de las células HT-29 se detectó mediante la tinción con anticuerpos de la proteína viral hexona. Las células teñidas se cuantificaron mediante conteo manual de 6 campos de visión por pocillo, en 6 pocillos replicados para cada dilución analizada. La relación de partícula a infectividad (P: I) se calculó para cada virus a partir del título viral y demostró que tanto NG-347 como NG-348 tienen relaciones de infectividad similares a los controles de referencia de EnAd (Figura 13C).

Ejemplo 14. Expresión en la superficie celular del antígeno activador de células T, CD80, en líneas celulares de carcinoma infectadas con NG-347 y NG-348

La expresión transgénica de CD80 (evaluada por citometría de flujo) se comparó en la línea celular de carcinoma de colon, DLD-1 o la línea celular de carcinoma de pulmón, A549, tratadas con NG-347, NG-348 y EnAd. Las líneas celulares de carcinoma A549 o DLD-1 se sembraron en placas de 12 pocillos a densidades celulares de 7,5 e5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 10 partículas de virus EnAd, NG-348 o NG-347 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. La expresión de la proteína CD80 se comparó en la superficie de las células A549 o DLD-1 a las 24, 48, 72 o 96 horas después de la infección. En cada punto de tiempo, las células se cosecharon y se tiñeron de acuerdo con los métodos detallados en el ejemplo 9. Las células se analizaron para determinar la viabilidad celular y la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular mediante citometría de flujo. El análisis de la expresión de CD80 a las 72 horas después de la infección en células A549 mostró que CD80 puede detectarse en la superficie de > 95 % de las células tratadas con NG-347 o NG-348 (Figura 14A y 14B). A las 96 horas después de la infección, los tratamientos con virus habían lisado la mayoría de las células A549, por lo que no se realizó el análisis FAC. Para las células DLD-1, se pudo detectar la expresión en > 50 % de las células hacia las 96 horas después del tratamiento con NG-348 y en > 70 % de las células después del tratamiento con NG-347 (Figura 15A y 15B). No se detectó tinción con EnAd o en los controles no tratados.

Ejemplo 15. Activación y desgranulación de células T mediada por líneas celulares de carcinoma infectado con NG-348

Las células de carcinoma de pulmón A549, infectadas con partículas de virus NG-348 o EnAd o no infectadas, se cultivaron conjuntamente con células T aisladas de donantes de PBMC humanos. La selectividad de la expresión del CD80 codificado por el virus NG-348 se evaluó en la superficie de las células A549 y T mediante citometría de flujo. La activación de las células T se evaluó mediante el análisis de los marcadores de activación de la superficie celular (por citometría de flujo), la expresión de CD107a en la superficie celular como un marcador de desgranulación (mediante citometría de flujo) y la secreción de citocinas estimuladoras, IL-2 e IFNγ (mediante ELISA).

Las células A549 se sembraron en placas de 12 pocillos a una densidad de 5e5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 10 partículas de virus EnAd o NG-348 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. A las 48 horas después de la infección, se añadieron células T $CD3^+$, aisladas por selección negativa de PBMC (MAC), a las monocapas de células A549 en una proporción de 8 células T: 1 célula tumoral. El cocultivo se llevó a cabo durante 16 horas, después de lo cual se recogieron los sobrenadantes celulares para el análisis mediante ELISA y las células tumorales y las células T se cosecharon para el análisis por citometría de flujo.

Los medios de cultivo que contenían células no adherentes se retiraron de los pocillos de cocultivo y se centrifugaron (300xg). El sobrenadante se retiró cuidadosamente, se diluyó 1 en 2 con PBS al 5 % de BSA y se almacenó para su análisis mediante ELISA. Las monocapas de células adherentes se lavaron una vez con PBS y luego se separaron mediante el uso de tripsina. La tripsina se inactivó mediante el uso de medios completos y las células se agregaron a los sedimentos celulares que se habían recogido de los sobrenadantes de cultivo. Las células se centrifugaron (300xg), se descartó el sobrenadante y el sedimento celular se lavó en 200 µl de LBS. Después las células se centrifugaron de nuevo,

se resuspendieron en 50 µl de tampón de FAC (5 % de BSA PBS) que contenía colorante Aqua para células Vivas/Muertas (Life tech) durante 15 minutos a RT. Las células se lavaron una vez en tampón de FAC antes de teñirlas con paneles de anticuerpos directamente conjugados: anti-CD3 conjugado con BV605; anti-CD25 conjugado con BV421; anti-CD107a conjugado con FITC; anti-EpCam conjugado con PE o anti-CD4 conjugado con PE; y anti-CD80 conjugado con PE/Cy5 o anti-HLA-DR conjugado con PE/Cy5. Una muestra de células de cada condición de cocultivo también se tiñó con anticuerpos de control de isotipo adecuados. Todas las tinciones se llevaron a cabo en tampón de FAC en un volumen total de 50 µl/pocillo durante 15 minutos, a 4 °C. Después, las células se lavaron con tampón de FAC (200 µl) antes de la resuspensión en 200 µl de tampón de FAC y se analizaron por citometría de flujo (Attune).

Expresión selectiva de CD80

Similar a los resultados mostrados en el ejemplo 14, la expresión de CD80 pudo detectarse en la superficie de > 80 % de las células A549 EpCam$^+$ infectadas con NG-348 pero no en células de control infectadas o no con EnAd (Figura 16). En contraste, las células T CD3$^+$ no mostraron expresión detectable de CD80 en la superficie celular, lo que indica, al menos en estas condiciones experimentales, que la expresión transgénica es selectiva para las células tumorales en el cocultivo.

Regulación positiva de marcadores de activación de células T

El análisis por citometría de flujo de la activación de células T se evaluó mediante la expresión de los marcadores de activación de células T CD25 y HLA-DR en células CD3$^+$, vivas e individuales. Estos datos demostraron que tanto la cantidad de células T que expresan CD25 (Figura 17A y 17B) como el nivel promedio de expresión de CD25 en la superficie de las células T (Figura 17C) fueron significativamente mayores para las células T cultivadas con células A549 infectadas con NG-348 que con EnAd o en controles no infectados. Específicamente, no hubo diferencia en el estado de activación de las células T cuando los controles no tratados se compararon con EnAd (26,9 % ± 3,4 % y 25,3 ± 3,5 % de las células T que expresan CD25, respectivamente) mientras que CD25 estaba regulado positivamente en la mayoría de las células cocultivadas con NG-348 (83,2 ± 1,5 %). La expresión de CD25 también se analizó en subconjuntos de células T CD4 y CD8 mediante la clasificación de las células T CD3$^+$ sobre la base de su expresión de CD4. Estos análisis mostraron que la expresión de CD25 está regulada positivamente de manera significativa en los subconjuntos de células T CD4$^+$ y T CD4- en cocultivos tratados con NG-348 en comparación con EnAd y controles no infectados (Figura 18).

En contraste con CD25, la cantidad de células que expresan HLA-DR fue bajo, <5 %, para todas las condiciones analizadas (Figura 19A). Esto probablemente se deba al punto de tiempo temprano después del cocultivo en el que se realizó el análisis de citometría de flujo. Sin embargo, hubo un aumento leve pero significativo en la intensidad de la fluorescencia media de las células CD3$^+$HLA-DR$^+$ que se tiñeron para HLA-DR de los cocultivos tratados con NG-348 en comparación con los controles (Figura 19B).

Estimulación de la desgranulación de células T

El análisis de la expresión de CD107a en la superficie de las células T CD3$^+$ vivas mostró un aumento significativo en la cantidad de células T que se habían desgranulado y, por lo tanto, se tiñeron con CD107a, cuando las células A549 se infectaron con NG-348 (8,3 % ± 1,7 % de células) en comparación con EnAd (0,6 % ± 0,2 % de células) o con los controles no tratados (0,1 % ± 0,02 % de células) (Figura 20). Similar a la regulación positiva de CD25, los subconjuntos de células T CD4$^+$ y CD4- mostraron una expresión de CD107a significativamente mayor en comparación con EnAd o los controles A549 (Figura 21).

Secreción de las citocinas estimuladoras IL-2 e IFNγ

Para la detección de la expresión de IL-2 o IFNγ, los sobrenadantes de los cocultivo se diluyeron en tampón de ensayo BSA/PBS al 5 % (en un rango de 1:100 a 1:1000) y se realizó un ELISA con el uso de un kit para IL 2 humana Ready Set go (Affymetrix) o un kit para IFN gamma humano Ready set go (Affymetrix) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Las concentraciones de IL-2 o IFNγ secretadas se determinaron mediante interpolación de las curvas patrón. La expresión de IL-2 solo pudo detectarse en los sobrenadantes de cocultivos que usaron células A549 infectadas con NG-348 y no fue detectable en EnAd ni en los controles no tratados (Figura 22A). También se pudo detectar la expresión de IFNγ, a niveles muy altos (> 300 ng/ml) en los sobrenadantes de cocultivos de células A549 infectadas con NG-348, que fue significativamente mayor que EnAd o controles no tratados (Figura 22B).

Ejemplo 16. La activación de las células T CD4 y CD8 puede estar mediada independientemente por líneas celulares de carcinoma infectado con NG-348

Las células de carcinoma de pulmón A549 infectadas con partículas de virus NG-348 o EnAd o sin infectar, se cultivaron conjuntamente con células T CD4$^+$ o células T CD8$^+$ aisladas de donantes humanos de PBMC. La activación de las células T se evaluó mediante la secreción de la citocina estimuladora IFNγ en los sobrenadantes del cultivo.

Las células A549 se sembraron y se infectaron con partículas de virus NG-348 o EnAd o no se infectaron de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 14. A las 48 hrs después de la infección las células T CD4$^+$ o las células T CD8$^+$

aisladas por selección negativa de un donante de PBMC se añadieron a la monocapa de células A549 en una proporción de 8 células T a 1 célula tumoral. Después de 16 horas de cocultivo, los sobrenadantes se recogieron y se evaluaron en cuanto a IFNγ de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 14.

Para las células T $CD4^+$, la expresión de IFNγ solo se detectó en sobrenadantes de cocultivos de células A549 infectadas con NG-348 y no fue detectable con EnAd ni en los controles no tratados (Figura 23A). Para las células T $CD8^+$, la expresión de IFNγ se detectó a niveles significativamente más altos para las células A549 infectadas con NG-348 que para EnAd o los controles no tratados (Figura 23B), lo que demuestra que tanto las células CD8 como las CD4 pueden activarse para secretar IFNγ mediante la actividad del virus NG-348 en las líneas celulares tumorales.

Ejemplo 17. Activación de células T mediada por líneas celulares de carcinoma infectadas con NG-347

Las células de carcinoma de pulmón A549, infectadas con partículas de virus NG-347 o EnAd o no infectadas, se cultivaron conjuntamente con células T aisladas de donantes de PBMC humanos. La activación de las células T se evaluó mediante el análisis de los marcadores de activación de la superficie celular (mediante citometría de flujo) y la secreción de la citocina estimuladora, IFNγ (mediante análisis ELISA de los sobrenadantes celulares).

Las células A549 se sembraron en placas de 12 pocillos a una densidad de 5e5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 18 horas, a 37 °C, 5 % de CO_2, antes de que las células se infectaran con 10 partículas de virus EnAd o NG-347 por célula (ppc) o se dejaran sin infectar. A las 24 horas después de la infección, se añadieron células T $CD3^+$, aisladas por selección negativa de PBMC (MAC) a las monocapas de células A549 en una proporción de 5 células T: 1 célula tumoral. El cocultivo se llevó a cabo durante 48 horas, antes de que los sobrenadantes celulares se recogieran para el análisis de ELISA y las células tumorales y las células T se cosecharan para el análisis de citometría de flujo de acuerdo con los métodos detallados en el ejemplo 15. Las células cosechadas se tiñeron con anticuerpos directamente conjugados: anti-CD3 conjugado con BV605 y anti-CD69 conjugado con BV421. Una muestra de células de cada condición de cocultivo también se tiñó con anticuerpos de control de isotipo adecuados. Todas las tinciones se llevaron a cabo en tampón de FAC en un volumen total de 50 µl/pocillo durante 15 minutos, a 4 °C. Después, las células se lavaron con tampón de FAC (200 µl) antes de la resuspensión en 200 µl de tampón de FAC y se analizaron por citometría de flujo (Attune).

Regulación positiva del marcador de activación de células T, CD69

El análisis de citometría de flujo de la activación de las células T se evaluó mediante la expresión del marcador de activación de células T CD69 en células vivas, $CD3^+$ e individuales. Estos datos mostraron que la cantidad de células T que expresan CD69 fue significativamente mayor para las células T cultivadas con células A549 infectadas con NG-347 que con EnAd o los controles no infectados (Figura 24).

Secreción de la citocina estimulante IFNy

Para la detección de la expresión de IL-2 o IFNγ, los sobrenadantes de cocultivos se diluyeron en tampón de ensayo BSA/PBS al 5 % (en un rango de 1:100 a 1:1000) y se realizó un ELISA mediante el uso del kit para IFN gamma humano Ready set go (Affymetrix) según el protocolo del fabricante.

La concentración de IFNγ secretado se determinó mediante interpolación de la curva patrón. La expresión de IFNγ solo pudo detectarse en los sobrenadantes de cocultivos que usaron células A549 infectadas con NG-347 y no fue detectable ni con EnAd ni en los controles no tratados (Figura 25).

Ejemplo 18: Producción de virus EnAd que expresan el antígeno activador de células T CD80 y un fragmento de anticuerpo Fv de cadena sencilla anclado a membrana, contra la cadena ε del complejo CD3 humano (CD3ε)

El plásmido pEnAd2.4 se usó para generar los plásmidos pNG-348A mediante la inserción directa de un casete que codifica el antígeno activador de células T humanas CD80 (SEQ ID NO 11) y una forma quimérica anclada a membrana del Fv de cadena sencilla anti CD3e humano con una etiqueta V5 C-terminal (SEQ ID NO: 99). El casete de pNG-348 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' (SEQ ID NO. 2); ADNc de ScFv anti-CD3e humano anclado a la membrana; una etiqueta V5 C-terminal (SEQ ID NO: 100); una secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia (SEQ ID NO: 7); secuencia de ADNc de CD80 humano y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En la Figura 26A se muestra un esquema de los casetes transgénicos de NG-348A. La construcción del plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

El plásmido pNG-348A se linealiza mediante digestión de restricción con la enzima AscI para producir el genoma del virus NG-348A (SEQ ID NO: 101). El virus NG-348A se amplifica y purifica de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Virus de referencia 19: Producción de virus EnAd, un fragmento de anticuerpo Fv de cadena sencilla anclado a membrana contra la cadena ε del complejo CD3 humano (CD3ε)

El plásmido pEnAd2.4 se usó para generar los plásmidos pNG-420 y pNG-420A mediante la inserción directa de un casete que codifica una forma quimérica anclada a la membrana del Fv de cadena sencilla anti-CD3e humano con una etiqueta V5 C-terminal (SEQ ID NO: 99) o sin una etiqueta V5 (SEQ ID NO: 15). El casete de pNG-420 contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' CAGG; ADNc de scFv anti-CD3e humano anclado a membrana y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). El casete de pNG-420A contiene: una secuencia aceptora de corte y empalme corta en 5' cagg; ADNc de ScFv anti-CD3e humano anclado a membrana; una etiqueta V5 C-terminal (SEQ ID NO: 100) y una secuencia de poliadenilación en 3' (SEQ ID NO: 5). En las Figuras 26B y 26C se muestran esquemas de los casetes transgénicos de NG-420 y NG-420A. La construcción de cada plásmido se confirma mediante secuenciación de ADN.

Producción de virus y caracterización

Los plásmidos pNG-420 y pNG-420A se linealizan por digestión de restricción con la enzima AscI para producir los genomas del virus NG-420 (SEQ ID NO: 102) y NG-420A (SEQ ID NO: 103). Los virus NG-420 y NG-420A se amplifican y purifican de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 20

Las células de carcinoma de pulmón humano A549 y las células de fibroblastos humanos MRC5 se cultivaron con virus EnAd, NG-347 o NG-348 (a 10 ppc) para comparar la replicación del genoma viral, la expresión de la hexona viral y el transgén por parte de estos tipos de células. Después de 72 horas de cultivo, las células se tiñeron para análisis FACS de los marcadores de superficie o los sobrenadantes y los lisados celulares se prepararon para los análisis de replicación del genoma viral (qPCR) o del ARNm (RT-qPCR) para la expresión de la hexona o el transgén.

La replicación del genoma viral y la expresión de ARNm de hexona para los dos virus portadores de transgenes, NG-347 y NG-348 fueron equivalentes a los del virus parental, EnAd (Figura 27). Para NG-348 (Figura 28), los niveles de expresión de ARNm de los transgenes CD80 y scFv anti-CD3 humano fueron altos con las células tumorales A549, y solo una señal de bajo nivel en las células MRC5 no tumorales. La expresión de la proteína CD80 en la superficie de las células evaluadas por FACS se detectó en la mayoría de las células A549 tratadas con NG-348 pero no fue detectable en las células MRC5, y no hubo detección de CD80 en ninguno de los tipos de células sin tratar o tratadas con EnAd. De forma similar, el ARN del transgén y la expresión de la proteína CD80 después del tratamiento con NG-347 se detectaron selectivamente en células tumorales A549, no en células MRC5 (Figura 29).

Para los cultivos celulares tratados con EnAd y NG-347, los niveles de ARNm de MIP1α e IFNα en los lisados celulares y las proteínas secretadas en los sobrenadantes se midieron por RT-qPCR y ELISA específicos, respectivamente. Los datos (Figura 30) muestran la expresión selectiva de ambos transgenes por las células tumorales A549, sin quimiocina MIP1α o citocina IFNα detectables en los sobrenadantes de MRC5.

Ejemplo 21

La selectividad/actividad de los virus EnAd, NG-347 y NG-348 con las células T humanas se evaluó mediante el cultivo de células T $CD3^+$ aisladas durante 3 días con 500 ppc o 5000 ppc de cada virus. La selectividad/actividad se evaluó mediante a) análisis de citometría de flujo de células T teñidas con anticuerpos dirigidos a CD69, CD4, CD80, CD25 y CD3, b) análisis de ELISA de la secreción de proteínas MIP1α, IFNα e IFNγ humanas, c) análisis por qPCR de la replicación viral yd) análisis por RT-qPCR de la expresión génica.

Como se muestra en la Figura 31, las células T no eran compatibles con la replicación del genoma viral para ninguno de los virus analizados, solo se detectaron señales de fondo en el ensayo RT-qPCR para la hexona viral. Las células tumorales A549 admitieron altos niveles de expresión del ARNm de hexona. Los análisis de RT-qPCR para la expresión de ARNm transgénico por parte de las células T mostraron solo señales de fondo (<1 copia/célula) para CD80 tanto para NG-347 como para NG-348, y una similar falta de expresión significativa del ARNm de ScFv anti-CD3 para NG-348, a pesar de la alta exposición al virus (5000 ppc). Se detectaron altos niveles de expresión de ambos transgenes con las células tumorales A549 tratadas (10 ppc) (Figuras 32 y 33). La expresión de ARNm transgénico de IFNα y MIP1α también se detectó selectivamente por las células tumorales A549 tratadas con NG-347 (no EnAd) (a 10 ppc) y no por las células T tratadas con 5000 ppc (Figura 34). Además, la expresión de la proteína CD80 en la superficie celular solo fue detectable en células A549, no en células T, tanto para NG-347 como para NG-348 (Figuras 32 y 33). El tratamiento con EnAd no condujo a la expresión de CD80 por ninguno de los dos tipos de células, y la muerte de células A549 (según lo evaluado por la captación de colorante) fue similarmente alta para los tres virus; todos los virus indujeron un bajo nivel de muerte inespecífica de células T debido a los niveles muy altos de partículas virales utilizadas en el experimento (Figuras 32 y 33). Se obtuvieron datos de expresión de proteínas y ARNm transgénicos similares cuando los virus se usaron a 500 ppc (datos no mostrados).

En ausencia de células tumorales, las células T humanas purificadas no se activaron para regular positivamente los marcadores de activación CD25 o CD69 cuando se cultivaron con cualquiera de los virus (Tabla 5).

Tabla 5. Ausencia de expresión de los marcadores de activación CD25 y CD69 en las células T CD3+ humanas purificadas y tratadas con 5000 ppc de diferentes virus

	Sin tratar	**EnAd**	**NG-347**	**NG-348**
Células T CD4 CD25+	30,7	24,6	23,4	23,3
Células T CD4 CD69+	0,1	0,4	0,3	0,7
Células T CD8 CD25+	5,9	4,7	4,1	4,1
Células T CD8 CD69+	0,5	1,0	0,9	1,3

Ejemplo 22

Se llevó a cabo un experimento de selectividad de virus similar al descrito en el Ejemplo 21 mediante el uso de PBMC humanas no sin separar en lugar de células T purificadas, incluida la realización de las mismas evaluaciones de actividad. Al igual que con las células T humanas en el ejemplo 21, los datos de este estudio demuestran colectivamente la falta de replicación viral y de expresión transgénica por parte de las PBMC humanas. Las Figuras 35-37 muestran datos con el uso de 5000 ppc de EnAd, NG-347 o NG-348, pero se generaron datos similares con el uso de 500 ppc (no mostrados). La Figura 35 muestra la replicación del genoma viral y la expresión de ARNm de hexona y las Figuras 36 y 37 muestran la expresión de ARNm transgénicos. Los fondos del ensayo se establecieron de acuerdo con las señales generadas en el ensayo con el virus respectivo agregado a los medios de cultivo y luego procesados de la misma manera que para las muestras de lisado celular. No hubo expresión detectable del transgén CD80 en las células T CD3+ o células CD40 + (principalmente células B) en estos cultivos de PBMC con ninguno de los virus (no mostrado).

La activación mediada por partículas de virus NG-347 y NG-348 de las células de la inmunidad innata (monocitos, DC) en los cultivos de PBMC fue similar a la de EnAd, como se muestra en las Figuras 38 y 39 para la regulación negativa de la expresión de CD14 y la regulación positiva de HLA-DR y CD80 endógeno en la superficie celular, así como la secreción de MIP1α e IFNα (tenga en cuenta que a pesar de que NG-347 codifica ambas moléculas en su genoma, no hubo un aumento en los niveles de producción sobre los de EnAd y NG-348 que no codifican los transgenes).

Ejemplo 23

Este ejemplo tiene un diseño similar a los experimentos en los ejemplos 15-17, 21 y 22, pero en estos estudios, las PBMC humanas o las células T purificadas se cultivaron conjuntamente con células tumorales A549 o fibroblastos MRC5, pretratados con virus (48 horas). Las células A549 o MRC5 se trataron con 10 ppc de EnAd, NG-347, NG-348 o no se trataron (UTC) y se cultivaron durante 48 horas para permitir suficiente tiempo para la replicación viral y cualquier expresión transgénica. A continuación, se agregaron PBMC o células T a los cultivos y se dejaron durante 24 o 48 horas para evaluar la capacidad de las células tratadas con virus para activar las células T.

La Figura 40 muestra los datos de replicación del genoma viral que muestran una replicación comparable de los tres virus en cocultivos de PBMC o células T con ambos tipos de células, donde los niveles de replicación fueron altos con las células tumorales A549 y bajos con los fibroblastos MRC5.

La activación de las células T según se midió por la regulación positiva de la expresión de CD25 en la superficie y la desgranulación de las células T efectoras CD8, según se midió por la regulación positiva de CD107a en la superficie celular, y la PRODUCCIÓN DE IFNγ según se midió por tinción intracelular de citocinas fueron estimuladas selectivamente por células A549 tratadas con NG-348 en comparación con EnAd, y no hubo estimulación mediada con cocultivos de MRC (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis por citometría de flujo de la activación de células T CD3+ humanas en cocultivos de células T y PBMC con virus

Células	**Tratamiento**	**% CD25+**	**% CD8+ CD107a+**	**% IFNγ+**
A549 + células T	Sin tratar	37,5	0,1	0,1
A549 + células T	EnAd	38,4	0,1	0,2
A549 + células T	NG-348	**88,2**	**17,9**	**12,0**
MRC5 + células T	Sin tratar	38,8	0,3	0,4
MRC5 + células T	EnAd	38,9	0,2	0,4
MRC5 + células T	NG-348	39,1	0,3	0,3
A549 + PBMC	Sin tratar	28,3	ND	ND
A549 + PBMC	EnAd	29,4	ND	ND
A549 + PBMC	NG-348	73,7	ND	ND
MRC5 + PBMC	Sin tratar	23,0	ND	ND
MRC5 + PBMC	EnAd	23,3	ND	ND
MRC5 + PBMC	NG-348	21,7	ND	ND
ND = no determinado				

La secreción de IFNγ en los sobrenadantes del cocultivo también se cuantificó mediante ELISA. Los datos (Figura 41) demuestran de manera similar la activación selectiva de células T cocultivadas con células tumorales A549 tratadas con NG-348, no con fibroblastos MRC5, ya sea con células T purificadas o PBMC utilizadas en los ensayos.

La capacidad de NG-347 para activar las células T también se evaluó mediante la medición de los niveles de CD69 en las células T de los cocultivos de células T purificadas o PBMC con células tumorales A549 o fibroblastos MRC5. Como se muestra en la Tabla Z, se observó una pequeña mejora en las células T positivas para CD69 con el tratamiento con NG-347 de las células tumorales A549 en comparación con EnAd, lo que a su vez conduce a la regulación positiva de este marcador de activación temprano. Estos efectos no se observaron en los cocultivos con MRC5. No se detectó expresión de CD80 en las células T (no mostrado).

Tabla 7. Expresión de CD69 en células T a partir de cocultivos tratados con NG-347 o EnAd

Células	**Tratamiento**	**% CD69+**
A549 + células T	Sin tratar	2,1
A549 + células T	EnAd	18,7
A549 + células T	NG-348	**35,0**
MRC5 + células T	Sin tratar	3,8
Células	Tratamiento	% CD69+
MRC5 + células T	EnAd	3,6
MRC5 + células T	NG-348	4,4
A549 + PBMC	Sin tratar	1,2
A549 + PBMC	EnAd	19,1
A549 + PBMC	NG-348	**28,7**
MRC5 + PBMC	Sin tratar	2,6
MRC5 + PBMC	EnAd	2,7
MRC5 + PBMC	NG-348	3,9

En un experimento separado, las células A549 tratadas con NG-347 y cocultivadas con células T CD3+ humanas condujeron a la regulación positiva del marcador de activación CD69 en las células T y a la secreción de IFNγ (ver las Figuras 24 y 25).

Ejemplo 24

Las células monocíticas CD14+ se aislaron de las PBMC mediante separación de perlas magnéticas recubiertas con anticuerpo y se cultivaron con IL-4 humana y GM-CSF para diferenciarlas en células dendríticas. Después de 3 días de cultivo, las células se trataron con EnAd, NG-347 o NG-348 a 5000 ppc o no se trataron. Como control de activación positivo, algunas células fueron estimuladas con LPS. Dos días después, se tomaron sobrenadantes para un ELISA de citocinas y las células se tiñeron para la expresión de marcadores de activación de superficie y se analizaron por citometría de flujo. Como se muestra en la tabla 8, todos los virus indujeron la regulación positiva de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, lo que indica que este efecto de activación de células de la inmunidad innata mediada por partículas que se identificó previamente no fue alterado por la incorporación de transgenes en los genomas de NG-347 y NG-348. Todos los virus también estimularon la secreción de niveles similares de MIP1α e IFNα (Figura 42).

Tabla 8. Activación de células dendríticas humanas mediada por partículas de EnAd, NG-347 y NG-348

Tratamiento de DC	**% CD80$^+$**	**% CD86$^+$**
Sin tratar	3,0	10,4
EnAd	81,6	99,3
NG-347	82,1	99,4
NG-348	62,5	99,5
Control positivo de LPS	97,5	98,5

Ejemplo 25

En un conjunto de experimentos, las células JurkatDual se usaron en cocultivos con células tumorales como un ensayo reportero de la activación de células T para evaluar la funcionalidad de la expresión transgénica por los virus NG-347, NG-348 y NG-420, con EnAd como un control negativo. Las células JurkatDual expresan de manera estable dos genes reporteros diferentes: un gen reportero de NFκB que produce una forma secretada de luciferasa que responde a la señalización a través del complejo receptor de células T y un gen reportero de la fosfatasa alcalina secretada sensible a IFNα (SEAP). Las células A549 se cultivaron previamente con virus a '10 ppc durante dos días, y luego se agregaron células JurkatDual para el cocultivo durante la noche (18-24 h) y después se recogieron los sobrenadantes para el análisis de las actividades de luciferasa y SEAP. Como se muestra en la Figura 43, las células A549 infectadas con NG-347 indujeron selectivamente la producción de SEAP, que se alinea con su producción de IFNα (ver la Figura 11) pero no indujeron actividad de luciferasa. Por el contrario, NG-348 que expresa el ScFv anti-CD3 de membrana para activar el complejo receptor de células T indujo luciferasa pero no SEAP.

En otro experimento, las células de carcinoma de pulmón A549 y las células de carcinoma de colon HCT-116, HT-29 y DLD se cultivaron previamente durante 48 horas con 10 ppc de virus EnAd, NG-347, NG-348 o NG-420 antes de cocultivar con células JurkatDual durante la noche, donde los sobrenadantes se analizaron para determinar los niveles de luciferasa para indicar el nivel de activación inducida. Como se muestra en la Figura 44, los cuatro tipos de células tumorales cultivadas con los virus NG-348 o NG-420, que codifican ScFv anti-CD3 en la superficie celular, activaron las células JurkatDual, mientras que EnAd y NG-347 no lo hicieron, con niveles de luciferasa similares a los de los controles de células tumorales no infectadas (UIC).

En otro experimento, las células tumorales A549 o HT-29 se cultivaron previamente con diferentes cantidades de NG-348 o NG-420 antes de agregar las células JurkatDual y medir su secreción de luciferasa. Los datos en la Figura 45 muestran que la activación de la actividad de NFκB en las células JurkatDual depende de la dosis de virus utilizada para tratar las células tumorales.

Ejemplo 26

Se compararon la farmacocinética *in vivo*, la biodistribución y las actividades de inducción de citocinas sistémicas mediadas por partículas de EnAd y NG-348 después de la dosificación IV en ratones CD1 inmunocompetentes. Los ratones se dosificaron por vía intravenosa con $5x10^9$ partículas de EnAd o NG-348 y se desangraron a los 2, 10, 30, 60 y 120 minutos después de la dosificación. Se extrajo ADN de la sangre completa, que se analizó mediante qPCR para determinar los niveles del genoma viral (Figura 46). La eliminación de ambos virus de la sangre siguió una cinética similar. De manera similar, la inducción de la respuesta de citocina MCP-1 (una medida de la activación, mediada por partículas, de la inmunidad innata, como las células de Kupffer hepáticas) también fue similar para ambos virus, al igual que los patrones de biodistribución tisular (Figura 46).

Ejemplo 27

Los ratones SCID CB17 se implantaron por vía subcutánea con células HCT116 y se inyectaron por vía intratumoral (IT) o intravenosa (IV) con virus EnAd, NG-347 o NG-348 ($5x10^9$ partículas virales), o control, una vez que los tumores eran mayores de 70 mm^3. Para los ratones con dosis IV, se tomaron muestras de sangre de tres ratones de cada grupo a los 3, 15 y 30 minutos después de la dosis IV, se extrajo el ADN y se evaluó el nivel de genomas virales en la sangre mediante qPCR (análisis farmacocinético [PK]). Los datos (Figura 47) muestran que NG-347 y NG-348 tienen una PK similar a EnAd (y entre sí). Después de 6 horas, se resecaron los tumores, hígados, pulmones y bazos de 3 ratones de cada grupo. Se extrajo el ADN de los tejidos homogeneizados y se analizó para determinar el nivel de genomas de virus mediante qPCR (análisis de biodistribución). Los datos (Figura 48A) muestran una biodistribución tisular similar para los tres virus. Después de 7 días o 14-21 días, se extirparon los tumores de tres ratones de cada grupo y se homogeneizaron para producir un lisado tumoral que se usó para preparar tanto ADN como ARN. El nivel de genomas virales en los tumores en los dos puntos temporales se midió mediante análisis de qPCR del ADN extraído. Los datos (Figura 48B) muestran que los tumores de ratones con dosis IV e IT tienen niveles de genomas virales más altos que la cantidad de virus administrada, lo que indica la replicación del virus en el tejido, y la dosis IT proporciona niveles de genoma más altos que IV en el día 7, pero ambos son similarmente altos en el período de 14-21 días. Los tres virus se replicaron a niveles similares.

De manera similar, los niveles de ARNm de hexona viral en los lisados tumorales detectados por RT-qPCR fueron comparables entre EnAd, NG-347 y NG-348 en ambos puntos de tiempo analizados (Figuras 49 y 50). Se detectaron niveles similares de ARNm de ScFv anti-CD3 y CD80 en ambos puntos de tiempo y con ambas vías de dosificación para el tratamiento con NG-348, mientras que la dosificación de EnAd solo registró lecturas de fondo del ensayo (Figura 50 y 51). Los niveles de ARNm de MIP1α e IFNα también se detectaron selectivamente después de la administración de NG-347, ya sea IT o IV (Figura 52).

Los niveles de la proteína CD80 codificada por NG-347 y NG-348, y la proteína MIP1a codificada por NG-347 se midieron en lisados tumorales mediante el uso de ELISA específicos. Los datos en la Figura 53 muestran que después de la dosis única IV de virus, ambas proteínas también pueden detectarse selectivamente en extractos tumorales. Ninguna de las proteínas se detectó en muestras de sangre de los mismos ratones.

Ejemplo 28

Para evaluar la actividad y la dependencia de las células tumorales del virus NG-348 *in vivo,* se inyectaron diferentes combinaciones de PBMC humanas ($5x10^7$ células), células tumorales humanas A549 ($5x10^6$) y EnAd o NG-348 (a $5x10^9$ ppc) en el peritoneo de ratones SCID-beige inmunodeficientes, y la dosificación de los virus o el control (solución salina) se realizó en los 15 minutos posteriores a la inyección de las células. Después de 3 días, la cavidad peritoneal se lavó con 5 ml de solución salina y las células recuperadas se analizaron mediante análisis de citometría de flujo con un panel de marcadores de activación de células T (CD25, CD69 y HLA-DR) para evaluar los niveles de activación de células T, después de clasificar la población de células T CD3+. Los datos de dos experimentos separados (Tabla 9) demuestran que NG-348 conduce selectivamente a la activación de células T humanas *in vivo* de una manera dependiente de las células tumorales.

Tabla 9.
Activación *in vivo,* por NG-348, de células T humanas en ratones con tumor A549

Grupo	Virus	Tumor	N	% CD25+	% CD69+	% DR^+	% $CD25^+$, $CD69^+$	% $CD25^+$, DR^+
Experimento 1								
1	EnAd	Solución salina	2	1,9, 2,3	1,6, 3,0	7,7, 9,1	0,2, 0,5	0,3, 0,6
2	EnAd	$5x10^6$ células A549	2	4,2, 2,9	6,2, 5,5	8,4, 8,4	0,8, 0,3	1,4, 0,4
3	NG-348	Solución salina	1	3,4	2,6	9,2	0,5	0,8
4	NG-348	$5x10^6$ células A549	2	35,8, 36,6	50,4, 42,2	26,3, 19,2	22,4, 18,0	16,4, 12,2
Experimento 2								
1	Solución salina	Solución salina	1	25,6	37,3	14,8	14,1	7,08
2	EnAd	Solución salina	2	6,5, 7,3	17,8, 18,2	5,50, 6,1	3,58, 3,46	1,01, 1,49
3	NG-348	Solución salina	2	10,2, 6,5	26,7, 18,3	7,7, 6,0	6,73, 3,61	2,16, 1,44
4	Solución salina	$5x10^6$ células A549	2	28,4, 22,7	54,4, 51,1	13,3 15,0	22,3, 17,5	8,54, 7,72
5	EnAd	$5x10^6$ células A549	1	13,2	29,4	5,1	7,84	1,62
6	NG-348	$5x10^6$ células A549	3	34,4, 29,6, 56,4	58,9, 59,2, 85,0	12,5, 9,8, 17,0	27,2, 23,3, 52,7	9,07, 7,5, 14,2

Listado de secuencias

<110> Psioxus Therapeutics
<120> Inmunomoduladores de membrana
<130> P000145_WO
<150> GB1507419.8
<151> 2015-04-30
<160> 109
<170> PatentIn versión 3.5
<210> 1
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de ADN By que corresponde a e incluye los pb 29345-29379 del genoma de EnAd.
<400> 1
caaataaagt ttaacttgtt tatttgaaaa tcaat 35
<210> 2
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Dominio TM de PDGF
<400> 2

```
Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu
1               5                   10                  15

Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val Leu
            20                  25                  30

Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Pro Arg
        35                  40                  45
```

<210> 3
<211> 14
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> SECUENCIA ACEPTORA DE CORTE Y EMPALME
<400> 3
tttctctctt cagg 14
<210> 4
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA ACEPTORA DE CORTE Y EMPALME
<400> 4
tgctaatctt cctttctctc ttcagg 26
<210> 5
<211> 192
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> secuencia de poliadenilación (secuencia de poliA tardía de SV40)
<400> 5
cagacatgat aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa 60

aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca 120

ataaacaagt taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt 180

gggaggtttt tt 192
<210> 6
<211> 551
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia interna de entrada al ribosoma (IRES)
<400> 6
cgttactggc cgaagccgct tggaataagg ccggtgtgcg tttgtctata tgttattttc 60

caccatattg ccgtcttttg gcaatgtgag ggcccggaaa cctggccctg tcttcttgac 120

gagcattcct aggggtcttt cccctctcgc caaaggaatg caaggtctgt tgaatgtcgt 180

gaaggaagca gttcctctgg aagcttcttg aagacaaaca acgtctgtag cgacccttg 240

caggcagcgg aacccccccac ctggcgacag gtgcctctgc ggccaaaagc cacgtgtata 300

agatacacct gcaaaggcgg cacaacccca gtgccacgtt gtgagttgga tagttgtgga 360

aagagtcaaa tggctcccct caagcgtatt caacaagggg ctgaaggatg cccagaaggt 420

accccattgt atgggatctg atctggggcc tcggtgcaca tgcttttcat gtgtttagtc 480

gaggttaaaa aacgtctagg ccccccgaac cacggggacg tggttttcct ttgaaaaaca 540

cgatgataat a 551
<210> 7
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del péptido P2A autoescindible de alta eficiencia
<400> 7
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 8
<211> 21
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del péptido F2A autoescindible de alta eficiencia
<400> 8

```
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1               5                   10                  15

Glu Asn Pro Gly Pro
            20
```

<210> 9
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del péptido E2A autoescindible de alta eficiencia
<400> 9

```
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1               5                   10                  15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20
```

<210> 10
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del péptido T2A autoescindible de alta eficiencia
<400> 10

```
Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1               5                   10                  15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
            20                  25
```

<210> 11
<211> 288
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de CD80 humano
<400> 11

```
Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr
1               5                   10                  15

Leu Asn Phe Phe Gln Leu Leu Val Leu Ala Gly Leu Ser His Phe Cys
            20                  25                  30

Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile
    50                  55                  60

Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp
65                  70                  75                  80

Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr
                85                  90                  95

Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg
        115                 120                 125

Glu His Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr
    130                 135                 140

Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile
145                 150                 155                 160

Ile Cys Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu
                165                 170                 175

Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp
            180                 185                 190

Pro Glu Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met
        195                 200                 205

Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg
    210                 215                 220

Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro
225                 230                 235                 240

Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly
                245                 250                 255

Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg
            260                 265                 270

Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
        275                 280                 285
```

<210> 12
<211> 188
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos del Interferón a humano
<400> 12

```
Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1               5                   10                  15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
        35                  40                  45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
    50                  55                  60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65                  70                  75                  80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
                85                  90                  95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val

        115                 120                 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
    130                 135                 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
            180                 185
```

<210> 13
<211> 179
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos del ligando de Flt3 humano soluble
<400> 13

```
Met Thr Val Leu Ala Pro Ala Trp Ser Pro Thr Thr Tyr Leu Leu Leu
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Leu Ser Ser Gly Leu Ser Gly Thr Gln Asp Cys Ser Phe
            20                  25                  30

Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg Glu Leu
        35                  40                  45

Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser Asn Leu
    50                  55                  60

Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu Ala Gln
65                  70                  75                  80

Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met Gln Gly
                85                  90                  95

Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys Cys Ala
            100                 105                 110

Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn Ile Ser
        115                 120                 125

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys Pro Trp
    130                 135                 140

Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys Gln Pro
145                 150                 155                 160

Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu Glu Ala
                165                 170                 175

Thr Ala Pro
```

<210> 14
<211> 93
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de la proteína inflamatoria de macrófagos 1a humana (LD78b isoform)
<400> 14

```
Met Gln Val Ser Thr Ala Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Thr Met Ala
1               5                   10                  15

Leu Cys Asn Gln Val Leu Ser Ala Pro Leu Ala Ala Asp Thr Pro Thr
            20                  25                  30

Ala Cys Cys Phe Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Ile Pro Gln Asn Phe Ile
        35                  40                  45

Ala Asp Tyr Phe Glu Thr Ser Ser Gln Cys Ser Lys Pro Ser Val Ile
    50                  55                  60

Phe Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Glu
65                  70                  75                  80

Trp Val Gln Lys Tyr Val Ser Asp Leu Glu Leu Ser Ala
                85                  90
```

<210> 15
<211> 322
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Forma anclada a la membrana del Fv de cadena sencilla anti CD3 humano
<400> 15

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15
```

```
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
        35                  40                  45

Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
                165                 170                 175

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
        195                 200                 205

Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
                245                 250                 255

Glu Ile Asn Arg Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
            260                 265                 270
```

Asn Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser
275 280 285

Leu Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val
290 295 300

Leu Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Lys
305 310 315 320

Pro Arg

<210> 16
<211> 33493
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-330 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica el antígeno de activación de linfocitos T, CD80, insertado en la región B_Y. El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc de CD80 humano y una poli(A) en 3'
<400> 16

tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

```
tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa  1080
aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt  1140
tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat  1200
attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc  1260
atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg  1320
caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga  1380
cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata  1440
agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta  1500
ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata  1560
taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt  1620
gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag  1680
tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa  1740
aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag  1800
ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt  1860
caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga  1920
tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga  1980
gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg  2040
gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc  2100
aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt  2160
gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt  2220
taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat  2280
gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga  2340
agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc  2400
tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa  2460
acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg  2520
ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat  2580
gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga  2640
tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt  2700
ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag  2760
tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa  2820
atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca  2880
```

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

```
ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc     6720
cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc     6780
gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc     6840
tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt     6900
gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg     6960
gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc     7020
ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac     7080
tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg     7140
tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt     7200
gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta     7260
ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat     7320
gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc     7380
agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa     7440
acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg     7500
gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa     7560
ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg     7620
ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca     7680
gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc     7740
agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt     7800
gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg     7860
gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa     7920
ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca     7980
gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt     8040
cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc     8100
ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca     8160
gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag     8220
ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat     8280
cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga     8340
gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt     8400
cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc     8460
gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg     8520
ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg     8580
```

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060
aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120
acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180
gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240
gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300
ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360
acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420
tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480
atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540
tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600
attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660
ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720
ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780
gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840
catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900
aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960
ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020
atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agttttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080
acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140
atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200
ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260
ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320
ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380
acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440
gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500
gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560
attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620
tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680
atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740
cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800
ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860
acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

```
acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa    25620
aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt    25680
caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag    25740
gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg    25800
gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt    25860
cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc    25920
ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc    25980
tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat    26040
ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat    26100
agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa    26160
accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac    26220
agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc    26280
catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg    26340
ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga    26400
ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac    26460
cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca    26520
cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact    26580
actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata    26640
tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc    26700
aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca    26760
ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc    26820
agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga    26880
tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac    26940
gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg    27000
ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc    27060
aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc    27120
attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg    27180
attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg    27240
ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca    27300
ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct    27360
gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt    27420
ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg    27480
```

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540
gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600
ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660
ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720
tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780
acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840
gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900
tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960
catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020
catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080
tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140
aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200
gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260
tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320
tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380
ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440
ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500
tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560
gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620
cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680
gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740
ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800
tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860
tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920
aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980
actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040
tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100
tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160
tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220
gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280
aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatgggc cacacacgga ggcagggaac 29400

atcaccatcc aagtgtccat acctcaattt ctttcagctc ttggtgctgg ctggtctttc 29460

tcacttctgt tcaggtgtta tccacgtgac caaggaagtg aaagaagtgg caacgctgtc 29520

ctgtggtcac aatgtttctg ttgaagagct ggcacaaact cgcatctact ggcaaaagga 29580

gaagaaaatg gtgctgacta tgatgtctgg ggacatgaat atatggcccg agtacaagaa 29640

ccggaccatc tttgatatca ctaataacct ctccattgtg atcctggctc tgcgcccatc 29700

tgacgagggc acatacgagt gtgttgttct gaagtatgaa aaagacgctt tcaagcggga 29760

acacctggct gaagtgacgt tatcagtcaa agctgacttc cctacaccta gtatatctga 29820

ctttgaaatt ccaacttcta atattagaag gataatttgc tcaacctctg gaggttttcc 29880

agagcctcac ctctcctggt tggaaaatgg agaagaatta aatgccatca acacaacagt 29940

ttcccaagat cctgaaactg agctctatgc tgttagcagc aaactggatt tcaatatgac 30000

aaccaaccac agcttcatgt gtctcatcaa gtatggacat ttaagagtga atcagacctt 30060

caactggaat acaaccaagc aagagcattt tcctgataac ctgctcccat cctgggccat 30120

taccttaatc tcagtaaatg gaatttttgt gatatgctgc ctgacctact gctttgcccc 30180

aagatgcaga gagagaagga ggaatgagag attgagaagg gaaagtgtac gccctgtata 30240

agctagcttg actgactgag atacagcgta ccttcagctc acagacatga taagatacat 30300

tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat 30360

ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa 30420

caattgcatt cattttatgt ttcaggttca gggggaggtg tgggaggttt tttaaagcaa 30480

gtaaaacctc tacaaatgtg gtagtcgtca gctatcctgc aggaacttgt ttatttgaaa 30540

atcaattcac aaaatccgag tagttatttt gcctcccccc tcccatttaa cagaatacac 30600

caatctctcc ccacgcacag ctttaaacat ttggatacca ttagatatag acatggtttt 30660

agattccaca ttccaaacag tttcagagcg agccaatctg gggtcagtga tagataaaaa 30720

tccatcggga tagtctttta aagcgctttc acagtccaac tgctgcggat gcgactccgg 30780

agtctggatc acggtcatct ggaagaagaa cgatgggaat cataatccga aaacggtatc 30840

ggacgattgt gtctcatcaa acccacaagc agccgctgtc tgcgtcgctc cgtgcgactg 30900

ctgtttatgg gatcagggtc cacagtgtcc tgaagcatga ttttaatagc ccttaacatc 30960

aactttctgg tgcgatgcgc gcagcaacgc attctgattt cactcaaatc tttgcagtag 31020

gtacaacaca ttattacaat attgtttaat aaaccataat taaaagcgct ccagccaaaa 31080

ctcatatctg atataatcgc ccctgcatga ccatcatacc aaagtttaat ataaattaaa 31140

tgacgttccc tcaaaaacac actacccaca tacatgatct cttttggcat gtgcatatta 31200

acaatctgtc tgtaccatgg acaacgttgg ttaatcatgc aacccaatat aaccttccgg 31260

aaccacactg ccaacaccgc tcccccagcc atgcattgaa gtgaaccctg ctgattacaa 31320

tgacaatgaa gaacccaatt ctctcgaccg tgaatcactt gagaatgaaa aatatctata 31380

gtggcacaac atagacataa atgcatgcat cttctcataa tttttaactc ctcaggattt 31440

agaaacatat cccagggaat aggaagctct tgcagaacag taaagctggc agaacaagga 31500

agaccacgaa cacaacttac actatgcata gtcatagtat cacaatctgg caacagcggg 31560

tggtcttcag tcatagaagc tcgggtttca ttttcctcac aacgtggtaa ctgggctctg 31620

gtgtaagggt gatgtctggc gcatgatgtc gagcgtgcgc gcaaccttgt cataatggag 31680

ttgcttcctg acattctcgt attttgtata gcaaaacgcg gccctggcag aacacactct 31740

tcttcgcctt ctatcctgcc gcttagcgtg ttccgtgtga tagttcaagt acaaccacac 31800

tcttaagttg gtcaaaagaa tgctggcttc agttgtaatc aaaactccat cgcatctaat 31860

cgttctgagg aaatcatcca agcaatgcaa ctggattgtg tttcaagcag gagaggagag 31920

ggaagagacg gaagaaccat gttaattttt attccaaacg atctcgcagt acttcaaatt 31980

gtagatcgcg cagatggcat ctctcgcccc cactgtgttg gtgaaaaagc acagctagat 32040

caaaagaaat gcgattttca aggtgctcaa cggtggcttc cagcaaagcc tccacgcgca 32100

catccaagaa caaaagaata ccaaaagaag gagcattttc taactcctca atcatcatat 32160

tacattcctg caccattccc agataatttt cagctttcca gccttgaatt attcgtgtca 32220

gttcttgtgg taaatccaat ccacacatta caaacaggtc ccggagggcg ccctccacca 32280

ccattcttaa acacaccctc ataatgacaa aatatcttgc tcctgtgtca cctgtagcga 32340

attgagaatg gcaacatcaa ttgacatgcc cttggctcta agttcttctt taagttctag 32400

ttgtaaaaac tctctcatat tatcaccaaa ctgcttagcc agaagccccc cgggaacaag 32460

agcaggggac gctacagtgc agtacaagcg cagacctccc caattggctc cagcaaaaac 32520

aagattggaa taagcatatt gggaaccgcc agtaatatca tcgaagttgc tggaaatata 32580

atcaggcaga gtttcttgta aaaattgaat aaaagaaaaa tttgccaaaa aaacattcaa 32640

aacctctggg atgcaaatgc aataggttac cgcgctgcgc tccaacattg ttagttttga 32700

attagtctgc aaaaataaaa aaaaaaacaa gcgtcatatc atagtagcct gacgaacaga 32760

tggataaatc agtctttcca tcacaagaca agccacaggg tctccagctc gaccctcgta 32820

aaacctgtca tcatgattaa acaacagcac cgaaagttcc tcgcggtgac cagcatgaat 32880

aattcttgat gaagcataca atccagacat gttagcatca gttaacgaga aaaaacagcc 32940

aacatagcct ttgggtataa ttatgcttaa tcgtaagtat agcaaagcca cccctcgcgg 33000

atacaaagta aaaggcacag gagaataaaa aatataatta tttctctgct gctgttcagg 33060

caacgtcgcc cccggtccct ctaaatacac atacaaagcc tcatcagcca tggcttacca 33120

gacaaagtac agcgggcaca caaagcacaa gctctaaagt gactctccaa cctctccaca 33180

atatatatat acacaagccc taaactgacg taatgggagt aaagtgtaaa aaatcccgcc 33240

aaacccaaca cacaccccga aactgcgtca ccagggaaaa gtacagtttc acttccgcaa 33300

tcccaacagg cgtaacttcc tctttctcac ggtacgtgat atcccactaa cttgcaacgt 33360

cattttccca cggtcgcacc gcccctttta gccgttaacc ccacagccaa tcaccacacg 33420

atccacactt tttaaaatca cctcatttac atattggcac cattccatct ataaggtata 33480

ttatatagat aga 33493

<210> 17
<211> 34119
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia genómica del virus NG-343 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica IFNa y CD80, insertado en la región $B_{Y.}$. El casete transgénico contiene un SSA en 5', una secuencia de ADNc de IFNa, el péptido P2A, la secuencia de ADNc de CD80 y un poli(A) en 3'
<400> 17

tctatctata taatatacct atagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac agtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

catttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

```
actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct    10560
acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga    10620
gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa    10680
caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact    10740
gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc    10800
gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa    10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag    10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg    10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt    11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag    11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa    11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct    11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag    11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt    11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg    11400
gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag    11460
actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg    11520
ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc    11580
gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa    11640
agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg    11700
cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac    11760
atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac    11820
aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct    11880
gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat    11940
catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct    12000
atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct    12060
ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt    12120
atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt    12180
ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga    12240
tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt    12300
gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga    12360
agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca    12420
```

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

```
tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg    21900
ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt    21960
atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca    22020
ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac    22080
accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg    22140
ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc    22200
ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc    22260
agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg    22320
aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg    22380
caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg    22440
tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc    22500
tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc    22560
tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg    22620
cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa    22680
aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta    22740
gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg    22800
tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg    22860
tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc    22920
aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta    22980
gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg    23040
aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct    23100
tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga    23160
ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga    23220
ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt    23280
ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt    23340
ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc    23400
attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat    23460
cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca    23520
ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc    23580
atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct    23640
atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa    23700
actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca    23760
```

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc accatggcct tgacctttgc tttactggtg 29400

gccctcctgg tgctcagctg caagtcaagc tgctctgtgg gctgtgatct gcctcaaacc 29460
cacagcctgg gtagcaggag gaccttgatg ctcctggcac agatgaggag aatctctctt 29520
ttctcctgct tgaaggacag acatgacttt ggatttcccc aggaggagtt tggcaaccag 29580
ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat cttcaatctc 29640
ttcagcacaa aggactcatc tgctgcttgg gatgagaccc tcctagacaa attctacact 29700
gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacaggggtg gggggtgaca 29760
gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt ccaaagaatc 29820
actctctatc tgaaagagaa gaaatacagc ccttgtgcct gggaggttgt cagagcagaa 29880
atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaagaaa gtttaagaag taaggaagga 29940
agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag caggctggag acgtggagga gaaccctgga 30000
cctggccaca cacggaggca gggaacatca ccatccaagt gtccatacct caatttcttt 30060
cagctcttgg tgctggctgg tctttctcac ttctgttcag gtgttatcca cgtgaccaag 30120
gaagtgaaag aagtggcaac gctgtcctgt ggtcacaatg tttctgttga agagctggca 30180
caaactcgca tctactggca aaaggagaag aaaatggtgc tgactatgat gtctggggac 30240
atgaatatat ggcccgagta caagaaccgg accatctttg atatcactaa taacctctcc 30300
attgtgatcc tggctctgcg cccatctgac gagggcacat acgagtgtgt tgttctgaag 30360
tatgaaaaag acgctttcaa gcgggaacac ctggctgaag tgacgttatc agtcaaagct 30420
gacttcccta cacctagtat atctgacttt gaaattccaa cttctaatat tagaaggata 30480
atttgctcaa cctctggagg ttttccagag cctcacctct cctggttgga aaatggagaa 30540
gaattaaatg ccatcaacac aacagtttcc caagatcctg aaactgagct ctatgctgtt 30600
agcagcaaac tggatttcaa tatgacaacc aaccacagct tcatgtgtct catcaagtat 30660
ggacatttaa gagtgaatca gaccttcaac tggaatacaa ccaagcaaga gcattttcct 30720
gataacctgc tcccatcctg ggccattacc ttaatctcag taaatggaat ttttgtgata 30780
tgctgcctga cctactgctt tgccccaaga tgcagagaga gaaggaggaa tgagagattg 30840
agaagggaaa gtgtacgccc tgtataagct agcttgactg actgagatac agcgtacctt 30900
cagctcacag acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag 30960
tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt aaccattata 31020
agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattcatt ttatgtttca ggttcagggg 31080
gaggtgtggg aggtttttta aagcaagtaa aacctctaca aatgtggtag tcgtcagcta 31140
tcctgcagga acttgtttat ttgaaaatca attcacaaaa tccgagtagt tattttgcct 31200
ccccccttccc atttaacaga atacaccaat ctctccccac gcacagcttt aaacatttgg 31260
ataccattag atatagacat ggttttagat tccacattcc aaacagtttc agagcgagcc 31320

aatctggggt cagtgataga taaaaatcca tcgggatagt cttttaaagc gctttcacag 31380

tccaactgct gcggatgcga ctccggagtc tggatcacgg tcatctggaa gaagaacgat 31440

gggaatcata atccgaaaac ggtatcggac gattgtgtct catcaaaccc acaagcagcc 31500

gctgtctgcg tcgctccgtg cgactgctgt ttatgggatc agggtccaca gtgtcctgaa 31560

gcatgatttt aatagccctt aacatcaact ttctggtgcg atgcgcgcag caacgcattc 31620

tgatttcact caaatctttg cagtaggtac aacacattat tacaatattg tttaataaac 31680

cataattaaa agcgctccag ccaaaactca tatctgatat aatcgcccct gcatgaccat 31740

cataccaaag tttaatataa attaaatgac gttccctcaa aaacacacta cccacataca 31800

tgatctcttt tggcatgtgc atattaacaa tctgtctgta ccatggacaa cgttggttaa 31860

tcatgcaacc caatataacc ttccggaacc acactgccaa caccgctccc ccagccatgc 31920

attgaagtga accctgctga ttacaatgac aatgaagaac ccaattctct cgaccgtgaa 31980

tcacttgaga atgaaaaata tctatagtgg cacaacatag acataaatgc atgcatcttc 32040

tcataatttt taactcctca ggatttagaa acatatccca gggaatagga agctcttgca 32100

gaacagtaaa gctggcagaa caaggaagac cacgaacaca acttacacta tgcatagtca 32160

tagtatcaca atctggcaac agcgggtggt cttcagtcat agaagctcgg gtttcatttt 32220

cctcacaacg tggtaactgg gctctggtgt aagggtgatg tctggcgcat gatgtcgagc 32280

gtgcgcgcaa ccttgtcata atggagttgc ttcctgacat tctcgtattt tgtatagcaa 32340

aacgcggccc tggcagaaca cactcttctt cgccttctat cctgccgctt agcgtgttcc 32400

gtgtgatagt tcaagtacaa ccacactctt aagttggtca aaagaatgct ggcttcagtt 32460

gtaatcaaaa ctccatcgca tctaatcgtt ctgaggaaat catccaagca atgcaactgg 32520

attgtgtttc aagcaggaga ggagagggaa gagacggaag aaccatgtta atttttattc 32580

caaacgatct cgcagtactt caaattgtag atcgcgcaga tggcatctct cgcccccact 32640

gtgttggtga aaaagcacag ctagatcaaa agaaatgcga ttttcaaggt gctcaacggt 32700

ggcttccagc aaagcctcca cgcgcacatc caagaacaaa agaataccaa aagaaggagc 32760

attttctaac tcctcaatca tcatattaca ttcctgcacc attcccagat aattttcagc 32820

tttccagcct tgaattattc gtgtcagttc ttgtggtaaa tccaatccac acattacaaa 32880

caggtcccgg agggcgccct ccaccaccat tcttaaacac accctcataa tgacaaaata 32940

tcttgctcct gtgtcacctg tagcgaattg agaatggcaa catcaattga catgcccttg 33000

gctctaagtt cttctttaag ttctagttgt aaaaactctc tcatattatc accaaactgc 33060

ttagccagaa gccccccggg aacaagagca ggggacgcta cagtgcagta caagcgcaga 33120

cctccccaat tggctccagc aaaaacaaga ttggaataag catattggga accgccagta 33180

atatcatcga agttgctgga aatataatca ggcagagttt cttgtaaaaa ttgaataaaa 33240

gaaaaatttg ccaaaaaaac attcaaaacc tctgggatgc aaatgcaata ggttaccgcg 33300

ctgcgctcca acattgttag ttttgaatta gtctgcaaaa ataaaaaaaa aaacaagcgt 33360

catatcatag tagcctgacg aacagatgga taaatcagtc tttccatcac aagacaagcc 33420

acagggtctc cagctcgacc ctcgtaaaac ctgtcatcat gattaaacaa cagcaccgaa 33480

agttcctcgc ggtgaccagc atgaataatt cttgatgaag catacaatcc agacatgtta 33540

gcatcagtta acgagaaaaa acagccaaca tagcctttgg gtataattat gcttaatcgt 33600

aagtatagca aagccacccc tcgcggatac aaagtaaaag gcacaggaga ataaaaaata 33660

taattatttc tctgctgctg ttcaggcaac gtcgcccccg gtccctctaa atacacatac 33720

aaagcctcat cagccatggc ttaccagaca aagtacagcg ggcacacaaa gcacaagctc 33780

taaagtgact ctccaacctc tccacaatat atatatacac aagccctaaa ctgacgtaat 33840

gggagtaaag tgtaaaaaat cccgccaaac ccaacacaca ccccgaaact gcgtcaccag 33900

ggaaaagtac agtttcactt ccgcaatccc aacaggcgta acttcctctt tctcacggta 33960

cgtgatatcc cactaacttg caacgtcatt ttcccacggt cgcaccgccc cttttagccg 34020

ttaaccccac agccaatcac cacacgatcc acacttttta aaatcacctc atttacatat 34080

tggcaccatt ccatctataa ggtatattat atagataga 34119

<210> 18
<211> 34131
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-345 que comprende el genoma de EnAd con un casete transgénico que codifica el ligando de Flt3, MIP1a e IFNa, insertado en la región By.. El casete transgénico contiene un SSA en 5', ADNc del ligando de Flt3, secuencia del péptido P2A, secuencia de ADNc de MIP1a
<400> 18

tctatctata taatatacct atagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

```
acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg     2520
ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat     2580
gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga     2640
tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt     2700
ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag     2760
tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa     2820
atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca     2880
ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca     2940
taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg     3000
gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt     3060
ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt     3120
tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc     3180
cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta     3240
tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca     3300
gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac     3360
tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt     3420
tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct     3480
gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt     3540
ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc     3600
gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac     3660
gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac     3720
tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac     3780
aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct     3840
cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa     3900
taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt     3960
gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa     4020
ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca     4080
ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt     4140
tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa     4200
gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg     4260
atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat     4320
```

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

catttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080
gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140
agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200
gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260
ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320
ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380
cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440
tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500
actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560
acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620
gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680
caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740
gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800
gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400
gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460
actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520
ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580
gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640
agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700
cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760
atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820
aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

```
gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat    11940
catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct    12000
atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct    12060
ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt    12120
atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt    12180
ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga    12240
tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt    12300
gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga    12360
agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca    12420
gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt    12480
gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct    12540
attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt    12600
gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac    12660
ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga    12720
agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct    12780
tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat    12840
gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag    12900
catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc    12960
cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc    13020
tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga    13080
cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg    13140
cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc    13200
cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga    13260
agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt    13320
gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa    13380
aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat    13440
tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga    13500
cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa    13560
cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa    13620
actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta    13680
taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt    13740
acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc    13800
```

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720
gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780
ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840
tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900
gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960
gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020
ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080
aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140
tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200
caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260
aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320
ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380
tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440
tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500
gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560
agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620
gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680
aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740
catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800
agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860
ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920
tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980
gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040
gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100
gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160
tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220
gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280
cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340
aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400
ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460
ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520
gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

ttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc accatgacag tgctggcgcc agcctggagc 29400

ccaacaacct atctcctcct gctgctgctg ctgagctcgg gactcagtgg gacccaggac 29460

tgctccttcc aacacagccc catctcctcc gacttcgctg tcaaaatccg tgagctgtct 29520

gactacctgc ttcaagatta cccagtcacc gtggcctcca acctccagga cgaggagctc 29580

tgcgggggcc tctggcggct ggtcctggca cagcgctgga tggagcggct caagactgtc 29640

gctgggtcca agatgcaagg cttgctggag cgcgtgaaca cggagataca ctttgtcacc 29700

aaatgtgcct ttcagccccc ccccagctgt cttcgcttcg tccagaccaa catctcccgc 29760

ctcctacagg agacctccga gcagctggtg gcgctgaagc cctggatcac tcgccagaac 29820

ttctcccggt gcctggagct gcagtgtcag cccgactcct caaccctgcc acccccatgg 29880

agtccccggc ccctggaggc cacagccccg ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg 29940

aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct ggacctcagg tctccactgc tgcccttgcc 30000

gtcctcctct gcaccatggc tctctgcaac caggtcctct ctgcaccact tgctgctgac 30060

acgccgaccg cctgctgctt cagctacacc tcccgacaga ttccacagaa tttcatagct 30120

gactactttg agacgagcag ccagtgctcc aagcccagtg tcatcttcct aaccaagaga 30180

ggccggcagg tctgtgctga ccccagtgag gagtgggtcc agaaatacgt cagtgacctg 30240

gagctgagtg ccggaagcgg agagggcaga ggaagtctgc taacatgcgg tgacgtcgag 30300

gagaatcctg gacctgcctt gacctttgct ttactggtgg ccctcctggt gctcagctgc 30360

aagtcaagct gctctgtggg ctgtgatctg cctcaaaccc acagcctggg tagcaggagg 30420

accttgatgc tcctggcaca gatgaggaga atctctcttt tctcctgctt gaaggacaga 30480

catgactttg gatttcccca ggaggagttt ggcaaccagt tccaaaaggc tgaaaccatc 30540

cctgtcctcc atgagatgat ccagcagatc ttcaatctct tcagcacaaa ggactcatct 30600

gctgcttggg atgagaccct cctagacaaa ttctacactg aactctacca gcagctgaat 30660

gacctggaag cctgtgtgat acaggggtg ggggtgacag agactcccct gatgaaggag 30720

gactccattc tggctgtgag gaaatacttc caaagaatca ctctctatct gaaagagaag 30780

aaatacagcc cttgtgcctg ggaggttgtc agagcagaaa tcatgagatc tttttctttg 30840

tcaacaaact tgcaagaaag tttaagaagt aaggaataag ctagcttgac tgactgagat 30900

acagcgtacc ttcagctcac agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca 30960

actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt 31020

gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt 31080

caggttcagg gggaggtgtg ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta caaatgtggt 31140

agtcgtcagc tatcctgcag gaacttgttt atttgaaaat caattcacaa aatccgagta 31200

gttattttgc ctccccttc ccatttaaca gaatacacca atctctcccc acgcacagct 31260

ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag attccacatt ccaaacagtt 31320

tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc catcgggata gtcttttaaa 31380

gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag tctggatcac ggtcatctgg 31440

aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg acgattgtgt ctcatcaaac 31500

ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct gtttatggga tcagggtcca 31560

cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa ctttctggtg cgatgcgcgc 31620

agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt acaacacatt attacaatat 31680

tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact catatctgat ataatcgccc 31740

ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg acgttccctc aaaaacacac 31800

tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac aatctgtctg taccatggac 31860

aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa ccacactgcc aacaccgctc 31920

ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg acaatgaaga acccaattct 31980

ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt ggcacaacat agacataaat 32040

gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag aaacatatcc cagggaatag 32100

gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag accacgaaca caacttacac 32160

tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg gtcttcagtc atagaagctc 32220

gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt gtaagggtga tgtctggcgc 32280

atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt gcttcctgac attctcgtat 32340

tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc ttcgccttct atcctgccgc 32400

ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc ttaagttggt caaaagaatg 32460

ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg ttctgaggaa atcatccaag 32520

caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg aagagacgga agaaccatgt 32580

taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt agatcgcgca gatggcatct 32640

ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca aaagaaatgc gattttcaag 32700

gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccaagaaca aaagaatacc 32760

aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta cattcctgca ccattcccag 32820

ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt tcttgtggta aatccaatcc 32880

acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc attcttaaac acaccctcat 32940

aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat tgagaatggc aacatcaatt 33000

gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt gtaaaaactc tctcatatta 33060

tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag caggggacgc tacagtgcag 33120

tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa gattggaata agcatattgg 33180

gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat caggcagagt ttcttgtaaa 33240

aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa cctctgggat gcaaatgcaa 33300

taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat tagtctgcaa aaataaaaaa 33360

aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg gataaatcag tctttccatc 33420

acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa acctgtcatc atgattaaac 33480

aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa ttcttgatga agcatacaat 33540

ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa catagccttt gggtataatt 33600

atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat acaaagtaaa aggcacagga 33660

gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca acgtcgcccc cggtccctct 33720

aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga caaagtacag cgggcacaca 33780

aagcacaagc tctaaagtga ctctccaacc tctccacaat atatatatac acaagcccta 33840

aactgacgta atgggagtaa agtgtaaaaa atcccgccaa acccaacaca caccccgaaa 33900

ctgcgtcacc agggaaaagt acagtttcac ttccgcaatc ccaacaggcg taacttcctc 33960

tttctcacgg tacgtgatat cccactaact tgcaacgtca ttttcccacg gtcgcaccgc 34020

ccctttagc cgttaacccc acagccaatc accacacgat ccacactttt taaaatcacc 34080

tcatttacat attggcacca ttccatctat aaggtatatt atatagatag a 34131

<210> 19
<211> 34432
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-346 que comprende un casete transgénico que codifica el ligando de Flt3, MIP1a y CD80, que emplea unna secuencia SSA y P2A, insertado en la región By
<400> 19
tctatctata taatatacct atagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

```
aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga      120
ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt      180
gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg      240
aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa      300
tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg      360
ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt      420
ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt      480
tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc      540
tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat      600
aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga      660
cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt      720
agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc      780
tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac      840
tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt      900
ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga      960
aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt     1020
tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa     1080
aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt     1140
tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat     1200
attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc     1260
atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg     1320
caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga     1380
cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata     1440
agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta     1500
ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata     1560
taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt     1620
gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag     1680
tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa     1740
aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag     1800
ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt     1860
caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga     1920
tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga     1980
```

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

```
cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa     3900
taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt     3960
gtttttattt cattttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa     4020
ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca     4080
ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt     4140
tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa     4200
gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg     4260
atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat     4320
tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg     4380
tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac     4440
ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg     4500
cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta     4560
aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg     4620
ttccttcggg ccccggagca tagttccccc cacagatttg catttcccaa gctttcagtt     4680
ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg     4740
tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc     4800
cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt     4860
ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca     4920
aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt     4980
tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta     5040
gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt     5100
tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag     5160
ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg     5220
gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa     5280
cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt     5340
gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac     5400
cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga     5460
gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc     5520
cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt     5580
ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac     5640
tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga     5700
ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta     5760
```

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

```
cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact    26580
actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata    26640
tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc    26700
aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca    26760
ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc    26820
agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga    26880
tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac    26940
gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg    27000
ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc    27060
aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc    27120
attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg    27180
attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg    27240
ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca    27300
ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct    27360
gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt    27420
ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg    27480
tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg    27540
gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct    27600
ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta    27660
ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg    27720
tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct    27780
acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg    27840
gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga    27900
tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg    27960
catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg    28020
catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat    28080
tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct    28140
aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca    28200
gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc    28260
tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat    28320
tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt    28380
ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca    28440
```

```
ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt    28500
tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt    28560
gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac    28620
cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac    28680
gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat    28740
ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg    28800
tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac    28860
tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct    28920
aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt    28980
actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc    29040
tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa    29100
tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga    29160
tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga    29220
gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca    29280
aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga    29340
ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc accatgacag tgctggcgcc agcctggagc    29400
ccaacaacct atctcctcct gctgctgctg ctgagctcgg gactcagtgg gacccaggac    29460
tgctccttcc aacacagccc catctcctcc gacttcgctg tcaaaatccg tgagctgtct    29520
gactacctgc ttcaagatta cccagtcacc gtggcctcca acctccagga cgaggagctc    29580
tgcgggggcc tctggcggct ggtcctggca cagcgctgga tggagcggct caagactgtc    29640
gctgggtcca agatgcaagg cttgctggag cgcgtgaaca cggagataca ctttgtcacc    29700
aaatgtgcct ttcagccccc ccccagctgt cttcgcttcg tccagaccaa catctcccgc    29760
ctcctacagg agacctccga gcagctggtg gcgctgaagc cctggatcac tcgccagaac    29820
ttctcccggt gcctggagct gcagtgtcag cccgactcct caaccctgcc acccccatgg    29880
agtccccggc ccctggaggc cacagccccg ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg    29940
aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct ggacctcagg tctccactgc tgcccttgcc    30000
gtcctcctct gcaccatggc tctctgcaac caggtcctct ctgcaccact tgctgctgac    30060
acgccgaccg cctgctgctt cagctacacc tcccgacaga ttccacagaa tttcatagct    30120
gactactttg agacgagcag ccagtgctcc aagcccagtg tcatcttcct aaccaagaga    30180
ggccggcagg tctgtgctga ccccagtgag gagtgggtcc agaaatacgt cagtgacctg    30240
gagctgagtg ccggaagcgg agagggcaga ggaagtctgc taacatgcgg tgacgtcgag    30300
```

```
gagaatcctg gacctggcca cacacggagg cagggaacat caccatccaa gtgtccatac    30360
ctcaatttct ttcagctctt ggtgctggct ggtctttctc acttctgttc aggtgttatc    30420
cacgtgacca aggaagtgaa agaagtggca acgctgtcct gtggtcacaa tgtttctgtt    30480
gaagagctgg cacaaactcg catctactgg caaaaggaga agaaaatggt gctgactatg    30540
atgtctgggg acatgaatat atggcccgag tacaagaacc ggaccatctt tgatatcact    30600
aataacctct ccattgtgat cctggctctg cgcccatctg acgagggcac atacgagtgt    30660
gttgttctga agtatgaaaa agacgctttc aagcgggaac acctggctga agtgacgtta    30720
tcagtcaaag ctgacttccc tacacctagt atatctgact ttgaaattcc aacttctaat    30780
attagaagga taatttgctc aacctctgga ggttttccag agcctcacct ctcctggttg    30840
gaaaatggag aagaattaaa tgccatcaac acaacagttt cccaagatcc tgaaactgag    30900
ctctatgctg ttagcagcaa actggatttc aatatgacaa ccaaccacag cttcatgtgt    30960
ctcatcaagt atggacattt aagagtgaat cagaccttca actggaatac aaccaagcaa    31020
gagcattttc ctgataacct gctcccatcc tgggccatta ccttaatctc agtaaatgga    31080
atttttgtga tatgctgcct gacctactgc tttgccccaa gatgcagaga gagaaggagg    31140
aatgagagat tgagaaggga aagtgtacgc cctgtataag ctagcttgac tgactgagat    31200
acagcgtacc ttcagctcac agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca    31260
actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt    31320
gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt    31380
caggttcagg gggaggtgtg ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta caaatgtggt    31440
agtcgtcagc tatcctgcag gaacttgttt atttgaaaat caattcacaa aatccgagta    31500
gttattttgc ctcccccttc ccatttaaca gaatacacca atctctcccc acgcacagct    31560
ttaaacattt ggataccatt agatatagac atggttttag attccacatt ccaaacagtt    31620
tcagagcgag ccaatctggg gtcagtgata gataaaaatc catcgggata gtcttttaaa    31680
gcgctttcac agtccaactg ctgcggatgc gactccggag tctggatcac ggtcatctgg    31740
aagaagaacg atgggaatca taatccgaaa acggtatcgg acgattgtgt ctcatcaaac    31800
ccacaagcag ccgctgtctg cgtcgctccg tgcgactgct gtttatggga tcagggtcca    31860
cagtgtcctg aagcatgatt ttaatagccc ttaacatcaa ctttctggtg cgatgcgcgc    31920
agcaacgcat tctgatttca ctcaaatctt tgcagtaggt acaacacatt attacaatat    31980
tgtttaataa accataatta aaagcgctcc agccaaaact catatctgat ataatcgccc    32040
ctgcatgacc atcataccaa agtttaatat aaattaaatg acgttccctc aaaaacacac    32100
tacccacata catgatctct tttggcatgt gcatattaac aatctgtctg taccatggac    32160
aacgttggtt aatcatgcaa cccaatataa ccttccggaa ccacactgcc aacaccgctc    32220
```

ccccagccat gcattgaagt gaaccctgct gattacaatg acaatgaaga acccaattct 32280

ctcgaccgtg aatcacttga gaatgaaaaa tatctatagt ggcacaacat agacataaat 32340

gcatgcatct tctcataatt tttaactcct caggatttag aaacatatcc cagggaatag 32400

gaagctcttg cagaacagta aagctggcag aacaaggaag accacgaaca caacttacac 32460

tatgcatagt catagtatca caatctggca acagcgggtg gtcttcagtc atagaagctc 32520

gggtttcatt ttcctcacaa cgtggtaact gggctctggt gtaagggtga tgtctggcgc 32580

atgatgtcga gcgtgcgcgc aaccttgtca taatggagtt gcttcctgac attctcgtat 32640

tttgtatagc aaaacgcggc cctggcagaa cacactcttc ttcgccttct atcctgccgc 32700

ttagcgtgtt ccgtgtgata gttcaagtac aaccacactc ttaagttggt caaaagaatg 32760

ctggcttcag ttgtaatcaa aactccatcg catctaatcg ttctgaggaa atcatccaag 32820

caatgcaact ggattgtgtt tcaagcagga gaggagaggg aagagacgga agaaccatgt 32880

taatttttat tccaaacgat ctcgcagtac ttcaaattgt agatcgcgca gatggcatct 32940

ctcgccccca ctgtgttggt gaaaaagcac agctagatca aaagaaatgc gattttcaag 33000

gtgctcaacg gtggcttcca gcaaagcctc cacgcgcaca tccaagaaca aaagaatacc 33060

aaaagaagga gcattttcta actcctcaat catcatatta cattcctgca ccattcccag 33120

ataattttca gctttccagc cttgaattat tcgtgtcagt tcttgtggta aatccaatcc 33180

acacattaca aacaggtccc ggagggcgcc ctccaccacc attcttaaac acaccctcat 33240

aatgacaaaa tatcttgctc ctgtgtcacc tgtagcgaat tgagaatggc aacatcaatt 33300

gacatgccct tggctctaag ttcttcttta agttctagtt gtaaaaactc tctcatatta 33360

tcaccaaact gcttagccag aagccccccg ggaacaagag caggggacgc tacagtgcag 33420

tacaagcgca gacctcccca attggctcca gcaaaaacaa gattggaata agcatattgg 33480

gaaccgccag taatatcatc gaagttgctg gaaatataat caggcagagt ttcttgtaaa 33540

aattgaataa aagaaaaatt tgccaaaaaa acattcaaaa cctctgggat gcaaatgcaa 33600

taggttaccg cgctgcgctc caacattgtt agttttgaat tagtctgcaa aaataaaaaa 33660

aaaaacaagc gtcatatcat agtagcctga cgaacagatg gataaatcag tctttccatc 33720

acaagacaag ccacagggtc tccagctcga ccctcgtaaa acctgtcatc atgattaaac 33780

aacagcaccg aaagttcctc gcggtgacca gcatgaataa ttcttgatga agcatacaat 33840

ccagacatgt tagcatcagt taacgagaaa aaacagccaa catagccttt gggtataatt 33900

atgcttaatc gtaagtatag caaagccacc cctcgcggat acaaagtaaa aggcacagga 33960

gaataaaaaa tataattatt tctctgctgc tgttcaggca acgtcgcccc cggtccctct 34020

aaatacacat acaaagcctc atcagccatg gcttaccaga caaagtacag cgggcacaca 34080

<210> 20
<211> 34458
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-347 que comprende un casete transgénico que codifica IFNa, MIP1a y CD80, que emplea una secuencia SSA y P2A, insertado en la región By.
<400> 20

```
tctatctata taatatacct atagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt       60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga      120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt      180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg      240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa      300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg      360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt      420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt      480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc      540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat      600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga      660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt      720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc      780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac      840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt      900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga      960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt     1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa     1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt     1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat     1200
```

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680
caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740
gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800
gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400
gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460
actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520
ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580
gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640
agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700
cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760
atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820
aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880
gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940
catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000
atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060
ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120
atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180
ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240
tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300
gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360
agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420
gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480
gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

```
tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt    14460
ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg    14520
gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag    14580
atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg    14640
cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg    14700
tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg    14760
tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata    14820
gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt    14880
acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg    14940
tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca    15000
ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg    15060
tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca    15120
cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg    15180
cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc    15240
cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca    15300
cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca    15360
ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg    15420
tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt    15480
ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg    15540
aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac    15600
tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta    15660
tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat    15720
gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag    15780
ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc    15840
tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt    15900
gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa    15960
gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa    16020
ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa    16080
aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga    16140
tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg    16200
caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc    16260
aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca    16320
```

```
ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga    16380
tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac    16440
tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt    16500
gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa    16560
agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc    16620
gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca    16680
aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc    16740
catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc    16800
agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta    16860
ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc    16920
tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg    16980
gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc    17040
gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc    17100
gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt    17160
tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg    17220
gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag    17280
cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa    17340
aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat    17400
ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac    17460
ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg    17520
gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag    17580
cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt    17640
cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa    17700
aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga    17760
agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac    17820
gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc    17880
caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg    17940
acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc    18000
tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc    18060
aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa    18120
acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat    18180
```

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160
atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220
caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280
ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340
tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400
aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460
ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520
acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580
gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640
ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700
cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760
aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820
cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880
tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940
ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000
tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060
acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120
aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180
gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240
tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300
agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360
tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420
agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480
ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540
ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600
taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660
atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720
cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780
caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840
tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900
ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940
acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000
tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060
atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120
cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180
caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240
tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300
catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360
ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420
aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480
tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540
tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600
cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660
tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720
ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780
acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840
agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900
ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960
acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020
aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080
cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140
atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200
actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260
gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320
cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380
agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440
ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500
aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560
acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620
aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680
caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc accatggcct tgacctttgc tttactggtg 29400

gccctcctgg tgctcagctg caagtcaagc tgctctgtgg gctgtgatct gcctcaaacc 29460

cacagcctgg gtagcaggag gaccttgatg ctcctggcac agatgaggag aatctctctt 29520

ttctcctgct tgaaggacag acatgacttt ggatttcccc aggaggagtt tggcaaccag 29580

ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat cttcaatctc 29640

ttcagcacaa aggactcatc tgctgcttgg gatgagaccc tcctagacaa attctacact 29700

gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacagggggt gggggtgaca 29760

gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt ccaaagaatc 29820

actctctatc tgaaagagaa gaaatacagc ccttgtgcct gggaggttgt cagagcagaa 29880

atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaagaaa gtttaagaag taaggaagga 29940

agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag caggctggag acgtggagga gaaccctgga 30000

cctcaggtct ccactgctgc ccttgccgtc ctcctctgca ccatggctct ctgcaaccag 30060

gtcctctctg caccacttgc tgctgacacg ccgaccgcct gctgcttcag ctacacctcc 30120

cgacagattc cacagaattt catagctgac tactttgaga cgagcagcca gtgctccaag 30180

cccagtgtca tcttcctaac caagagaggc cggcaggtct gtgctgaccc cagtgaggag 30240

tgggtccaga aatacgtcag tgacctggag ctgagtgccg gaagcggaga gggcagagga 30300

agtctgctaa catgcggtga cgtcgaggag aatcctggac ctggccacac acggaggcag 30360

ggaacatcac catccaagtg tccatacctc aatttctttc agctcttggt gctggctggt 30420

ctttctcact tctgttcagg tgttatccac gtgaccaagg aagtgaaaga agtggcaacg 30480

ctgtcctgtg gtcacaatgt ttctgttgaa gagctggcac aaactcgcat ctactggcaa 30540

aaggagaaga aaatggtgct gactatgatg tctggggaca tgaatatatg gcccgagtac 30600

aagaaccgga ccatctttga tatcactaat aacctctcca ttgtgatcct ggctctgcgc 30660

ccatctgacg agggcacata cgagtgtgtt gttctgaagt atgaaaaaga cgctttcaag 30720

cgggaacacc tggctgaagt gacgttatca gtcaaagctg acttccctac acctagtata 30780

tctgactttg aaattccaac ttctaatatt agaaggataa tttgctcaac ctctggaggt 30840

tttccagagc ctcacctctc ctggttggaa aatggagaag aattaaatgc catcaacaca 30900

acagtttccc aagatcctga aactgagctc tatgctgtta gcagcaaact ggatttcaat 30960

atgacaacca accacagctt catgtgtctc atcaagtatg gacatttaag agtgaatcag 31020

accttcaact ggaatacaac caagcaagag cattttcctg ataacctgct cccatcctgg 31080

gccattacct taatctcagt aaatggaatt tttgtgatat gctgcctgac ctactgcttt 31140

gccccaagat gcagagagag aaggaggaat gagagattga gaagggaaag tgtacgccct 31200

gtataagcta gcttgactga ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga catgataaga 31260

tacattgatg agtttggaca aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg ctttatttgt 31320

gaaatttgtg atgctattgc tttatttgta accattataa gctgcaataa acaagttaac 31380

aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggtttttaa 31440

agcaagtaaa acctctacaa atgtggtagt cgtcagctat cctgcaggaa cttgtttatt 31500

tgaaaatcaa ttcacaaaat ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca tttaacagaa 31560

tacaccaatc tctccccacg cacagcttta aacatttgga taccattaga tatagacatg 31620

gttttagatt ccacattcca aacagtttca gagcgagcca atctggggtc agtgatagat 31680

aaaaatccat cgggatagtc ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg cggatgcgac 31740

tccggagtct ggatcacggt catctggaag aagaacgatg ggaatcataa tccgaaaacg 31800

gtatcggacg attgtgtctc atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt cgctccgtgc 31860

gactgctgtt tatgggatca gggtccacag tgtcctgaag catgatttta atagccctta 31920

acatcaactt tctggtgcga tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc aaatctttgc 31980

agtaggtaca acacattatt acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa gcgctccagc 32040

caaaactcat atctgatata atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt ttaatataaa 32100

ttaaatgacg ttccctcaaa aacacactac ccacatacat gatctctttt ggcatgtgca 32160

tattaacaat ctgtctgtac catggacaac gttggttaat catgcaaccc aatataacct 32220

tccggaacca cactgccaac accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa ccctgctgat 32280

tacaatgaca atgaagaacc caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa tgaaaaatat 32340

ctatagtggc acaacataga cataaatgca tgcatcttct cataattttt aactcctcag 32400

gatttagaaa catatcccag ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag ctggcagaac 32460

aaggaagacc acgaacacaa cttacactat gcatagtcat agtatcacaa tctggcaaca 32520

gcgggtggtc ttcagtcata gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt ggtaactggg 32580

ctctggtgta agggtgatgt ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac cttgtcataa 32640

tggagttgct tcctgacatt ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct ggcagaacac 32700

actcttcttc gccttctatc ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt caagtacaac 32760

cacactctta agttggtcaa aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac tccatcgcat 32820

ctaatcgttc tgaggaaatc atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca agcaggagag 32880

gagagggaag agacggaaga accatgttaa tttttattcc aaacgatctc gcagtacttc 32940

aaattgtaga tcgcgcagat ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa aaagcacagc 33000

tagatcaaaa gaaatgcgat tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca aagcctccac 33060

gcgcacatcc aagaacaaaa gaataccaaa agaaggagca ttttctaact cctcaatcat 33120

catattacat tcctgcacca ttcccagata attttcagct ttccagcctt gaattattcg 33180

tgtcagttct tgtggtaaat ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga gggcgccctc 33240

caccaccatt cttaaacaca ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg tgtcacctgt 33300

agcgaattga gaatggcaac atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc ttctttaagt 33360

tctagttgta aaaactctct catattatca ccaaactgct tagccagaag ccccccggga 33420

acaagagcag gggacgctac agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt ggctccagca 33480

aaaacaagat tggaataagc atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa gttgctggaa 33540

atataatcag gcagagtttc ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc caaaaaaaca 33600

ttcaaaacct ctgggatgca aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa cattgttagt 33660

tttgaattag tctgcaaaaa taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt agcctgacga 33720

acagatggat aaatcagtct ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc agctcgaccc 33780

tcgtaaaacc tgtcatcatg attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg gtgaccagca 33840

tgaataattc ttgatgaagc atacaatcca gacatgttag catcagttaa cgagaaaaaa 33900

cagccaacat agcctttggg tataattatg cttaatcgta agtatagcaa agccacccct 33960

cgcggataca aagtaaaagg cacaggagaa taaaaaatat aattatttct ctgctgctgt 34020

tcaggcaacg tcgcccccgg tccctctaaa tacacataca aagcctcatc agccatggct 34080

taccagacaa agtacagcgg gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc tccaacctct 34140

ccacaatata tatatacaca agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt gtaaaaaatc 34200

ccgccaaacc caacacacac cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca gtttcacttc 34260

cgcaatccca acaggcgtaa cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc actaacttgc 34320

aacgtcattt tcccacggtc gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca gccaatcacc 34380

acacgatcca cacttttaa aatcacctca tttacatatt ggcaccattc catctataag 34440

gtatattata tagataga 34458

<210> 21
<211> 32326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Genoma de EnAd
<400> 21

tctatctata taatatacct atagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

```
ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt     9900
tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta     9960
agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg    10020
taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg    10080
gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc    10140
agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct    10200
gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac    10260
ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg    10320
ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg    10380
cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac    10440
tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt    10500
actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct    10560
acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga    10620
gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa    10680
caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact    10740
gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc    10800
gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa    10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag    10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg    10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt    11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag    11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa    11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct    11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag    11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt    11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg    11400
gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag    11460
actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg    11520
ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc    11580
gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa    11640
agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg    11700
cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac    11760
```

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccctttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttaact tgtttatttg aaaatcaatt cacaaaatcc gagtagttat 29400

tttgcctccc ccttcccatt taacagaata caccaatctc tccccacgca cagctttaaa 29460

catttggata ccattagata tagacatggt tttagattcc acattccaaa cagtttcaga 29520

gcgagccaat ctggggtcag tgatagataa aaatccatcg ggatagtctt ttaaagcgct 29580

ttcacagtcc aactgctgcg gatgcgactc cggagtctgg atcacggtca tctggaagaa 29640

gaacgatggg aatcataatc cgaaaacggt atcggacgat tgtgtctcat caaacccaca 29700

agcagccgct gtctgcgtcg ctccgtgcga ctgctgttta tgggatcagg gtccacagtg 29760

tcctgaagca tgattttaat agcccttaac atcaactttc tggtgcgatg cgcgcagcaa 29820

cgcattctga tttcactcaa atctttgcag taggtacaac acattattac aatattgttt 29880

aataaaccat aattaaaagc gctccagcca aaactcatat ctgatataat cgcccctgca 29940

tgaccatcat accaaagttt aatataaatt aaatgacgtt ccctcaaaaa cacactaccc 30000

acatacatga tctcttttgg catgtgcata ttaacaatct gtctgtacca tggacaacgt 30060

tggttaatca tgcaacccaa tataaccttc cggaaccaca ctgccaacac cgctccccca 30120

gccatgcatt gaagtgaacc ctgctgatta caatgacaat gaagaaccca attctctcga 30180

ccgtgaatca cttgagaatg aaaaatatct atagtggcac aacatagaca taaatgcatg 30240

catcttctca taatttttaa ctcctcagga tttagaaaca tatcccaggg aataggaagc 30300

tcttgcagaa cagtaaagct ggcagaacaa ggaagaccac gaacacaact tacactatgc 30360

atagtcatag tatcacaatc tggcaacagc gggtggtctt cagtcataga agctcgggtt 30420

tcattttcct cacaacgtgg taactgggct ctggtgtaag ggtgatgtct ggcgcatgat 30480

gtcgagcgtg cgcgcaacct tgtcataatg gagttgcttc ctgacattct cgtattttgt 30540

atagcaaaac gcggccctgg cagaacacac tcttcttcgc cttctatcct gccgcttagc 30600

gtgttccgtg tgatagttca agtacaacca cactcttaag ttggtcaaaa gaatgctggc 30660

ttcagttgta atcaaaactc catcgcatct aatcgttctg aggaaatcat ccaagcaatg 30720

caactggatt gtgtttcaag caggagagga gagggaagag acggaagaac catgttaatt 30780

tttattccaa acgatctcgc agtacttcaa attgtagatc gcgcagatgg catctctcgc 30840

ccccactgtg ttggtgaaaa agcacagcta gatcaaaaga aatgcgattt tcaaggtgct 30900

caacggtggc ttccagcaaa gcctccacgc gcacatccaa gaacaaaaga ataccaaaag 30960

aaggagcatt ttctaactcc tcaatcatca tattacattc ctgcaccatt cccagataat 31020

tttcagcttt ccagccttga attattcgtg tcagttcttg tggtaaatcc aatccacaca 31080

ttacaaacag gtcccggagg gcgccctcca ccaccattct taaacacacc ctcataatga 31140

caaaatatct tgctcctgtg tcacctgtag cgaattgaga atggcaacat caattgacat 31200

gcccttggct ctaagttctt ctttaagttc tagttgtaaa aactctctca tattatcacc 31260

aaactgctta gccagaagcc ccccgggaac aagagcaggg gacgctacag tgcagtacaa 31320

gcgcagacct ccccaattgg ctccagcaaa aacaagattg gaataagcat attgggaacc 31380

gccagtaata tcatcgaagt tgctggaaat ataatcaggc agagtttctt gtaaaaattg 31440

aataaaagaa aaatttgcca aaaaaacatt caaaacctct gggatgcaaa tgcaataggt 31500

taccgcgctg cgctccaaca ttgttagttt tgaattagtc tgcaaaaata aaaaaaaaaa 31560

caagcgtcat atcatagtag cctgacgaac agatggataa atcagtcttt ccatcacaag 31620

acaagccaca gggtctccag ctcgaccctc gtaaaacctg tcatcatgat taaacaacag 31680

caccgaaagt tcctcgcggt gaccagcatg aataattctt gatgaagcat acaatccaga 31740

catgttagca tcagttaacg agaaaaaaca gccaacatag cctttgggta taattatgct 31800

taatcgtaag tatagcaaag ccacccctcg cggatacaaa gtaaaaggca caggagaata 31860

aaaaatataa ttatttctct gctgctgttc aggcaacgtc gcccccggtc cctctaaata 31920

cacatacaaa gcctcatcag ccatggctta ccagacaaag tacagcgggc acacaaagca 31980

caagctctaa agtgactctc caacctctcc acaatatata tatacacaag ccctaaactg 32040

acgtaatggg agtaaagtgt aaaaaatccc gccaaaccca acacacaccc cgaaactgcg 32100

tcaccaggga aaagtacagt ttcacttccg caatcccaac aggcgtaact tcctctttct 32160

cacggtacgt gatatcccac taacttgcaa cgtcattttc ccacggtcgc accgcccctt 32220

ttagccgtta accccacagc caatcaccac acgatccaca ctttttaaaa tcacctcatt 32280

tacatattgg caccattcca tctataaggt atattatata gataga 32326

<210> 22
<211> 5288
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ADN QUE CORRESPONDE A LA REGIÓN E2B DEL GENOMA DE ENAD (BP 10355-5068)
<400> 22

```
ctatggcatc tcgatccagc agacctcctc gtttcgcggg tttggacggc tcctggaata      60
gggtatgaga cgatgggcgt ccagcgctgc cagggttcgg tccttccagg gtctcagtgt     120
tcgagtcagg gttgtttccg tcacagtgaa ggggtgtgcg cctgcttggg cgcttgccag     180
ggtgcgcttc agactcatcc tgctggtcga aaacttctgt cgcttggcgc cctgtatgtc     240
ggccaagtag cagtttacca tgagttcgta gttgagcgcc tcggctgcgt ggcctttggc     300
gcggagctta cctttggaag ttttcttgca taccgggcag tataggcatt tcagcgcata     360
caacttgggc gcaaggaaaa cggattctgg ggagtatgca tctgcgccgc aggaggcgca     420
aacagtttca cattccacca gccaggttaa atccggttca ttggggtcaa aaacaagttt     480
tccgccatat tttttgatgc gtttcttacc tttggtctcc atgagttcgt gtcctcgttg     540
agtgacaaac aggctgtccg tgtccccgta gactgatttt acaggcctct tctccagtgg     600
agtgcctcgg tcttcttcgt acaggaactc tgaccactct gatacaaagg cgcgcgtcca     660
ggccagcaca aaggaggcta tgtgggaggg gtagcgatcg ttgtcaacca gggggtccac     720
cttttccaaa gtatgcaaac acatgtcacc ctcttcaaca tccaggaatg tgattggctt     780
gtaggtgtat ttcacgtgac ctggggtccc cgctgggggg gtataaaagg gggcggttct     840
ttgctcttcc tcactgtctt ccggatcgct gtccaggaac gtcagctgtt ggggtaggta     900
ttccctctcg aaggcgggca tgacctctgc actcaggttg tcagtttcta agaacgagga     960
ggatttgata ttgacagtgc cggttgagat gcctttcatg aggttttcgt ccatctggtc    1020
agaaaacaca attttttat tgtcaagttt ggtggcaaat gatccataca gggcgttgga    1080
taaaagtttg gcaatggatc gcatggtttg gttcttttcc ttgtccgcgc gctctttggc    1140
ggcgatgttg agttggacat actcgcgtgc caggcacttc cattcgggga agatagttgt    1200
taattcatct ggcacgattc tcacttgcca ccctcgatta tgcaaggtaa ttaaatccac    1260
actggtggcc acctcgcctc gaaggggttc attggtccaa cagagcctac ctcctttcct    1320
agaacagaaa gggggaagtg ggtctagcat aagttcatcg ggagggtctg catccatggt    1380
aaagattccc ggaagtaaat ccttatcaaa atagctgatg ggagtggggt catctaaggc    1440
catttgccat tctcgagctg ccagtgcgcg ctcatatggg ttaaggggac tgccccatgg    1500
catgggatgg gtgagtgcag aggcatacat gccacagatg tcatagacgt agatgggatc    1560
ctcaaagatg cctatgtagg ttggatagca tcgccccccct ctgatacttg ctcgcacata    1620
gtcatatagt tcatgtgatg gcgctagcag ccccggaccc aagttggtgc gattgggttt    1680
ttctgttctg tagacgatct ggcgaaagat ggcgtgagaa ttggaagaga tggtgggtct    1740
```

```
ttgaaaaatg ttgaaatggg catgaggtag acctacagag tctctgacaa agtgggcata     1800
agattcttga agcttggtta ccagttcggc ggtgacaagt acgtctaggg cgcagtagtc     1860
aagtgtttct tgaatgatgt cataacctgg ttggtttttc ttttcccaca gttcgcggtt     1920
gagaaggtat tcttcgcgat ccttccagta ctcttctagc ggaaacccgt ctttgtctgc     1980
acggtaagat cctagcatgt agaactgatt aactgccttg taagggcagc agcccttctc     2040
tacgggtaga gagtatgctt gagcagcttt tcgtagcgaa gcgtgagtaa gggcaaaggt     2100
gtctctgacc atgactttga ggaattggta tttgaagtcg atgtcgtcac aggctccctg     2160
ttcccagagt tggaagtcta cccgtttctt gtaggcgggg ttgggcaaag cgaaagtaac     2220
atcattgaag agaatcttgc cggccctggg catgaaattg cgagtgatgc gaaaaggctg     2280
tggtacttcc gctcggttat tgataacctg ggcagctagg acgatctcgt cgaaaccgtt     2340
gatgttgtgt cctacgatgt ataattctat gaaacgcggc gtgcctctga cgtgaggtag     2400
cttactgagc tcatcaaagg ttaggtctgt ggggtcagat aaggcgtagt gttcgagagc     2460
ccattcgtgc aggtgaggat tcgctttaag gaaggaggac cagaggtcca ctgccagtgc     2520
tgtttgtaac tggtcccggt actgacgaaa atgccgtccg actgccattt tttctggggt     2580
gacgcaatag aaggtttggg ggtcctgccg ccagcgatcc cacttgagtt ttatggcgag     2640
gtcataggcg atgttgacga gccgctggtc tccagagagt ttcatgacca gcatgaaggg     2700
gattagctgc ttgccaaagg accccatcca ggtgtaggtt tccacatcgt aggtgagaaa     2760
gagcctttct gtgcgaggat gagagccaat cgggaagaac tggatctcct gccaccagtt     2820
ggaggaatgg ctgttgatgt gatggaagta gaactccctg cgacgcgccg agcattcatg     2880
cttgtgcttg tacagacggc cgcagtagtc gcagcgttgc acgggttgta tctcgtgaat     2940
gagttgtacc tggcttccct tgacgagaaa tttcagtggg aagccgaggc ctggcgattg     3000
tatctcgtgc tttactatgt tgtctgcatc ggcctgttca tcttctgtct cgatggtggt     3060
catgctgacg agccctcgcg ggaggcaagt ccagacctcg gcgcggcagg ggcggagctc     3120
gaggacgaga gcgcgcaggc tggagctgtc cagggtcctg agacgctgcg gactcaggtt     3180
agtaggcagt gtcaggagat taacttgcat gatcttttgg agggcgtgcg ggaggttcag     3240
atagtacttg atctcaacgg gtccgttggt ggagatgtcg atggcttgca gggttccgtg     3300
tcccttgggc gctaccaccg tgcccttgtt tttcattttg gacggcggtg gctctgttgc     3360
ttcttgcatg tttagaagcg gtgtcgaggg cgcgcaccgg gcggcagggg cggctcggga     3420
cccggcggca tggctggcag tggtacgtcg gcgccgcgcg cgggtaggtt ctggtactgc     3480
gccctgagaa gactcgcatg cgcgacgacg cggcggttga catcctggat ctgacgcctc     3540
tgggtgaaag ctaccggccc cgtgagcttg aacctgaaag agagttcaac agaatcaatc     3600
tcggtatcgt tgacggcggc ttgcctaagg atttcttgca cgtcaccaga gttgtcctgg     3660
```

taggcgatct ccgccatgaa ctgctcgatc tcttcctctt gaagatctcc gcggcccgct 3720

ctctcgacgg tggccgcgag gtcgttggag atgcgcccaa tgagttgaga gaatgcattc 3780

atgcccgcct cgttccagac gcggctgtag accacggccc ccacgggatc tctcgcgcgc 3840

atgaccacct gggcgaggtt gagctccacg tggcgggtga agaccgcata gttgcatagg 3900

cgctggaaaa ggtagttgag tgtggtggcg atgtgctcgg tgacgaagaa atacatgatc 3960

catcgtctca gcggcatctc gctgacatcg cccagagctt ccaagcgctc catggcctcg 4020

tagaagtcca cggcaaaatt aaaaaactgg gagtttcgcg cggacacggt caactcctct 4080

tccagaagac ggataagttc ggcgatggtg gtgcgcacct cgcgctcgaa agcccctggg 4140

atttcttcct caatctcttc ttcttccact aacatctctt cctcttcagg tggggctgca 4200

ggaggagggg gaacgcggcg acgccggcgg cgcacgggca gacggtcgat gaatctttca 4260

atgacctctc cgcggcggcg gcgcatggtt tcagtgacgg cgcggccgtt ctcgcgcggt 4320

cgcagagtaa aaacaccgcc gcgcatctcc ttaaagtggt gactgggagg ttctccgttt 4380

gggagggaga gggcgctgat tatacatttt attaattggc ccgtagggac tgcacgcaga 4440

gatctgatcg tgtcaagatc cacgggatct gaaaaccttt cgacgaaagc gtctaaccag 4500

tcacagtcac aaggtaggct gagtacggct tcttgtgggc gggggtggtt atgtgttcgg 4560

tctgggtctt ctgtttcttc ttcatctcgg gaaggtgaga cgatgctgct ggtgatgaaa 4620

ttaaagtagg cagttctaag acggcggatg gtggcgagga gcaccaggtc tttgggtccg 4680

gcttgctgga tacgcaggcg attggccatt ccccaagcat tatcctgaca tctagcaaga 4740

tctttgtagt agtcttgcat gagccgttct acgggcactt cttcctcacc cgttctgcca 4800

tgcatacgtg tgagtccaaa tccgcgcatt ggttgtacca gtgccaagtc agctacgact 4860

ctttcggcga ggatggcttg ctgtacttgg gtaagggtgg cttgaaagtc atcaaaatcc 4920

acaaagcggt ggtaagctcc tgtattaatg gtgtaagcac agttggccat gactgaccag 4980

ttaactgtct ggtgaccagg gcgcacgagc tcggtgtatt taaggcgcga ataggcgcgg 5040

gtgtcaaaga tgtaatcgtt gcaggtgcgc accagatact ggtaccctat aagaaaatgc 5100

ggcggtggtt ggcggtagag aggccatcgt tctgtagctg gagcgccagg ggcgaggtct 5160

tccaacataa ggcggtgata gccgtagatg tacctggaca tccaggtgat tcctgcggcg 5220

gtagtagaag cccgaggaaa ctcgcgtacg cggttccaaa tgttgcgtag cggcatgaag 5280

tagttcat 5288

<210> 23
<211> 981
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> REGIÓN E3 DE ENAD
<400> 23

atgtctggtg acgcggctga gctatctcgg ctgcgacatc tagaccactg ccgccgcttt 60

cgctgctttg cccgggaact cattgagttc atctacttcg aactccccaa ggatcaccct 120

caaggtccgg cccacggagt gcggatttct atcgaaggca aaatagactc tcgcctgcaa 180

cgaattttct cccagcggcc cgtgctgatc gagcgagacc agggaaacac cacggtttcc 240

atctactgca tttgtaatca ccccggattg catgaaagcc tttgctgtct tatgtgtact 300

gagtttaata aaaactgaat taagactctc ctacggactg ccgcttcttc aacccggatt 360

ttacaaccag aagaacgaaa cttttcctgt cgtccaggac tctgttaact tcacctttcc 420

tactcacaaa ctagaagctc aacgactaca ccgcttttcc agaagcattt tccctactaa 480

tactactttc aaaaccggag gtgagctcca aggtcttcct acagaaaacc cttgggtgga 540

agcgggcctt gtagtgctag gaattcttgc gggtgggctt gtgattattc tttgctacct 600

atacacacct tgcttcactt tcttagtggt gttgtggtat tggtttaaaa aatggggccc 660

atactagtct tgcttgtttt actttcgctt ttggaaccgg gttctgccaa ttacgatcca 720

tgtctagact tcgacccaga aaactgcaca cttacttttg cacccgacac aagccgcatc 780

tgtggagttc atcgcctctc ttacgaactt ggcccccaac gacaaaaatt tacctgcatg 840

gtgggaatca accccatagt tatcacccag caaagtggag atactaaggg ttgcattcac 900

tgctcctgcg attccatcga gtgcacctac accctgctga agaccctatg cggcctaaga 960

gacctgctac caatgaatta a 981

<210> 24
<211> 201
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> UNA SECUENCIA NO CODIFICANTE ADECUADA PARA SU INCLUSIÓN EN BX
<400> 24
aaaatgatta ataaaaaatc acttacttga aatcagcaat aaggtctctg ttgaaatttt 60

ctcccagcag cacctcactt ccctcttccc aactctggta ttctaaaccc cgttcagcgg 120

catactttct ccatacttta aaggggatgt caaattttag ctcctctcct gtacccacaa 180

tcttcatgtc tttcttccca g 201

<210> 25
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> UNA SECUENCIA NO CODIFICANTE ADECUADA PARA SU INCLUSIÓN EN BY
<400> 25
caaataaagt ttaacttgtt tatttgaaaa tcaa 34

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencias de enlazadores de bisagra
<400> 26
Asp Lys Thr His Thr Cys Ala Ala
1 5

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 27
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 28
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 28
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15

Pro Ala
<210> 29
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 29
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25
<210> 30
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 30
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30
<210> 31
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 31
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30
<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 32
Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
<210> 33
<211> 26
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 33
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
20 25
<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador de bisagra
<400> 34
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 35
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
1 5
<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 36
Asp Lys Thr His Thr Ser
1 5
<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 37
Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 38
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 39
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 40
<211> 21
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 40
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 41
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 41
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 42
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Gly Ala Ser Ala Ser
1 5 10

<210> 43
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 43
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
1 5 10 15

<210> 44
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 44
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ala Ser Ala Ser
20

<210> 45
<211> 26
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 45

```
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15

Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
            20                  25
```

<210> 46
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 46

```
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15

Xaa Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Ser Gly Ala Ser Ala Ser
            20                  25                  30
```

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<400> 47

```
Ala Ala Ala Gly Ser Gly Xaa Ser Gly Ala Ser Ala Ser
1               5                   10
```

<210> 48
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 48
Pro Gly Gly Asn Arg Gly Thr Thr Thr Thr Arg Arg Pro Ala Thr Thr
1 5 10 15

Thr Gly Ser Ser Pro Gly Pro Thr Gln Ser His Tyr
20 25
<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 49
Ala Thr Thr Thr Gly Ser Ser Pro Gly Pro Thr
1 5 10
<210> 50
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 50
Ala Thr Thr Thr Gly Ser
1 5
<210> 51
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 51
Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Ser Pro Pro Ser Lys Glu
1 5 10 15

Ser His Lys Ser Pro
20
<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 52
Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
1 5 10 15
<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 53
Gly Gly Gly Gly Ile Ala Pro Ser Met Val Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 54
Gly Gly Gly Gly Lys Val Glu Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 55
Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Ser His Asp Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 56
Gly Gly Gly Gly Asn Leu Ile Thr Ile Val Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 57
Gly Gly Gly Gly Val Val Pro Ser Leu Pro Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 58

Gly Gly Glu Lys Ser Ile Pro Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 59
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 59
Arg Pro Leu Ser Tyr Arg Pro Pro Phe Pro Phe Gly Phe Pro Ser Val
1 5 10 15

Arg Pro
<210> 60
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 60
Tyr Pro Arg Ser Ile Tyr Ile Arg Arg Arg His Pro Ser Pro Ser Leu
1 5 10 15

Thr Thr
<210> 61
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 61
Thr Pro Ser His Leu Ser His Ile Leu Pro Ser Phe Gly Leu Pro Thr
1 5 10 15

Phe Asn
<210> 62
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 62
Arg Pro Val Ser Pro Phe Thr Phe Pro Arg Leu Ser Asn Ser Trp Leu
1 5 10 15

Pro Ala
<210> 63
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 63
Ser Pro Ala Ala His Phe Pro Arg Ser Ile Pro Arg Pro Gly Pro Ile
1 5 10 15

Arg Thr
<210> 64
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 64
Ala Pro Gly Pro Ser Ala Pro Ser His Arg Ser Leu Pro Ser Arg Ala
1 5 10 15

Phe Gly
<210> 65
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 65
Pro Arg Asn Ser Ile His Phe Leu His Pro Leu Leu Val Ala Pro Leu
1 5 10 15

Gly Ala
<210> 66
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 66
Met Pro Ser Leu Ser Gly Val Leu Gln Val Arg Tyr Leu Ser Pro Pro
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 67
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 67
Ser Pro Gln Tyr Pro Ser Pro Leu Thr Leu Thr Leu Pro Pro His Pro
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 68
Asn Pro Ser Leu Asn Pro Pro Ser Tyr Leu His Arg Ala Pro Ser Arg
1 5 10 15

Ile Ser

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 69
Leu Pro Trp Arg Thr Ser Leu Leu Pro Ser Leu Pro Leu Arg Arg Arg
1 5 10 15

Pro

<210> 70
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 70
Pro Pro Leu Phe Ala Lys Gly Pro Val Gly Leu Leu Ser Arg Ser Phe
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 71
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 71
Val Pro Pro Ala Pro Val Val Ser Leu Arg Ser Ala His Ala Arg Pro
1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 72

Leu Arg Pro Thr Pro Pro Arg Val Arg Ser Tyr Thr Cys Cys Pro Thr
1 5 10 15

Pro
<210> 73
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 73
Pro Asn Val Ala His Val Leu Pro Leu Leu Thr Val Pro Trp Asp Asn
1 5 10 15

Leu Arg
<210> 74
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR FLEXIBLE
<400> 74
Cys Asn Pro Leu Leu Pro Leu Cys Ala Arg Ser Pro Ala Val Arg Thr
1 5 10 15

Phe Pro
<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador rígido
<400> 75
Gly Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10
<210> 76
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de enlazador rígido
<400> 76
Pro Pro Pro Pro
1
<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 77
Asp Leu Cys Leu Arg Asp Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10
<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 78
Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10
<210> 79
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 79
Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Gly Asp
1 5 10 15
<210> 80
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 80
Gln Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Glu Asp Asp Glu
20
<210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 81
Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Arg Ser Val
20
<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 82
Gln Gly Leu Ile Gly Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10 15

Gly Arg Ser Val Lys
20
<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 83
Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Asp
1 5 10 15
<210> 84
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 84
Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
1 5 10 15

Asp Asp
<210> 85
<211> 16

<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 85
Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp Asp
1 5 10 15
<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 86
Met Glu Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu Asp
1 5 10 15
<210> 87
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 87
Arg Leu Met Glu Asp Ile Cys Leu Ala Arg Trp Gly Cys Leu Trp Glu
1 5 10 15

Asp Asp
<210> 88
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 88
Glu Val Arg Ser Phe Cys Thr Arg Trp Pro Ala Glu Lys Ser Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Arg Gly
20
<210> 89
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 89
Arg Ala Pro Glu Ser Phe Val Cys Tyr Trp Glu Thr Ile Cys Phe Glu
1 5 10 15

Arg Ser Glu Gln
20
<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ENLAZADOR
<400> 90
Glu Met Cys Tyr Phe Pro Gly Ile Cys Trp Met
1 5 10
<210> 91
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> RECEPTOR PDGFR A
<400> 91
Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val Leu
1 5 10 15

Val Val Ile Trp
20
<210> 92
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> RECEPTOR PDGFR B
<400> 92
Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val Leu Thr Ile Ile Ser
1 5 10 15

Leu Ile Ile Leu Ile
20
<210> 93
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA 1
<400> 93
Ile Ile Ile Gly Pro Pro Leu Ile Phe Val Phe Leu Phe Ser Val Val
1 5 10 15

Ile Gly Ser Ile Tyr Leu Phe Leu
20
<210> 94
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> IL6-R
<400> 94
Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Thr Phe Leu Val Ala Gly Gly Ser Leu
1 5 10 15

Ala Phe Gly Thr Leu Leu Cys Ile Ala Ile Val Leu
20 25
<210> 95
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> CD28
<400> 95
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25
<210> 96
<211> 34522
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-348 que comprende un casete transgénico que codifica una forma quimérica anclada a membrana un scFv anti-CD3e humano y CD80 insertado en la región BY

<400> 96

tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400
gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460
actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520
ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580
gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640
agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700
cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760
atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820
aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880
gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940
catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000
atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060
ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120
atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180
ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240
tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300
gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360
agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420
gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480
gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540
attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600
gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

```
tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt   16500
gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa   16560
agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc   16620
gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca   16680
aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc   16740
catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc   16800
agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta   16860
ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc   16920
tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg   16980
gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc   17040
gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc   17100
gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt   17160
tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg   17220
gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag   17280
cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa   17340
aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat   17400
ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac   17460
ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg   17520
gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag   17580
cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt   17640
cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa   17700
aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga   17760
agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac   17820
gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc   17880
caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg   17940
acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc   18000
tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc   18060
aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa   18120
acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat   18180
gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct   18240
gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg   18300
ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag   18360
```

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840
gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900
tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960
catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020
catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080
tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140
aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200
gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260
tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320
tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380
ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440
ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500
tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560
gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620
cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680
gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740
ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800
tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860
tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920
aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980
actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040
tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100
tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160
tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220
gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280
aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340
ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgta tcatcctctt 29400
cttggtagca acagctacag gtgtccactc ccaggtgcag ctgcagcagt ctggggctga 29460
actggcaaga cctggggcct cagtgaagat gtcctgcaag gcttctggct acacctttac 29520
taggtacacg atgcactggg taaaacagag gcctggacag ggtctggaat ggattggata 29580
cattaatcct agccgtggtt atactaatta caatcagaag ttcaaggaca aggccacatt 29640
gactacagac aaatcctcca gcacagccta catgcaactg agcagcctga catctgagga 29700

ctctgcagtc tattactgtg caagatatta tgatgatcat tactgccttg actactgggg 29760

ccaaggcacc actctcacag tctcctcagg tggcggtggc tcgggcggtg gtggatctgg 29820

tggcggcgga tctgatatcg tgctcactca gtctccagca atcatgtctg catctccagg 29880

ggagaaggtc accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca 29940

gcagaagtca ggcacctccc ccaaaagatg gatttatgac acatccaaac tggcttctgg 30000

agtccctgct cacttcaggg gcagtgggtc tgggacctct tactctctca caatcagcgg 30060

catggaggct gaagatgctg ccacttatta ctgccagcag tggagtagta acccattcac 30120

gttcggctcg gggacaaagt tggaaataaa ccggggatcc gaacaaaaac tcatctcaga 30180

agaggatctg aatgctgtgg gccaggacac gcaggaggtc atcgtggtgc cacactcctt 30240

gcccttaag gtggtggtga tctcagccat cctggccctg gtggtgctca ccatcatctc 30300

ccttatcatc ctcatcatgc tttggcagaa gaagccacgt ggaagcggag ctactaactt 30360

cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct ggacctggcc acacacggag 30420

gcagggaaca tcaccatcca agtgtccata cctcaatttc tttcagctct tggtgctggc 30480

tggtctttct cacttctgtt caggtgttat ccacgtgacc aaggaagtga aagaagtggc 30540

aacgctgtcc tgtggtcaca atgtttctgt tgaagagctg gcacaaactc gcatctactg 30600

gcaaaaggag aagaaaatgg tgctgactat gatgtctggg gacatgaata tatggcccga 30660

gtacaagaac cggaccatct ttgatatcac taataacctc tccattgtga tcctggctct 30720

gcgcccatct gacgagggca catacgagtg tgttgttctg aagtatgaaa aagacgcttt 30780

caagcgggaa cacctggctg aagtgacgtt atcagtcaaa gctgacttcc ctacacctag 30840

tatatctgac tttgaaattc caacttctaa tattagaagg ataatttgct caacctctgg 30900

aggttttcca gagcctcacc tctcctggtt ggaaaatgga gaagaattaa atgccatcaa 30960

cacaacagtt tcccaagatc ctgaaactga gctctatgct gttagcagca aactggattt 31020

caatatgaca accaaccaca gcttcatgtg tctcatcaag tatggacatt taagagtgaa 31080

tcagaccttc aactggaata caaccaagca agagcatttt cctgataacc tgctcccatc 31140

ctgggccatt accttaatct cagtaaatgg aatttttgtg atatgctgcc tgacctactg 31200

ctttgcccca agatgcagag agagaaggag gaatgagaga ttgagaaggg aaagtgtacg 31260

ccctgtataa gctagcttga ctgactgaga tacagcgtac cttcagctca cagacatgat 31320

aagatacatt gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat 31380

ttgtgaaatt tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt 31440

taacaacaac aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt 31500

ttaaagcaag taaaacctct acaaatgtgg tagtcgtcag ctatcctgca ggaacttgtt 31560

tatttgaaaa tcaattcaca aaatccgagt agttattttg cctccccctt cccatttaac 31620

agaatacacc aatctctccc cacgcacagc tttaaacatt tggataccat tagatataga 31680

catggtttta gattccacat tccaaacagt ttcagagcga gccaatctgg ggtcagtgat 31740

agataaaaat ccatcgggat agtcttttaa agcgctttca cagtccaact gctgcggatg 31800

cgactccgga gtctggatca cggtcatctg gaagaagaac gatgggaatc ataatccgaa 31860

aacggtatcg gacgattgtg tctcatcaaa cccacaagca gccgctgtct gcgtcgctcc 31920

gtgcgactgc tgtttatggg atcagggtcc acagtgtcct gaagcatgat tttaatagcc 31980

cttaacatca actttctggt gcgatgcgcg cagcaacgca ttctgatttc actcaaatct 32040

ttgcagtagg tacaacacat tattacaata ttgtttaata aaccataatt aaaagcgctc 32100

cagccaaaac tcatatctga tataatcgcc cctgcatgac catcatacca aagtttaata 32160

taaattaaat gacgttccct caaaaacaca ctacccacat acatgatctc ttttggcatg 32220

tgcatattaa caatctgtct gtaccatgga caacgttggt taatcatgca acccaatata 32280

accttccgga accacactgc caacaccgct cccccagcca tgcattgaag tgaaccctgc 32340

tgattacaat gacaatgaag aacccaattc tctcgaccgt gaatcacttg agaatgaaaa 32400

atatctatag tggcacaaca tagacataaa tgcatgcatc ttctcataat ttttaactcc 32460

tcaggattta gaaacatatc ccagggaata ggaagctctt gcagaacagt aaagctggca 32520

gaacaaggaa gaccacgaac acaacttaca ctatgcatag tcatagtatc acaatctggc 32580

aacagcgggt ggtcttcagt catagaagct cgggtttcat tttcctcaca acgtggtaac 32640

tgggctctgg tgtaagggtg atgtctggcg catgatgtcg agcgtgcgcg caaccttgtc 32700

ataatggagt tgcttcctga cattctcgta ttttgtatag caaaacgcgg ccctggcaga 32760

acacactctt cttcgccttc tatcctgccg cttagcgtgt tccgtgtgat agttcaagta 32820

caaccacact cttaagttgg tcaaaagaat gctggcttca gttgtaatca aaactccatc 32880

gcatctaatc gttctgagga aatcatccaa gcaatgcaac tggattgtgt ttcaagcagg 32940

agaggagagg gaagagacgg aagaaccatg ttaattttta ttccaaacga tctcgcagta 33000

cttcaaattg tagatcgcgc agatggcatc tctcgccccc actgtgttgg tgaaaaagca 33060

cagctagatc aaaagaaatg cgattttcaa ggtgctcaac ggtggcttcc agcaaagcct 33120

ccacgcgcac atccaagaac aaaagaatac caaaagaagg agcattttct aactcctcaa 33180

tcatcatatt acattcctgc accattccca gataattttc agctttccag ccttgaatta 33240

ttcgtgtcag ttcttgtggt aaatccaatc cacacattac aaacaggtcc cggagggcgc 33300

cctccaccac cattcttaaa cacaccctca taatgacaaa atatcttgct cctgtgtcac 33360

ctgtagcgaa ttgagaatgg caacatcaat tgacatgccc ttggctctaa gttcttcttt 33420

aagttctagt tgtaaaaact ctctcatatt atcaccaaac tgcttagcca gaagcccccc 33480

gggaacaaga gcaggggacg ctacagtgca gtacaagcgc agacctcccc aattggctcc 33540

agcaaaaaca agattggaat aagcatattg ggaaccgcca gtaatatcat cgaagttgct 33600

ggaaatataa tcaggcagag tttcttgtaa aaattgaata aaagaaaaat ttgccaaaaa 33660

aacattcaaa acctctggga tgcaaatgca ataggttacc gcgctgcgct ccaacattgt 33720

tagttttgaa ttagtctgca aaaataaaaa aaaaaacaag cgtcatatca tagtagcctg 33780

acgaacagat ggataaatca gtctttccat cacaagacaa gccacagggt ctccagctcg 33840

accctcgtaa aacctgtcat catgattaaa caacagcacc gaaagttcct cgcggtgacc 33900

agcatgaata attcttgatg aagcatacaa tccagacatg ttagcatcag ttaacgagaa 33960

aaaacagcca acatagcctt tgggtataat tatgcttaat cgtaagtata gcaaagccac 34020

ccctcgcgga tacaaagtaa aaggcacagg agaataaaaa atataattat ttctctgctg 34080

ctgttcaggc aacgtcgccc ccggtccctc taaatacaca tacaaagcct catcagccat 34140

ggcttaccag acaaagtaca gcgggcacac aaagcacaag ctctaaagtg actctccaac 34200

ctctccacaa tatatatata cacaagccct aaactgacgt aatgggagta aagtgtaaaa 34260

aatcccgcca aacccaacac acaccccgaa actgcgtcac cagggaaaag tacagtttca 34320

cttccgcaat cccaacaggc gtaacttcct ctttctcacg gtacgtgata tcccactaac 34380

ttgcaacgtc attttcccac ggtcgcaccg ccccttttag ccgttaaccc cacagccaat 34440

caccacacga tccacacttt ttaaaatcac ctcatttaca tattggcacc attccatcta 34500

taaggtatat tatatagata ga 34522

<210> 97
<211> 966
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO DE SCFV-OKT3 ANCLADO A LA MEMBRANA
<400> 97

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60

gtgcagctgc agcagtctgg ggctgaactg gcaagacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagg tacacgatgc actgggtaaa acagaggcct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagcc gtggttatac taattacaat 240

cagaagttca aggacaaggc cacattgact acagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag atattatgat 360

gatcattact gccttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcaggtggc 420

ggtggctcgg gcggtggtgg atctggtggc ggcggatctg atatcgtgct cactcagtct 480

ccagcaatca tgtctgcatc tccaggggag aaggtcacca tgacctgcag tgccagctca 540

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagtcaggca cctcccccaa aagatggatt 600

tatgacacat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcact tcaggggcag tgggtctggg 660

acctcttact ctctcacaat cagcggcatg gaggctgaag atgctgccac ttattactgc 720

cagcagtgga gtagtaaccc attcacgttc ggctcgggga caaagttgga aataaaccgg 780

ggatccgaac aaaaactcat ctcagaagag gatctgaatg ctgtgggcca ggacacgcag 840

gaggtcatcg tggtgccaca ctccttgccc tttaaggtgg tggtgatctc agccatcctg 900

gccctggtgg tgctcaccat catctccctt atcatcctca tcatgctttg gcagaagaag 960

ccacgt 966

<210> 98
<211> 2196
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del casete transgénico - NG-348
<400> 98

gcgatcgcca ggcccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct 60

acaggtgtcc actcccaggt gcagctgcag cagtctgggg ctgaactggc aagacctggg 120

gcctcagtga agatgtcctg caaggcttct ggctacacct ttactaggta cacgatgcac 180

tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg gaatggattg gatacattaa tcctagccgt 240

ggttatacta attacaatca gaagttcaag gacaaggcca cattgactac agacaaatcc 300

tccagcacag cctacatgca actgagcagc ctgacatctg aggactctgc agtctattac 360

tgtgcaagat attatgatga tcattactgc cttgactact ggggccaagg caccactctc 420

acagtctcct caggtggcgg tggctcgggc ggtggtggat ctggtggcgg cggatctgat 480

atcgtgctca ctcagtctcc agcaatcatg tctgcatctc caggggagaa ggtcaccatg 540

acctgcagtg ccagctcaag tgtaagttac atgaactggt accagcagaa gtcaggcacc 600

tcccccaaaa gatggattta tgacacatcc aaactggctt ctggagtccc tgctcacttc 660

aggggcagtg ggtctgggac ctcttactct ctcacaatca gcggcatgga ggctgaagat 720

gctgccactt attactgcca gcagtggagt agtaacccat tcacgttcgg ctcggggaca 780

aagttggaaa taaaccgggg atccgaacaa aaactcatct cagaagagga tctgaatgct 840

gtgggccagg acacgcagga ggtcatcgtg gtgccacact ccttgccctt taaggtggtg 900

gtgatctcag ccatcctggc cctggtggtg ctcaccatca tctcccttat catcctcatc 960

atgctttggc agaagaagcc acgtggaagc ggagctacta acttcagcct gctgaagcag 1020

gctggagacg tggaggagaa ccctggacct ggccacacac ggaggcaggg aacatcacca 1080

tccaagtgtc catacctcaa tttctttcag ctcttggtgc tggctggtct ttctcacttc 1140

tgttcaggtg ttatccacgt gaccaaggaa gtgaaagaag tggcaacgct gtcctgtggt 1200

cacaatgttt ctgttgaaga gctggcacaa actcgcatct actggcaaaa ggagaagaaa 1260

atggtgctga ctatgatgtc tggggacatg aatatatggc ccgagtacaa gaaccggacc 1320

atctttgata tcactaataa cctctccatt gtgatcctgg ctctgcgccc atctgacgag 1380

ggcacatacg agtgtgttgt tctgaagtat gaaaaagacg ctttcaagcg ggaacacctg 1440

gctgaagtga cgttatcagt caaagctgac ttccctacac ctagtatatc tgactttgaa 1500

attccaactt ctaatattag aaggataatt tgctcaacct ctggaggttt tccagagcct 1560

cacctctcct ggttggaaaa tggagaagaa ttaaatgcca tcaacacaac agtttcccaa 1620

gatcctgaaa ctgagctcta tgctgttagc agcaaactgg atttcaatat gacaaccaac 1680

cacagcttca tgtgtctcat caagtatgga catttaagag tgaatcagac cttcaactgg 1740

aatacaacca agcaagagca ttttcctgat aacctgctcc catcctgggc cattacctta 1800

atctcagtaa atggaatttt tgtgatatgc tgcctgacct actgctttgc cccaagatgc 1860

agagagagaa ggaggaatga gagattgaga agggaaagtg tacgccctgt ataagctagc 1920

ttgactgact gagatacagc gtaccttcag ctcacagaca tgataagata cattgatgag 1980

tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat 2040

gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc 2100

attcatttta tgtttcaggt tcaggggggag gtgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac 2160

ctctacaaat gtggtagtcg tcagctatcc tgcagg 2196

<210> 99
<211> 333
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Forma anclada a membrana del Fv de cadena sencilla anti CD3 humano con etiqueta V5 C-terminal
<400> 99

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

```
Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
                165                 170                 175

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
        195                 200                 205

Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
                245                 250                 255

Glu Ile Asn Arg Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
            260                 265                 270

Asn Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser
        275                 280                 285

Leu Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val
    290                 295                 300

Leu Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Lys
305                 310                 315                 320

Pro Arg Gly Ser Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp
                325                 330
```

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Etiqueta V5 (variante de 9 aminoácidos)<400> 100
Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp
1 5
<210> 101
<211> 34555
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-348A que comprende un casete transgénico que codifica una forma quimérica, anclada a la membrana, del scFv anti-CD3e humano con la etiqueta V5 C-terminal y CD80 insertado en la región BY
<400> 101

```
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt       60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga      120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt      180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg      240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa      300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg      360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt      420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt      480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc      540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat      600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga      660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt      720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc      780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac      840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt      900
```

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

```
tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa   2820
atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca   2880
ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca   2940
taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg   3000
gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt   3060
ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt   3120
tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc   3180
cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta   3240
tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca   3300
gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac   3360
tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt   3420
tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct   3480
gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt   3540
ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc   3600
gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac   3660
gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac   3720
tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac   3780
aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct   3840
cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa   3900
taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt   3960
gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa   4020
ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca   4080
ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt   4140
tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa   4200
gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg   4260
atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat   4320
tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg   4380
tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac   4440
ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg   4500
cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta   4560
aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg   4620
ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt   4680
```

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccaccтt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

```
ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag    14160
ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt    14220
tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag    14280
ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt    14340
tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag    14400
tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt    14460
ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg    14520
gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag    14580
atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg    14640
cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg    14700
tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg    14760
tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata    14820
gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt    14880
acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg    14940
tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca    15000
ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg    15060
tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca    15120
cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg    15180
cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc    15240
cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca    15300
cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca    15360
ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg    15420
tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt    15480
ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg    15540
aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac    15600
tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta    15660
tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat    15720
gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag    15780
ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc    15840
tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt    15900
gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa    15960
gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa    16020
```

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaaccctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860
acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920
tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980
cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040
acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100
tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160
atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220
caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280
ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340
tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400
aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460
ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520
acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580
gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640
ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700
cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760
aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820
cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880
tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940
ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000
tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060
acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120
aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180
gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240
tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300
agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360
tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420
agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480
ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540
ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600
taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720
cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780
caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840
tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900
ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960
atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020
ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080
accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140
ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200
ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260
agggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320
aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380
caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440
tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500
tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560
tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620
cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680
aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740
gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800
tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860
tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920
aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980
gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040
aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100
tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160
ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220
ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280
ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340
ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400
attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460
cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520
ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640
atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700
actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760
ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820
cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880
tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940
acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000
tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060
atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120
cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180
caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240
tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300
catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360
ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420
aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480
tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540
tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600
cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660
tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720
ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780
acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840
agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900
ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960
acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020
aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080
cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140
atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200
actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260
gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320
cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380
agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

accccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggttttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgta tcatcctctt 29400

cttggtagca acagctacag gtgtccactc ccaggtgcag ctgcagcagt ctggggctga 29460

actggcaaga cctggggcct cagtgaagat gtcctgcaag gcttctggct acacctttac 29520

taggtacacg atgcactggg taaaacagag gcctggacag ggtctggaat ggattggata 29580

cattaatcct agccgtggtt atactaatta caatcagaag ttcaaggaca aggccacatt 29640

gactacagac aaatcctcca gcacagccta catgcaactg agcagcctga catctgagga 29700

ctctgcagtc tattactgtg caagatatta tgatgatcat tactgccttg actactgggg 29760

ccaaggcacc actctcacag tctcctcagg tggcggtggc tcgggcggtg gtggatctgg 29820

tggcggcgga tctgatatcg tgctcactca gtctccagca atcatgtctg catctccagg 29880

ggagaaggtc accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca 29940

gcagaagtca ggcacctccc ccaaaagatg gatttatgac acatccaaac tggcttctgg 30000

agtccctgct cacttcaggg gcagtgggtc tgggacctct tactctctca caatcagcgg 30060

catggaggct gaagatgctg ccacttatta ctgccagcag tggagtagta acccattcac 30120

gttcggctcg gggacaaagt tggaaataaa ccggggatcc gaacaaaaac tcatctcaga 30180

agaggatctg aatgctgtgg gccaggacac gcaggaggtc atcgtggtgc cacactcctt 30240

gcccctttaag gtggtggtga tctcagccat cctggccctg gtggtgctca ccatcatctc 30300

ccttatcatc ctcatcatgc tttggcagaa gaagccacgt ggttcaatcc ctaaccctct 30360

cctcggtctc gatggaagcg gagctactaa cttcagcctg ctgaagcagg ctggagacgt 30420

ggaggagaac cctggacctg gccacacacg gaggcaggga acatcaccat ccaagtgtcc 30480

atacctcaat ttctttcagc tcttggtgct ggctggtctt tctcacttct gttcaggtgt 30540

tatccacgtg accaaggaag tgaaagaagt ggcaacgctg tcctgtggtc acaatgtttc 30600

tgttgaagag ctggcacaaa ctcgcatcta ctggcaaaag gagaagaaaa tggtgctgac 30660

tatgatgtct ggggacatga atatatggcc cgagtacaag aaccggacca tctttgatat 30720

cactaataac ctctccattg tgatcctggc tctgcgccca tctgacgagg gcacatacga 30780

gtgtgttgtt ctgaagtatg aaaaagacgc tttcaagcgg gaacacctgg ctgaagtgac 30840

gttatcagtc aaagctgact tccctacacc tagtatatct gactttgaaa ttccaacttc 30900

taatattaga aggataattt gctcaacctc tggaggtttt ccagagcctc acctctcctg 30960

gttggaaaat ggagaagaat taaatgccat caacacaaca gtttcccaag atcctgaaac 31020

tgagctctat gctgttagca gcaaactgga tttcaatatg acaaccaacc acagcttcat 31080

gtgtctcatc aagtatggac atttaagagt gaatcagacc ttcaactgga atacaaccaa 31140

gcaagagcat tttcctgata acctgctccc atcctgggcc attaccttaa tctcagtaaa 31200

tggaattttt gtgatatgct gcctgaccta ctgctttgcc ccaagatgca gagagagaag 31260

gaggaatgag agattgagaa gggaaagtgt acgccctgta taagctagct tgactgactg 31320

agatacagcg taccttcagc tcacagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac 31380

cacaactaga atgcagtgaa aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt 31440

atttgtaacc attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat 31500

gtttcaggtt caggggggagg tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg 31560

tggtagtcgt cagctatcct gcaggaactt gtttatttga aaatcaattc acaaaatccg 31620

agtagttatt ttgcctcccc cttcccattt aacagaatac accaatctct ccccacgcac 31680

agctttaaac atttggatac cattagatat agacatggtt ttagattcca cattccaaac 31740

agtttcagag cgagccaatc tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg gatagtcttt 31800

taaagcgctt tcacagtcca actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga tcacggtcat 31860

ctggaagaag aacgatggga atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt gtgtctcatc 31920

aaacccacaa gcagccgctg tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat gggatcaggg 31980

tccacagtgt cctgaagcat gattttaata gcccttaaca tcaactttct ggtgcgatgc 32040

gcgcagcaac gcattctgat ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca cattattaca 32100

atattgttta ataaaccata attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc tgatataatc 32160

gcccctgcat gaccatcata ccaaagttta atataaatta aatgacgttc cctcaaaaac 32220

acactaccca catacatgat ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg tctgtaccat 32280

ggacaacgtt ggttaatcat gcaacccaat ataaccttcc ggaaccacac tgccaacacc 32340

gctcccccag ccatgcattg aagtgaaccc tgctgattac aatgacaatg aagaacccaa 32400

ttctctcgac cgtgaatcac ttgagaatga aaaatatcta tagtggcaca acatagacat 32460

aaatgcatgc atcttctcat aatttttaac tcctcaggat ttagaaacat atcccaggga 32520

ataggaagct cttgcagaac agtaaagctg gcagaacaag gaagaccacg aacacaactt 32580

acactatgca tagtcatagt atcacaatct ggcaacagcg ggtggtcttc agtcatagaa 32640

gctcgggttt cattttcctc acaacgtggt aactgggctc tggtgtaagg gtgatgtctg 32700

gcgcatgatg tcgagcgtgc gcgcaacctt gtcataatgg agttgcttcc tgacattctc 32760

gtattttgta tagcaaaacg cggccctggc agaacacact cttcttcgcc ttctatcctg 32820

ccgcttagcg tgttccgtgt gatagttcaa gtacaaccac actcttaagt tggtcaaaag 32880

aatgctggct tcagttgtaa tcaaaactcc atcgcatcta atcgttctga ggaaatcatc 32940

caagcaatgc aactggattg tgtttcaagc aggagaggag agggaagaga cggaagaacc 33000

atgttaattt ttattccaaa cgatctcgca gtacttcaaa ttgtagatcg cgcagatggc 33060

atctctcgcc cccactgtgt tggtgaaaaa gcacagctag atcaaaagaa atgcgatttt 33120

caaggtgctc aacggtggct tccagcaaag cctccacgcg cacatccaag aacaaaagaa 33180

taccaaaaga aggagcattt tctaactcct caatcatcat attacattcc tgcaccattc 33240

ccagataatt ttcagctttc cagccttgaa ttattcgtgt cagttcttgt ggtaaatcca 33300

atccacacat tacaaacagg tcccggaggg cgccctccac caccattctt aaacacaccc 33360

tcataatgac aaaatatctt gctcctgtgt cacctgtagc gaattgagaa tggcaacatc 33420

aattgacatg cccttggctc taagttcttc tttaagttct agttgtaaaa actctctcat 33480

attatcacca aactgcttag ccagaagccc cccgggaaca agagcagggg acgctacagt 33540

gcagtacaag cgcagacctc cccaattggc tccagcaaaa acaagattgg aataagcata 33600

ttgggaaccg ccagtaatat catcgaagtt gctggaaata taatcaggca gagtttcttg 33660

taaaaattga ataaaagaaa aatttgccaa aaaaacattc aaaacctctg ggatgcaaat 33720

gcaataggtt accgcgctgc gctccaacat tgttagtttt gaattagtct gcaaaaataa 33780

aaaaaaaaac aagcgtcata tcatagtagc ctgacgaaca gatggataaa tcagtctttc 33840

catcacaaga caagccacag ggtctccagc tcgaccctcg taaaacctgt catcatgatt 33900

aaacaacagc accgaaagtt cctcgcggtg accagcatga ataattcttg atgaagcata 33960

caatccagac atgttagcat cagttaacga gaaaaaacag ccaacatagc ctttgggtat 34020

aattatgctt aatcgtaagt atagcaaagc caccctcgc ggatacaaag taaaaggcac 34080

aggagaataa aaaatataat tatttctctg ctgctgttca ggcaacgtcg cccccggtcc 34140

ctctaaatac acatacaaag cctcatcagc catggcttac cagacaaagt acagcgggca 34200

cacaaagcac aagctctaaa gtgactctcc aacctctcca caatatatat atacacaagc 34260

cctaaactga cgtaatggga gtaaagtgta aaaaatcccg ccaaacccaa cacacacccc 34320

gaaactgcgt caccagggaa aagtacagtt tcacttccgc aatcccaaca ggcgtaactt 34380

cctctttctc acggtacgtg atatcccact aacttgcaac gtcattttcc cacggtcgca 34440

ccgccccttt tagccgttaa ccccacagcc aatcaccaca cgatccacac tttttaaaat 34500

cacctcattt acatattggc accattccat ctataaggta tattatatag ataga 34555

<210> 102
<211> 33595
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-420 que comprende un casete transgénico que codifica una forma quimérica anclada a la membrana del scFv anti-CD3e humano insertado en la región BY
<400> 102

```
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt      60
aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga     120
ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt     180
gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg     240
aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa     300
tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg     360
ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt     420
ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt     480
tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc     540
tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat     600
aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga     660
cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt     720
agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc     780
tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac     840
tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt     900
ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga     960
aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt    1020
tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa    1080
aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt    1140
tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat    1200
attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc    1260
atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg    1320
caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga    1380
cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata    1440
agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta    1500
ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata    1560
taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt    1620
gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag    1680
tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa    1740
aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag    1800
ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt    1860
```

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

```
ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg     7620
ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca     7680
gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc     7740
agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt     7800
gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg     7860
gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa     7920
ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca     7980
gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt     8040
cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc     8100
ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca     8160
gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag     8220
ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat     8280
cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga     8340
gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt     8400
cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc     8460
gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg     8520
ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg     8580
cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac     8640
ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt     8700
tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct     8760
tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg     8820
cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc     8880
acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg     8940
cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg     9000
tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc     9060
agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag     9120
tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg     9180
cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac     9240
atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggagggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc     9300
acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca     9360
gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta     9420
```

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820
cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880
tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940
ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000
tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060
acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120
aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180
gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240
tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300
agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360
tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420
agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480
ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540
ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600
taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660
atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720
cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780
caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840
tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900
ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960
atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020
ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080
accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140
ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200
ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260
aggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320
aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380
caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440
tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500
tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560
tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620
cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

```
tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca    24600
cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc    24660
tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca    24720
ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc    24780
acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag    24840
agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca    24900
ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa    24960
acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg    25020
aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca    25080
cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact    25140
atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc    25200
actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga    25260
gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt    25320
cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca    25380
agtttgctcc ggaagattac caccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc    25440
ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc    25500
aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg    25560
acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa    25620
aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt    25680
caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag    25740
gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg    25800
gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt    25860
cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc    25920
ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc    25980
tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat    26040
ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat    26100
agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa    26160
accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac    26220
agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc    26280
catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg    26340
ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga    26400
ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac    26460
```

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380
ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440
ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500
tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560
gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620
cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680
gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740
ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800
tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860
tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920
aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980
actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040
tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100
tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160
tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220
gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280
aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340
ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgta tcatcctctt 29400
cttggtagca acagctacag gtgtccactc ccaggtgcag ctgcagcagt ctggggctga 29460
actggcaaga cctggggcct cagtgaagat gtcctgcaag gcttctggct acacctttac 29520
taggtacacg atgcactggg taaaacagag gcctggacag ggtctggaat ggattggata 29580
cattaatcct agccgtggtt atactaatta caatcagaag ttcaaggaca aggccacatt 29640
gactacagac aaatcctcca gcacagccta catgcaactg agcagcctga catctgagga 29700
ctctgcagtc tattactgtg caagatatta tgatgatcat tactgccttg actactgggg 29760
ccaaggcacc actctcacag tctcctcagg tggcggtggc tcgggcggtg gtggatctgg 29820
tggcggcgga tctgatatcg tgctcactca gtctccagca atcatgtctg catctccagg 29880
ggagaaggtc accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca 29940
gcagaagtca ggcacctccc ccaaaagatg gatttatgac acatccaaac tggcttctgg 30000
agtccctgct cacttcaggg gcagtgggtc tgggacctct tactctctca caatcagcgg 30060
catggaggct gaagatgctg ccacttatta ctgccagcag tggagtagta acccattcac 30120
gttcggctcg gggacaaagt tggaaataaa ccggggatcc gaacaaaaac tcatctcaga 30180
agaggatctg aatgctgtgg gccaggacac gcaggaggtc atcgtggtgc cacactcctt 30240

gcccttaag gtggtggtga tctcagccat cctggccctg gtggtgctca ccatcatctc 30300

ccttatcatc ctcatcatgc tttggcagaa gaagccacgt taagctagct tgactgactg 30360

agatacagcg taccttcagc tcacagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac 30420

cacaactaga atgcagtgaa aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt 30480

atttgtaacc attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat 30540

gtttcaggtt caggggggagg tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg 30600

tggtagtcgt cagctatcct gcaggaactt gtttatttga aaatcaattc acaaaatccg 30660

agtagttatt ttgcctcccc cttcccattt aacagaatac accaatctct ccccacgcac 30720

agctttaaac atttggatac cattagatat agacatggtt ttagattcca cattccaaac 30780

agtttcagag cgagccaatc tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg gatagtcttt 30840

taaagcgctt tcacagtcca actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga tcacggtcat 30900

ctggaagaag aacgatggga atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt gtgtctcatc 30960

aaacccacaa gcagccgctg tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat gggatcaggg 31020

tccacagtgt cctgaagcat gattttaata gcccttaaca tcaactttct ggtgcgatgc 31080

gcgcagcaac gcattctgat ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca cattattaca 31140

atattgttta ataaaccata attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc tgatataatc 31200

gcccctgcat gaccatcata ccaaagttta atataaatta aatgacgttc cctcaaaaac 31260

acactaccca catacatgat ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg tctgtaccat 31320

ggacaacgtt ggttaatcat gcaacccaat ataaccttcc ggaaccacac tgccaacacc 31380

gctcccccag ccatgcattg aagtgaaccc tgctgattac aatgacaatg aagaacccaa 31440

ttctctcgac cgtgaatcac ttgagaatga aaaatatcta tagtggcaca acatagacat 31500

aaatgcatgc atcttctcat aatttttaac tcctcaggat ttagaaacat atcccaggga 31560

ataggaagct cttgcagaac agtaaagctg gcagaacaag gaagaccacg aacacaactt 31620

acactatgca tagtcatagt atcacaatct ggcaacagcg ggtggtcttc agtcatagaa 31680

gctcgggttt cattttcctc acaacgtggt aactgggctc tggtgtaagg gtgatgtctg 31740

gcgcatgatg tcgagcgtgc gcgcaacctt gtcataatgg agttgcttcc tgacattctc 31800

gtattttgta tagcaaaacg cggccctggc agaacacact cttcttcgcc ttctatcctg 31860

ccgcttagcg tgttccgtgt gatagttcaa gtacaaccac actcttaagt tggtcaaaag 31920

aatgctggct tcagttgtaa tcaaaactcc atcgcatcta atcgttctga ggaaatcatc 31980

caagcaatgc aactggattg tgtttcaagc aggagaggag agggaagaga cggaagaacc 32040

atgttaattt ttattccaaa cgatctcgca gtacttcaaa ttgtagatcg cgcagatggc 32100

atctctcgcc cccactgtgt tggtgaaaaa gcacagctag atcaaaagaa atgcgatttt 32160

caaggtgctc aacggtggct tccagcaaag cctccacgcg cacatccaag aacaaaagaa 32220

taccaaaaga aggagcattt tctaactcct caatcatcat attacattcc tgcaccattc 32280

ccagataatt ttcagctttc cagccttgaa ttattcgtgt cagttcttgt ggtaaatcca 32340

atccacacat tacaaacagg tcccggaggg cgccctccac caccattctt aaacacaccc 32400

tcataatgac aaaatatctt gctcctgtgt cacctgtagc gaattgagaa tggcaacatc 32460

aattgacatg cccttggctc taagttcttc tttaagttct agttgtaaaa actctctcat 32520

attatcacca aactgcttag ccagaagccc cccgggaaca agagcagggg acgctacagt 32580

gcagtacaag cgcagacctc cccaattggc tccagcaaaa acaagattgg aataagcata 32640

ttgggaaccg ccagtaatat catcgaagtt gctggaaata taatcaggca gagtttcttg 32700

taaaaattga ataaaagaaa aatttgccaa aaaaacattc aaaacctctg ggatgcaaat 32760

gcaataggtt accgcgctgc gctccaacat tgttagtttt gaattagtct gcaaaaataa 32820

aaaaaaaaac aagcgtcata tcatagtagc ctgacgaaca gatggataaa tcagtctttc 32880

catcacaaga caagccacag ggtctccagc tcgaccctcg taaaacctgt catcatgatt 32940

aaacaacagc accgaaagtt cctcgcggtg accagcatga ataattcttg atgaagcata 33000

caatccagac atgttagcat cagttaacga gaaaaaacag ccaacatagc ctttgggtat 33060

aattatgctt aatcgtaagt atagcaaagc caccctcgc ggatacaaag taaaaggcac 33120

aggagaataa aaaatataat tatttctctg ctgctgttca ggcaacgtcg cccccggtcc 33180

ctctaaatac acatacaaag cctcatcagc catggcttac cagacaaagt acagcgggca 33240

cacaaagcac aagctctaaa gtgactctcc aacctctcca caatatatat atacacaagc 33300

cctaaactga cgtaatggga gtaaagtgta aaaaatcccg ccaaacccaa cacacacccc 33360

gaaactgcgt caccagggaa aagtacagtt tcacttccgc aatcccaaca ggcgtaactt 33420

cctctttctc acggtacgtg atatcccact aacttgcaac gtcattttcc cacggtcgca 33480

ccgccccttt tagccgttaa ccccacagcc aatcaccaca cgatccacac tttttaaaat 33540

cacctcattt acatattggc accattccat ctataaggta tattatatag ataga 33595

<210> 103
<211> 33628
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia del genoma del virus NG-420 que comprende un casete transgénico que codifica una forma quimérica, anclada a la membrana, del scFv anti-CD3e humano y una etiqueta V5 C-terminal, insertada en la región BY
<400> 103
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt 60

aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga 120

ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agtttttttg caagttgtcg cgggaaatgt 180

gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg 240

aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa 300

tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg 360

ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt 420

ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt 480

tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc 540

tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat 600

aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga 660

cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt 720

agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc 780

tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac 840

tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt 900

ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga 960

aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt 1020

tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa 1080

aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt 1140

tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat 1200

attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc 1260

atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg 1320

caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga 1380

cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata 1440

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt 7200

gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta 7260

ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat 7320

gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc 7380

agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa 7440

acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg 7500

gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa 7560

ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg 7620

ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca 7680

gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc 7740

agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt 7800

gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg 7860

gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa 7920

ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca 7980

gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt 8040

cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc 8100

ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca 8160

gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag 8220

ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat 8280

cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga 8340

gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt 8400

cattttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc 8460

gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg 8520

ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg 8580

cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac 8640

ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt 8700

tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct 8760

tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg 8820

cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc 8880

acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg 8940

cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg 9000

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

```
aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa     9540
aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct     9600
tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa     9660
ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg     9720
gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc     9780
caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg     9840
ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt     9900
tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta     9960
agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg    10020
taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg    10080
gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc    10140
agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct    10200
gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac    10260
ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg    10320
ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg    10380
cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac    10440
tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt    10500
actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct    10560
acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga    10620
gtcctatttt tttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa    10680
caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact    10740
gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc    10800
gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa    10860
aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag    10920
gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg    10980
gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt    11040
cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag    11100
gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa    11160
gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct    11220
actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag    11280
gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt    11340
atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg    11400
```

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840

gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900

catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960

cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020

tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080

cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140

cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200

cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260

agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320

gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380

aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440

tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500

cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560

cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620

actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680

taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740

acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800

cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860

aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920

ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980

atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040

ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100

ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160

ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220

tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280

ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340

tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400

tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460

ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520

gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580

atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640

cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc 16620

gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca 16680

aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc 16740

catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc 16800

agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta 16860

ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc 16920

tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg 16980

gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc 17040

gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc 17100

gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt 17160

tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg 17220

gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag 17280

cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa 17340

aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat 17400

ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac 17460

ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg 17520

gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag 17580

cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt 17640

cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa 17700

aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga 17760

agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac 17820

gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc 17880

caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg 17940

acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc 18000

tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc 18060

aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa 18120

acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat 18180

gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct 18240

gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg 18300

ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag 18360

acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg 18420

tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca 18480

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400

aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460

ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520

acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580

gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640

ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700

cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760

aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820

cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880

tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940

ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000

tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060

acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120

aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180

gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240

tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300

agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360

tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420

agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480

ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540

ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600

taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660

atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720

cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780

caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840

tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900

ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960

atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020

ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080

accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140

ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200

ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320

aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380

caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440

tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500

tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560

tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620

cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680

aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740

gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800

tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860

tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920

aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980

gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040

aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100

tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160

ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220

ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280

ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340

ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400

attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460

cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520

ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580

atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640

atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700

actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760

ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820

cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880

tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940

acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000

tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060

atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180

caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240

tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300

catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360

ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420

aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480

tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540

tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600

ctttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660

tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720

ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780

acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840

agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900

ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960

acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020

aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080

cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140

atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200

actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260

gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320

cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380

agtttgctcc ggaagattac cacccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440

ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500

aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560

acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620

aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680

caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740

gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800

gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860

cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920

ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980

tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960

catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020

catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080

tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140

aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200

gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260

tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320

tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380

ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440

cccctttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500

tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560

gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620

cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680

gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740

ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800

tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860

tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920

aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980

actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040

tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100

tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160

tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220

gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280

aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340

ctgacaaata aagtttgcga tcgccaggcc caccatggga tggagctgta tcatcctctt 29400

cttggtagca acagctacag gtgtccactc ccaggtgcag ctgcagcagt ctggggctga 29460

actggcaaga cctggggcct cagtgaagat gtcctgcaag gcttctggct acacctttac 29520

taggtacacg atgcactggg taaaacagag gcctggacag ggtctggaat ggattggata 29580

cattaatcct agccgtggtt atactaatta caatcagaag ttcaaggaca aggccacatt 29640

gactacagac aaatcctcca gcacagccta catgcaactg agcagcctga catctgagga 29700

ctctgcagtc tattactgtg caagatatta tgatgatcat tactgccttg actactgggg 29760

ccaaggcacc actctcacag tctcctcagg tggcggtggc tcgggcggtg gtggatctgg 29820

tggcggcgga tctgatatcg tgctcactca gtctccagca atcatgtctg catctccagg 29880

ggagaaggtc accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca 29940

gcagaagtca ggcacctccc ccaaaagatg gatttatgac acatccaaac tggcttctgg 30000

agtccctgct cacttcaggg gcagtgggtc tgggacctct tactctctca caatcagcgg 30060

catggaggct gaagatgctg ccacttatta ctgccagcag tggagtagta acccattcac 30120

gttcggctcg gggacaaagt tggaaataaa ccggggatcc gaacaaaaac tcatctcaga 30180

agaggatctg aatgctgtgg gccaggacac gcaggaggtc atcgtggtgc cacactcctt 30240

gcccctttaag gtggtggtga tctcagccat cctggccctg gtggtgctca ccatcatctc 30300

ccttatcatc ctcatcatgc tttggcagaa gaagccacgt ggttcaatcc ctaaccctct 30360

cctcggtctc gattaagcta gcttgactga ctgagataca gcgtaccttc agctcacaga 30420

catgataaga tacattgatg agtttggaca aaccacaact agaatgcagt gaaaaaaatg 30480

ctttatttgt gaaatttgtg atgctattgc tttatttgta accattataa gctgcaataa 30540

acaagttaac aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga 30600

ggttttttaa agcaagtaaa acctctacaa atgtggtagt cgtcagctat cctgcaggaa 30660

cttgtttatt tgaaaatcaa ttcacaaaat ccgagtagtt attttgcctc ccccttccca 30720

tttaacagaa tacaccaatc tctccccacg cacagcttta aacatttgga taccattaga 30780

tatagacatg gttttagatt ccacattcca aacagtttca gagcgagcca atctggggtc 30840

agtgatagat aaaaatccat cgggatagtc ttttaaagcg ctttcacagt ccaactgctg 30900

cggatgcgac tccggagtct ggatcacggt catctggaag aagaacgatg ggaatcataa 30960

tccgaaaacg gtatcggacg attgtgtctc atcaaaccca caagcagccg ctgtctgcgt 31020

cgctccgtgc gactgctgtt tatgggatca gggtccacag tgtcctgaag catgatttta 31080

atagccctta acatcaactt tctggtgcga tgcgcgcagc aacgcattct gatttcactc 31140

aaatctttgc agtaggtaca acacattatt acaatattgt ttaataaacc ataattaaaa 31200

gcgctccagc caaaactcat atctgatata atcgcccctg catgaccatc ataccaaagt 31260

ttaatataaa ttaaatgacg ttccctcaaa aacacactac ccacatacat gatctctttt 31320

ggcatgtgca tattaacaat ctgtctgtac catggacaac gttggttaat catgcaaccc 31380

aatataacct tccggaacca cactgccaac accgctcccc cagccatgca ttgaagtgaa 31440

ccctgctgat tacaatgaca atgaagaacc caattctctc gaccgtgaat cacttgagaa 31500

tgaaaaatat ctatagtggc acaacataga cataaatgca tgcatcttct cataattttt 31560

aactcctcag gatttagaaa catatcccag ggaataggaa gctcttgcag aacagtaaag 31620

ctggcagaac aaggaagacc acgaacacaa cttacactat gcatagtcat agtatcacaa 31680

tctggcaaca gcgggtggtc ttcagtcata gaagctcggg tttcattttc ctcacaacgt 31740

ggtaactggg ctctggtgta agggtgatgt ctggcgcatg atgtcgagcg tgcgcgcaac 31800

cttgtcataa tggagttgct tcctgacatt ctcgtatttt gtatagcaaa acgcggccct 31860

ggcagaacac actcttcttc gccttctatc ctgccgctta gcgtgttccg tgtgatagtt 31920

caagtacaac cacactctta agttggtcaa aagaatgctg gcttcagttg taatcaaaac 31980

tccatcgcat ctaatcgttc tgaggaaatc atccaagcaa tgcaactgga ttgtgtttca 32040

agcaggagag gagagggaag agacggaaga accatgttaa tttttattcc aaacgatctc 32100

gcagtacttc aaattgtaga tcgcgcagat ggcatctctc gcccccactg tgttggtgaa 32160

aaagcacagc tagatcaaaa gaaatgcgat tttcaaggtg ctcaacggtg gcttccagca 32220

aagcctccac gcgcacatcc aagaacaaaa gaataccaaa agaaggagca ttttctaact 32280

cctcaatcat catattacat tcctgcacca ttcccagata attttcagct ttccagcctt 32340

gaattattcg tgtcagttct tgtggtaaat ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga 32400

gggcgccctc caccaccatt cttaaacaca ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg 32460

tgtcacctgt agcgaattga gaatggcaac atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc 32520

ttctttaagt tctagttgta aaaactctct catattatca ccaaactgct tagccagaag 32580

ccccccggga acaagagcag gggacgctac agtgcagtac aagcgcagac ctccccaatt 32640

ggctccagca aaaacaagat tggaataagc atattgggaa ccgccagtaa tatcatcgaa 32700

gttgctggaa atataatcag gcagagtttc ttgtaaaaat tgaataaaag aaaaatttgc 32760

caaaaaaaca ttcaaaacct ctgggatgca aatgcaatag gttaccgcgc tgcgctccaa 32820

cattgttagt tttgaattag tctgcaaaaa taaaaaaaaa aacaagcgtc atatcatagt 32880

agcctgacga acagatggat aaatcagtct ttccatcaca agacaagcca cagggtctcc 32940

agctcgaccc tcgtaaaacc tgtcatcatg attaaacaac agcaccgaaa gttcctcgcg 33000

gtgaccagca tgaataattc ttgatgaagc atacaatcca gacatgttag catcagttaa 33060

cgagaaaaaa cagccaacat agcctttggg tataattatg cttaatcgta agtatagcaa 33120

agccacccct cgcggataca aagtaaaagg cacaggagaa taaaaaatat aattatttct 33180

ctgctgctgt tcaggcaacg tcgcccccgg tccctctaaa tacacataca aagcctcatc 33240

agccatggct taccagacaa agtacagcgg gcacacaaag cacaagctct aaagtgactc 33300

tccaacctct ccacaatata tatatacaca agccctaaac tgacgtaatg ggagtaaagt 33360

gtaaaaaatc ccgccaaacc caacacacac cccgaaactg cgtcaccagg gaaaagtaca 33420

gtttcacttc cgcaatccca acaggcgtaa cttcctcttt ctcacggtac gtgatatccc 33480

actaacttgc aacgtcattt tcccacggtc gcaccgcccc ttttagccgt taaccccaca 33540

gccaatcacc acacgatcca cacttttaa aatcacctca tttacatatt ggcaccattc 33600

catctataag gtatattata tagataga 33628

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Enlazador
<400> 104

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 105
<211> 13
<212> ARN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia que comprende un codón de inicio
<400> 105
gccgccrcca ugg 13
<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> etiqueta c-myc
<400> 106
Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10
<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> etiqueta c-myc espaciadorcon espaciador de aminoácidos en el extremo N y C terminal
<400> 107
Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
1 5 10
<210> 108
<211> 62
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> espaciador - etiqueta c-myc -espaciador dominio TM de PDGF
<400> 108
Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ala Val Gly
1 5 10 15

Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu Pro Phe Lys
20 25 30

Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val Leu Thr Ile Ile
35 40 45

Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Lys Pro Arg
50 55 60
<210> 109
<211> 32345
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Genoma de EnAd completamente sintético con sitio de clonación incorporado para la inserción del casete transgénico como en el plásmido pEnAd2.4<400> 109

```
tctatctata taatatacct tatagatgga atggtgccaa tatgtaaatg aggtgatttt      60
aaaaagtgtg gatcgtgtgg tgattggctg tggggttaac ggctaaaagg ggcggtgcga     120
ccgtgggaaa atgacgtttt gtgggggtgg agttttttg caagttgtcg cgggaaatgt     180
gacgcataaa aaggcttttt tctcacggaa ctacttagtt ttcccacggt atttaacagg     240
aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgttg attttcgcgc gaaaactgaa     300
tgaggaagtg tttttctgaa taatgtggta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg     360
ccaggtagac tttgacccat tacgtggagg tttcgattac cgtgtttttt acctgaattt     420
ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtaggtgt cagctgatcg ctagggtatt     480
tatacctcag ggtttgtgtc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc     540
tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat     600
aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttgtg gtgcacgccc tgatgggaga     660
cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaac tgtatgattt     720
agaggtagag ggatcggagg attctaatga ggaagctgta aatggctttt ttaccgattc     780
tatgctttta gctgctaatg aagggttaga attagatccg cctttggaca cttttgatac     840
tccaggggta attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt     900
ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga     960
aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgagggagtg aaggctgcca atgttggttt    1020
tcagttggat tgcccggagc ttcctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa    1080
aaatactgga gtaaaggaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt    1140
tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat    1200
attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc    1260
atctcctgat tctactacct cacctcctga gattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg    1320
caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaaa aacttgagga    1380
cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata    1440
```

agtgttccat atccgtgttt acttaaggtg acgtcaatat ttgtgtgaca gtgcaatgta 1500

ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata 1560

taagtagaag cagacctgtg tggttagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt 1620

gggccatttt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagaacgct tcggacggag 1680

tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa 1740

aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgcccagga ctttttgaag 1800

ctcttaattt gggccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt 1860

caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga 1920

tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttggattt catagccaca gcattgtgga 1980

gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg 2040

gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc 2100

aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt 2160

gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt 2220

taagagggag agggcatcta gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat 2280

gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttggtg gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga 2340

agtttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc 2400

tgaggatgat tgggaggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa 2460

acagtataag attactagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg 2520

ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa ggcagttatt agatgctgca tgatggatat 2580

gtggcctggg gtagtcggta tggaagcagt aacttttgta aatgttaagt ttaggggaga 2640

tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt 2700

ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac ggggatgtag 2760

tttctatgcg tgttggattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa 2820

atgcatattt caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggtccgcca 2880

ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttgattaag ggaaatgcca gcgtaaagca 2940

taacatgatt tgcggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg 3000

gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt 3060

ttttgatcac aatgtgatga cgaagtgtac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt 3120

tatgccttac cagtgtaaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc 3180

cagaatgagc ctaacaggaa tttttgacat gaacatgcaa atctggaaga tcctgaggta 3240

tgatgatacg agatcgaggg tacgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca 3300

gccggtgtgt gtagatgtga ctgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac 3360

tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt 3420

tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttttctg tcttgcagct 3480

gtcatgagtg gaaacgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt 3540

ctcccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagaccc 3600

gtccaacccg ccaattcttc aacgctgacc tatgctactt taagttcttc acctttggac 3660

gcagctgcag ctgccgccgc cgcttctgtt gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac 3720

tatggaagca tcatggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctaccct gactcaggac 3780

aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct 3840

cagcaggtgg tcgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa 3900

taaaaaaatc ccagaatcaa tgaataaata aacaagcttg ttgttgattt aaaatcaagt 3960

gtttttattt catttttcgc gcacggtatg ccctagacca ccgatctcta tcattgagaa 4020

ctcggtggat tttttccagg atcctataga ggtgggattg aatgtttaga tacatgggca 4080

ttaggccgtc tttggggtgg agatagctcc attgaaggga ttcatgctcc ggggtagtgt 4140

tgtaaatcac ccagtcataa caaggtcgca gtgcatggtg ttgcacaata tcttttagaa 4200

gtaggctgat tgccacagat aagcccttgg tgtaggtgtt tacaaaccgg ttgagctggg 4260

atgggtgcat tcggggtgaa attatgtgca ttttggattg gatttttaag ttggcaatat 4320

tgccgccaag atcccgtctt gggttcatgt tatgaaggac caccaagacg gtgtatccgg 4380

tacatttagg aaatttatcg tgcagcttgg atggaaaagc gtggaaaaat ttggagacac 4440

ccttgtgtcc tccaagattt tccatgcact catccatgat aatagcaatg gggccgtggg 4500

cagcggcgcg ggcaaacacg ttccgtgggt ctgacacatc atagttatgt tcctgagtta 4560

aatcatcata agccatttta atgaatttgg ggcggagagt accagattgg ggtatgaatg 4620

ttccttcggg ccccggagca tagttcccct cacagatttg catttcccaa gctttcagtt 4680

ccgagggtgg aatcatgtcc acctgggggg ctatgaaaaa caccgtttct ggggcggggg 4740

tgattaattg tgatgatagc aaatttctga gcaattgaga tttgccacat ccggtggggc 4800

cataaatgat tccgattacg ggttgcaggt ggtagtttag ggaacggcaa ctgccgtctt 4860

ctcgaagcaa gggggccacc tcgttcatca tttcccttac atgcatattt tcccgcacca 4920

aatccattag gaggcgctct cctcctagtg atagaagttc ttgtagtgag gaaaagtttt 4980

tcagcggttt cagaccgtca gccatgggca ttttggagag agtttgctgc aaaagttcta 5040

gtctgttcca cagttcagtg atgtgttcta tggcatctcg atccagcaga cctcctcgtt 5100

tcgcgggttt ggacggctcc tggaataggg tatgagacga tgggcgtcca gcgctgccag 5160

ggttcggtcc ttccagggtc tcagtgttcg agtcagggtt gtttccgtca cagtgaaggg 5220

gtgtgcgcct gcttgggcgc ttgccagggt gcgcttcaga ctcatcctgc tggtcgaaaa 5280

cttctgtcgc ttggcgccct gtatgtcggc caagtagcag tttaccatga gttcgtagtt 5340

gagcgcctcg gctgcgtggc ctttggcgcg gagcttacct ttggaagttt tcttgcatac 5400

cgggcagtat aggcatttca gcgcatacaa cttgggcgca aggaaaacgg attctgggga 5460

gtatgcatct gcgccgcagg aggcgcaaac agtttcacat tccaccagcc aggttaaatc 5520

cggttcattg gggtcaaaaa caagttttcc gccatatttt ttgatgcgtt tcttaccttt 5580

ggtctccatg agttcgtgtc ctcgttgagt gacaaacagg ctgtccgtgt ccccgtagac 5640

tgattttaca ggcctcttct ccagtggagt gcctcggtct tcttcgtaca ggaactctga 5700

ccactctgat acaaaggcgc gcgtccaggc cagcacaaag gaggctatgt gggaggggta 5760

gcgatcgttg tcaaccaggg ggtccacctt ttccaaagta tgcaaacaca tgtcaccctc 5820

ttcaacatcc aggaatgtga ttggcttgta ggtgtatttc acgtgacctg gggtccccgc 5880

tgggggggta taaaaggggg cggttctttg ctcttcctca ctgtcttccg gatcgctgtc 5940

caggaacgtc agctgttggg gtaggtattc cctctcgaag gcgggcatga cctctgcact 6000

caggttgtca gtttctaaga acgaggagga tttgatattg acagtgccgg ttgagatgcc 6060

tttcatgagg ttttcgtcca tctggtcaga aaacacaatt tttttattgt caagtttggt 6120

ggcaaatgat ccatacaggg cgttggataa aagtttggca atggatcgca tggtttggtt 6180

cttttccttg tccgcgcgct ctttggcggc gatgttgagt tggacatact cgcgtgccag 6240

gcacttccat tcggggaaga tagttgttaa ttcatctggc acgattctca cttgccaccc 6300

tcgattatgc aaggtaatta aatccacact ggtggccacc tcgcctcgaa ggggttcatt 6360

ggtccaacag agcctacctc ctttcctaga acagaaaggg ggaagtgggt ctagcataag 6420

ttcatcggga gggtctgcat ccatggtaaa gattcccgga agtaaatcct tatcaaaata 6480

gctgatggga gtggggtcat ctaaggccat ttgccattct cgagctgcca gtgcgcgctc 6540

atatgggtta aggggactgc cccatggcat gggatgggtg agtgcagagg catacatgcc 6600

acagatgtca tagacgtaga tgggatcctc aaagatgcct atgtaggttg gatagcatcg 6660

ccccccctctg atacttgctc gcacatagtc atatagttca tgtgatggcg ctagcagccc 6720

cggacccaag ttggtgcgat tgggtttttc tgttctgtag acgatctggc gaaagatggc 6780

gtgagaattg gaagagatgg tgggtctttg aaaaatgttg aaatgggcat gaggtagacc 6840

tacagagtct ctgacaaagt gggcataaga ttcttgaagc ttggttacca gttcggcggt 6900

gacaagtacg tctagggcgc agtagtcaag tgtttcttga atgatgtcat aacctggttg 6960

gtttttcttt tcccacagtt cgcggttgag aaggtattct tcgcgatcct tccagtactc 7020

ttctagcgga aacccgtctt tgtctgcacg gtaagatcct agcatgtaga actgattaac 7080

tgccttgtaa gggcagcagc ccttctctac gggtagagag tatgcttgag cagcttttcg 7140

```
tagcgaagcg tgagtaaggg caaaggtgtc tctgaccatg actttgagga attggtattt     7200
gaagtcgatg tcgtcacagg ctccctgttc ccagagttgg aagtctaccc gtttcttgta     7260
ggcggggttg ggcaaagcga aagtaacatc attgaagaga atcttgccgg ccctgggcat     7320
gaaattgcga gtgatgcgaa aaggctgtgg tacttccgct cggttattga taacctgggc     7380
agctaggacg atctcgtcga aaccgttgat gttgtgtcct acgatgtata attctatgaa     7440
acgcggcgtg cctctgacgt gaggtagctt actgagctca tcaaaggtta ggtctgtggg     7500
gtcagataag gcgtagtgtt cgagagccca ttcgtgcagg tgaggattcg ctttaaggaa     7560
ggaggaccag aggtccactg ccagtgctgt ttgtaactgg tcccggtact gacgaaaatg     7620
ccgtccgact gccatttttt ctggggtgac gcaatagaag gtttgggggt cctgccgcca     7680
gcgatcccac ttgagtttta tggcgaggtc ataggcgatg ttgacgagcc gctggtctcc     7740
agagagtttc atgaccagca tgaaggggat tagctgcttg ccaaaggacc ccatccaggt     7800
gtaggtttcc acatcgtagg tgagaaagag cctttctgtg cgaggatgag agccaatcgg     7860
gaagaactgg atctcctgcc accagttgga ggaatggctg ttgatgtgat ggaagtagaa     7920
ctccctgcga cgcgccgagc attcatgctt gtgcttgtac agacggccgc agtagtcgca     7980
gcgttgcacg ggttgtatct cgtgaatgag ttgtacctgg cttcccttga cgagaaattt     8040
cagtgggaag ccgaggcctg gcgattgtat ctcgtgcttt actatgttgt ctgcatcggc     8100
ctgttcatct tctgtctcga tggtggtcat gctgacgagc cctcgcggga ggcaagtcca     8160
gacctcggcg cggcaggggc ggagctcgag gacgagagcg cgcaggctgg agctgtccag     8220
ggtcctgaga cgctgcggac tcaggttagt aggcagtgtc aggagattaa cttgcatgat     8280
cttttggagg gcgtgcggga ggttcagata gtacttgatc tcaacgggtc cgttggtgga     8340
gatgtcgatg gcttgcaggg ttccgtgtcc cttgggcgct accaccgtgc ccttgttttt     8400
catttggac ggcggtggct ctgttgcttc ttgcatgttt agaagcggtg tcgagggcgc     8460
gcaccgggcg gcaggggcgg ctcgggaccc ggcggcatgg ctggcagtgg tacgtcggcg     8520
ccgcgcgcgg gtaggttctg gtactgcgcc ctgagaagac tcgcatgcgc gacgacgcgg     8580
cggttgacat cctggatctg acgcctctgg gtgaaagcta ccggccccgt gagcttgaac     8640
ctgaaagaga gttcaacaga atcaatctcg gtatcgttga cggcggcttg cctaaggatt     8700
tcttgcacgt caccagagtt gtcctggtag gcgatctccg ccatgaactg ctcgatctct     8760
tcctcttgaa gatctccgcg gcccgctctc tcgacggtgg ccgcgaggtc gttggagatg     8820
cgcccaatga gttgagagaa tgcattcatg cccgcctcgt tccagacgcg gctgtagacc     8880
acggccccca cgggatctct cgcgcgcatg accacctggg cgaggttgag ctccacgtgg     8940
cgggtgaaga ccgcatagtt gcataggcgc tggaaaaggt agttgagtgt ggtggcgatg     9000
```

tgctcggtga cgaagaaata catgatccat cgtctcagcg gcatctcgct gacatcgccc 9060

agagcttcca agcgctccat ggcctcgtag aagtccacgg caaaattaaa aaactgggag 9120

tttcgcgcgg acacggtcaa ctcctcttcc agaagacgga taagttcggc gatggtggtg 9180

cgcacctcgc gctcgaaagc ccctgggatt tcttcctcaa tctcttcttc ttccactaac 9240

atctcttcct cttcaggtgg ggctgcagga ggaggggaa cgcggcgacg ccggcggcgc 9300

acgggcagac ggtcgatgaa tctttcaatg acctctccgc ggcggcggcg catggtttca 9360

gtgacggcgc ggccgttctc gcgcggtcgc agagtaaaaa caccgccgcg catctcctta 9420

aagtggtgac tgggaggttc tccgtttggg agggagaggg cgctgattat acattttatt 9480

aattggcccg tagggactgc acgcagagat ctgatcgtgt caagatccac gggatctgaa 9540

aacctttcga cgaaagcgtc taaccagtca cagtcacaag gtaggctgag tacggcttct 9600

tgtgggcggg ggtggttatg tgttcggtct gggtcttctg tttcttcttc atctcgggaa 9660

ggtgagacga tgctgctggt gatgaaatta aagtaggcag ttctaagacg gcggatggtg 9720

gcgaggagca ccaggtcttt gggtccggct tgctggatac gcaggcgatt ggccattccc 9780

caagcattat cctgacatct agcaagatct ttgtagtagt cttgcatgag ccgttctacg 9840

ggcacttctt cctcacccgt tctgccatgc atacgtgtga gtccaaatcc gcgcattggt 9900

tgtaccagtg ccaagtcagc tacgactctt tcggcgagga tggcttgctg tacttgggta 9960

agggtggctt gaaagtcatc aaaatccaca aagcggtggt aagctcctgt attaatggtg 10020

taagcacagt tggccatgac tgaccagtta actgtctggt gaccagggcg cacgagctcg 10080

gtgtatttaa ggcgcgaata ggcgcgggtg tcaaagatgt aatcgttgca ggtgcgcacc 10140

agatactggt accctataag aaaatgcggc ggtggttggc ggtagagagg ccatcgttct 10200

gtagctggag cgccaggggc gaggtcttcc aacataaggc ggtgatagcc gtagatgtac 10260

ctggacatcc aggtgattcc tgcggcggta gtagaagccc gaggaaactc gcgtacgcgg 10320

ttccaaatgt tgcgtagcgg catgaagtag ttcattgtag gcacggtttg accagtgagg 10380

cgcgcgcagt cattgatgct ctatagacac ggagaaaatg aaagcgttca gcgactcgac 10440

tccgtagcct ggaggaacgt gaacgggttg ggtcgcggtg taccccggtt cgagacttgt 10500

actcgagccg gccggagccg cggctaacgt ggtattggca ctcccgtctc gacccagcct 10560

acaaaaatcc aggatacgga atcgagtcgt tttgctggtt tccgaatggc agggaagtga 10620

gtcctatttt ttttttttgc cgctcagatg catcccgtgc tgcgacagat gcgcccccaa 10680

caacagcccc cctcgcagca gcagcagcag caatcacaaa aggctgtccc tgcaactact 10740

gcaactgccg ccgtgagcgg tgcgggacag cccgcctatg atctggactt ggaagagggc 10800

gaaggactgg cacgtctagg tgcgccttca cccgagcggc atccgcgagt tcaactgaaa 10860

aaagattctc gcgaggcgta tgtgccccaa cagaacctat ttagagacag aagcggcgag 10920

gagccggagg agatgcgagc ttcccgcttt aacgcgggtc gtgagctgcg tcacggtttg 10980

gaccgaagac gagtgttgcg ggacgaggat ttcgaagttg atgaaatgac agggatcagt 11040

cctgccaggg cacacgtggc tgcagccaac cttgtatcgg cttacgagca gacagtaaag 11100

gaagagcgta acttccaaaa gtcttttaat aatcatgtgc gaaccctgat tgcccgcgaa 11160

gaagttaccc ttggtttgat gcatttgtgg gatttgatgg aagctatcat tcagaaccct 11220

actagcaaac ctctgaccgc ccagctgttt ctggtggtgc aacacagcag agacaatgag 11280

gctttcagag aggcgctgct gaacatcacc gaacccgagg ggagatggtt gtatgatctt 11340

atcaacattc tacagagtat catagtgcag gagcggagcc tgggcctggc cgagaaggtg 11400

gctgccatca attactcggt tttgagcttg ggaaaatatt acgctcgcaa aatctacaag 11460

actccatacg ttcccataga caaggaggtg aagatagatg ggttctacat gcgcatgacg 11520

ctcaaggtct tgaccctgag cgatgatctt ggggtgtatc gcaatgacag aatgcatcgc 11580

gcggttagcg ccagcaggag gcgcgagtta agcgacaggg aactgatgca cagtttgcaa 11640

agagctctga ctggagctgg aaccgagggt gagaattact tcgacatggg agctgacttg 11700

cagtggcagc ctagtcgcag ggctctgagc gccgcgacgg caggatgtga gcttccttac 11760

atagaagagg cggatgaagg cgaggaggaa gagggcgagt acttggaaga ctgatggcac 11820

aacccgtgtt ttttgctaga tggaacagca agcaccggat cccgcaatgc gggcggcgct 11880

gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc ggacgattgg acccaggcca tgcaacgtat 11940

catggcgttg acgactcgca accccgaagc ctttagacag caaccccagg ccaaccgtct 12000

atcggccatc atggaagctg tagtgccttc ccgctctaat cccactcatg agaaggtcct 12060

ggccatcgtg aacgcgttgg tggagaacaa agctattcgt ccagatgagg ccggactggt 12120

atacaacgct ctcttagaac gcgtggctcg ctacaacagt agcaatgtgc aaaccaattt 12180

ggaccgtatg ataacagatg tacgcgaagc cgtgtctcag cgcgaaaggt tccagcgtga 12240

tgccaacctg ggttcgctgg tggcgttaaa tgctttcttg agtactcagc ctgctaatgt 12300

gccgcgtggt caacaggatt atactaactt tttaagtgct ttgagactga tggtatcaga 12360

agtacctcag agcgaagtgt atcagtccgg tcctgattac ttctttcaga ctagcagaca 12420

gggcttgcag acggtaaatc tgagccaagc ttttaaaaac cttaaaggtt tgtggggagt 12480

gcatgccccg gtaggagaaa gagcaaccgt gtctagcttg ttaactccga actcccgcct 12540

attattactg ttggtagctc ctttcaccga cagcggtagc atcgaccgta attcctattt 12600

gggttaccta ctaaacctgt atcgcgaagc catagggcaa agtcaggtgg acgagcagac 12660

ctatcaagaa attacccaag tcagtcgcgc tttgggacag gaagacactg gcagtttgga 12720

agccactctg aacttcttgc ttaccaatcg gtctcaaaag atccctcctc aatatgctct 12780

tactgcggag gaggagagga tccttagata tgtgcagcag agcgtgggat tgtttctgat 12840
gcaagagggg gcaactccga ctgcagcact ggacatgaca gcgcgaaata tggagcccag 12900
catgtatgcc agtaaccgac ctttcattaa caaactgctg gactacttgc acagagctgc 12960
cgctatgaac tctgattatt tcaccaatgc catcttaaac ccgcactggc tgcccccacc 13020
tggtttctac acgggcgaat atgacatgcc cgaccctaat gacggatttc tgtgggacga 13080
cgtggacagc gatgtttttt cacctctttc tgatcatcgc acgtggaaaa aggaaggcgg 13140
cgatagaatg cattcttctg catcgctgtc cggggtcatg ggtgctaccg cggctgagcc 13200
cgagtctgca agtccttttc ctagtctacc cttttctcta cacagtgtac gtagcagcga 13260
agtgggtaga ataagtcgcc cgagtttaat gggcgaagag gagtatctaa acgattcctt 13320
gctcagaccg gcaagagaaa aaaatttccc aaacaatgga atagaaagtt tggtggataa 13380
aatgagtaga tggaagactt atgctcagga tcacagagac gagcctggga tcatggggat 13440
tacaagtaga gcgagccgta gacgccagcg ccatgacaga cagaggggtc ttgtgtggga 13500
cgatgaggat tcggccgatg atagcagcgt gctggacttg ggtgggagag gaaggggcaa 13560
cccgtttgct catttgcgcc ctcgcttggg tggtatgttg taaaaaaaaa taaaaaaaaa 13620
actcaccaag gccatggcga cgagcgtacg ttcgttcttc tttattatct gtgtctagta 13680
taatgaggcg agtcgtgcta ggcggagcgg tggtgtatcc ggagggtcct cctccttcgt 13740
acgagagcgt gatgcagcag cagcaggcga cggcggtgat gcaatcccca ctggaggctc 13800
cctttgtgcc tccgcgatac ctggcaccta cggagggcag aaacagcatt cgttattcgg 13860
aactggcacc tcagtacgat accaccaggt tgtatctggt ggacaacaag tcggcggaca 13920
ttgcttctct gaactatcag aatgaccaca gcaacttctt gaccacggtg gtgcaaaaca 13980
atgactttac ccctacggaa gccagcaccc agaccattaa ctttgatgaa cgatcgcggt 14040
ggggcggtca gctaaagacc atcatgcata ctaacatgcc aaacgtgaac gagtatatgt 14100
ttagtaacaa gttcaaagcg cgtgtgatgg tgtccagaaa acctcccgac ggtgctgcag 14160
ttggggatac ttatgatcac aagcaggata ttttgaaata tgagtggttc gagtttactt 14220
tgccagaagg caacttttca gttactatga ctattgattt gatgaacaat gccatcatag 14280
ataattactt gaaagtgggt agacagaatg gagtgcttga aagtgacatt ggtgttaagt 14340
tcgacaccag gaacttcaag ctgggatggg atcccgaaac caagttgatc atgcctggag 14400
tgtatacgta tgaagccttc catcctgaca ttgtcttact gcctggctgc ggagtggatt 14460
ttaccgagag tcgtttgagc aaccttcttg gtatcagaaa aaaacagcca tttcaagagg 14520
gttttaagat tttgtatgaa gatttagaag gtggtaatat tccggccctc ttggatgtag 14580
atgcctatga gaacagtaag aaagaacaaa aagccaaaat agaagctgct acagctgctg 14640
cagaagctaa ggcaaacata gttgccagcg actctacaag ggttgctaac gctggagagg 14700

tcagaggaga caattttgcg ccaacacctg ttccgactgc agaatcatta ttggccgatg 14760

tgtctgaagg aacggacgtg aaactcacta ttcaacctgt agaaaaagat agtaagaata 14820

gaagctataa tgtgttggaa gacaaaatca acacagccta tcgcagttgg tatctttcgt 14880

acaattatgg cgatcccgaa aaaggagtgc gttcctggac attgctcacc acctcagatg 14940

tcacctgcgg agcagagcag gtctactggt cgcttccaga catgatgaag gatcctgtca 15000

ctttccgctc cactagacaa gtcagtaact accctgtggt gggtgcagag cttatgcccg 15060

tcttctcaaa gagcttctac aacgaacaag ctgtgtactc ccagcagctc cgccagtcca 15120

cctcgcttac gcacgtcttc aaccgctttc ctgagaacca gattttaatc cgtccgccgg 15180

cgcccaccat taccaccgtc agtgaaaacg ttcctgctct cacagatcac gggaccctgc 15240

cgttgcgcag cagtatccgg ggagtccaac gtgtgaccgt tactgacgcc agacgccgca 15300

cctgtcccta cgtgtacaag gcactgggca tagtcgcacc gcgcgtcctt tcaagccgca 15360

ctttctaaaa aaaaaaaaaa tgtccattct tatctcgccc agtaataaca ccggttgggg 15420

tctgcgcgct ccaagcaaga tgtacggagg cgcacgcaaa cgttctaccc aacatcctgt 15480

ccgtgttcgc ggacattttc gcgctccatg gggcgccctc aagggccgca ctcgcgttcg 15540

aaccaccgtc gatgatgtaa tcgatcaggt ggttgccgac gcccgtaatt atactcctac 15600

tgcgcctaca tctactgtgg atgcagttat tgacagtgta gtggctgacg ctcgcaacta 15660

tgctcgacgt aagagccggc gaaggcgcat tgccagacgc caccgagcta ccactgccat 15720

gcgagccgca agagctctgc tacgaagagc tagacgcgtg gggcgaagag ccatgcttag 15780

ggcggccaga cgtgcagctt cgggcgccag cgccggcagg tcccgcaggc aagcagccgc 15840

tgtcgcagcg gcgactattg ccgacatggc ccaatcgcga agaggcaatg tatactgggt 15900

gcgtgacgct gccaccggtc aacgtgtacc cgtgcgcacc cgtccccctc gcacttagaa 15960

gatactgagc agtctccgat gttgtgtccc agcggcgagg atgtccaagc gcaaatacaa 16020

ggaagaaatg ctgcaggtta tcgcacctga agtctacggc caaccgttga aggatgaaaa 16080

aaaaccccgc aaaatcaagc gggttaaaaa ggacaaaaaa gaagaggaag atggcgatga 16140

tgggctggcg gagtttgtgc gcgagtttgc cccacggcga cgcgtgcaat ggcgtgggcg 16200

caaagttcga catgtgttga gacctggaac ttcggtggtc tttacacccg gcgagcgttc 16260

aagcgctact tttaagcgtt cctatgatga ggtgtacggg gatgatgata ttcttgagca 16320

ggcggctgac cgattaggcg agtttgctta tggcaagcgt agtagaataa cttccaagga 16380

tgagacagtg tcgataccct tggatcatgg aaatcccacc cctagtctta aaccggtcac 16440

tttgcagcaa gtgttacccg taactccgcg aacaggtgtt aaacgcgaag gtgaagattt 16500

gtatcccact atgcaactga tggtacccaa acgccagaag ttggaggacg ttttggagaa 16560

```
agtaaaagtg gatccagata ttcaacctga ggttaaagtg agacccatta agcaggtagc    16620
gcctggtctg ggggtacaaa ctgtagacat taagattccc actgaaagta tggaagtgca    16680
aactgaaccc gcaaagccta ctgccacctc cactgaagtg caaacggatc catggatgcc    16740
catgcctatt acaactgacg ccgccggtcc cactcgaaga tcccgacgaa agtacggtcc    16800
agcaagtctg ttgatgccca attatgttgt acacccatct attattccta ctcctggtta    16860
ccgaggcact cgctactatc gcagccgaaa cagtacctcc cgccgtcgcc gcaagacacc    16920
tgcaaatcgc agtcgtcgcc gtagacgcac aagcaaaccg actcccggcg ccctggtgcg    16980
gcaagtgtac cgcaatggta gtgcggaacc tttgacactg ccgcgtgcgc gttaccatcc    17040
gagtatcatc acttaatcaa tgttgccgct gcctccttgc agatatggcc ctcacttgtc    17100
gccttcgcgt tcccatcact ggttaccgag gaagaaactc gcgccgtaga agagggatgt    17160
tgggacgcgg aatgcgacgc tacaggcgac ggcgtgctat ccgcaagcaa ttgcggggtg    17220
gtttttacc agccttaatt ccaattatcg ctgctgcaat tggcgcgata ccaggcatag    17280
cttccgtggc ggttcaggcc tcgcaacgac attgacattg gaaaaaaacg tataaataaa    17340
aaaaaaaaaa tacaatggac tctgacactc ctggtcctgt gactatgttt tcttagagat    17400
ggaagacatc aatttttcat ccttggctcc gcgacacggc acgaagccgt acatgggcac    17460
ctggagcgac atcggcacga gccaactgaa cgggggcgcc ttcaattgga gcagtatctg    17520
gagcgggctt aaaaattttg gctcaaccat aaaaacatac gggaacaaag cttggaacag    17580
cagtacagga caggcgctta gaaataaact taaagaccag aacttccaac aaaaagtagt    17640
cgatgggata gcttccggca tcaatggagt ggtagatttg gctaaccagg ctgtgcagaa    17700
aaagataaac agtcgtttgg acccgccgcc agcaacccca ggtgaaatgc aagtggagga    17760
agaaattcct ccgccagaaa aacgaggcga caagcgtccg cgtcccgatt tggaagagac    17820
gctggtgacg cgcgtagatg aaccgccttc ttatgaggaa gcaacgaagc ttggaatgcc    17880
caccactaga ccgatagccc caatggccac cggggtgatg aaaccttctc agttgcatcg    17940
acccgtcacc ttggatttgc cccctccccc tgctgctact gctgtacccg cttctaagcc    18000
tgtcgctgcc ccgaaaccag tcgccgtagc caggtcacgt cccgggggcg ctcctcgtcc    18060
aaatgcgcac tggcaaaata ctctgaacag catcgtgggt ctaggcgtgc aaagtgtaaa    18120
acgccgtcgc tgcttttaat taaatatgga gtagcgctta acttgcctat ctgtgtatat    18180
gtgtcattac acgccgtcac agcagcagag gaaaaaagga agaggtcgtg cgtcgacgct    18240
gagttacttt caagatggcc accccatcga tgctgcccca atgggcatac atgcacatcg    18300
ccggacagga tgcttcggag tacctgagtc cgggtctggt gcagttcgcc cgcgccacag    18360
acacctactt caatctggga aataagttta gaaatcccac cgtagcgccg acccacgatg    18420
tgaccaccga ccgtagccag cggctcatgt tgcgcttcgt gcccgttgac cgggaggaca    18480
```

atacatactc ttacaaagtg cggtacaccc tggccgtggg cgacaacaga gtgctggata 18540

tggccagcac gttctttgac attaggggtg tgttggacag aggtcccagt ttcaaaccct 18600

attctggtac ggcttacaac tccctggctc ctaaaggcgc tccaaataca tctcagtgga 18660

ttgcagaagg tgtaaaaaat acaactggtg aggaacacgt aacagaagag gaaaccaata 18720

ctactactta cacttttggc aatgctcctg taaaagctga agctgaaatt acaaaagaag 18780

gactcccagt aggtttggaa gtttcagatg aagaaagtaa accgatttat gctgataaaa 18840

catatcagcc agaacctcag ctgggagatg aaacttggac tgaccttgat ggaaaaaccg 18900

aaaagtatgg aggcagggct ctcaaacccg atactaagat gaaaccatgc tacgggtcct 18960

ttgccaaacc tactaatgtg aaaggcggtc aggcaaaaca aaaaacaacg gagcagccaa 19020

atcagaaagt cgaatatgat atcgacatgg agtttttga tgcggcatcg cagaaaacaa 19080

acttaagtcc taaaattgtc atgtatgcag aaaatgtaaa tttggaaact ccagacactc 19140

atgtagtgta caaacctgga acagaagaca caagttccga agctaatttg ggacaacaat 19200

ctatgcccaa cagacccaac tacattggct tcagagataa ctttattgga cttatgtact 19260

ataacagtac tggtaacatg ggggtgctgg ctggtcaagc gtctcagtta aatgcagtgg 19320

ttgacttgca ggacagaaac acagaacttt cttaccaact cttgcttgac tctctgggcg 19380

acagaaccag atactttagc atgtggaatc aggctgtgga cagttatgat cctgatgtac 19440

gtgttattga aaatcatggt gtggaagatg aacttcccaa ctactgtttt ccactggacg 19500

gcataggtgt tccaacaacc agttacaaat caatagttcc aaatggagac aatgcgccta 19560

attggaagga acctgaagta aatggaacaa gtgagatcgg acagggtaat ttgtttgcca 19620

tggaaattaa ccttcaagcc aatctatggc gaagtttcct ttattccaat gtggctctat 19680

atctcccaga ctcgtacaaa tacaccccgt ccaatgtcac tcttccagaa aacaaaaaca 19740

cctacgacta catgaacggg cgggtggtgc cgccatctct agtagacacc tatgtgaaca 19800

ttggtgccag gtggtctctg gatgccatgg acaatgtcaa cccattcaac caccaccgta 19860

acgctggctt gcgttaccga tccatgcttc tgggtaacgg acgttatgtg cctttccaca 19920

tacaagtgcc tcaaaaattc ttcgctgtta aaaacctgct gcttctccca ggctcctaca 19980

cttatgagtg gaactttagg aaggatgtga acatggttct acagagttcc ctcggtaacg 20040

acctgcgggt agatggcgcc agcatcagtt tcacgagcat caacctctat gctacttttt 20100

tccccatggc tcacaacacc gcttccaccc ttgaagccat gctgcggaat gacaccaatg 20160

atcagtcatt caacgactac ctatctgcag ctaacatgct ctaccccatt cctgccaatg 20220

caaccaatat tcccatttcc attccttctc gcaactgggc ggctttcaga ggctggtcat 20280

ttaccagact gaaaaccaaa gaaactccct ctttggggtc tggatttgac ccctactttg 20340

tctattctgg ttctattccc tacctggatg gtaccttcta cctgaaccac acttttaaga 20400
aggtttccat catgtttgac tcttcagtga gctggcctgg aaatgacagg ttactatctc 20460
ctaacgaatt tgaaataaag cgcactgtgg atggcgaagg ctacaacgta gcccaatgca 20520
acatgaccaa agactggttc ttggtacaga tgctcgccaa ctacaacatc ggctatcagg 20580
gcttctacat tccagaagga tacaaagatc gcatgtattc atttttcaga aacttccagc 20640
ccatgagcag gcaggtggtt gatgaggtca attacaaaga cttcaaggcc gtcgccatac 20700
cctaccaaca caacaactct ggctttgtgg gttacatggc tccgaccatg cgccaaggtc 20760
aaccctatcc cgctaactat ccctatccac tcattggaac aactgccgta aatagtgtta 20820
cgcagaaaaa gttcttgtgt gacagaacca tgtggcgcat accgttctcg agcaacttca 20880
tgtctatggg ggcccttaca gacttgggac agaatatgct ctatgccaac tcagctcatg 20940
ctctggacat gacctttgag gtggatccca tggatgagcc caccctgctt tatcttctct 21000
tcgaagtttt cgacgtggtc agagtgcatc agccacaccg cggcatcatc gaggcagtct 21060
acctgcgtac accgttctcg gccggtaacg ctaccacgta agaagcttct tgcttcttgc 21120
aaatagcagc tgcaaccatg gcctgcggat cccaaaacgg ctccagcgag caagagctca 21180
gagccattgt ccaagacctg ggttgcggac cctatttttt gggaacctac gataagcgct 21240
tcccggggtt catggccccc gataagctcg cctgtgccat tgtaaatacg gccggacgtg 21300
agacgggggg agagcactgg ttggctttcg gttggaaccc acgttctaac acctgctacc 21360
tttttgatcc ttttggattc tcggatgatc gtctcaaaca gatttaccag tttgaatatg 21420
agggtctcct gcgccgcagc gctcttgcta ccaaggaccg ctgtattacg ctggaaaaat 21480
ctacccagac cgtgcagggt ccccgttctg ccgcctgcgg acttttctgc tgcatgttcc 21540
ttcacgcctt tgtgcactgg cctgaccgtc ccatggacgg aaaccccacc atgaaattgc 21600
taactggagt gccaaacaac atgcttcatt ctcctaaagt ccagcccacc ctgtgtgaca 21660
atcaaaaagc actctaccat tttcttaata cccattcgcc ttattttcgc tcccatcgta 21720
cacacatcga aagggccact gcgttcgacc gtatggatgt tcaataatga ctcatgtaaa 21780
caacgtgttc aataaacatc actttatttt tttacatgta tcaaggctct gcattactta 21840
tttatttaca agtcgaatgg gttctgacga gaatcagaat gacccgcagg cagtgatacg 21900
ttgcggaact gatacttggg ttgccacttg aattcgggaa tcaccaactt gggaaccggt 21960
atatcgggca ggatgtcact ccacagcttt ctggtcagct gcaaagctcc aagcaggtca 22020
ggagccgaaa tcttgaaatc acaattagga ccagtgcttt gagcgcgaga gttgcggtac 22080
accggattgc agcactgaaa caccatcagc gacggatgtc tcacgcttgc cagcacggtg 22140
ggatctgcaa tcatgcccac atccagatct tcagcattgg caatgctgaa cggggtcatc 22200
ttgcaggtct gcctacccat ggcgggcacc caattaggct tgtggttgca atcgcagtgc 22260

aggggatca gtatcatctt ggcctgatcc tgtctgattc ctggatacac ggctctcatg 22320
aaagcatcat attgcttgaa agcctgctgg gctttactac cctcggtata aaacatcccg 22380
caggacctgc tcgaaaactg gttagctgca cagccggcat cattcacaca gcagcgggcg 22440
tcattgttag ctatttgcac cacacttctg ccccagcggt tttgggtgat tttggttcgc 22500
tcgggattct cctttaaggc tcgttgtccg ttctcgctgg ccacatccat ctcgataatc 22560
tgctccttct gaatcataat attgccatgc aggcacttca gcttgccctc ataatcattg 22620
cagccatgag gccacaacgc acagcctgta cattcccaat tatggtgggc gatctgagaa 22680
aaagaatgta tcattccctg cagaaatctt cccatcatcg tgctcagtgt cttgtgacta 22740
gtgaaagtta actggatgcc tcggtgctcc tcgtttacgt actggtgaca gatgcgcttg 22800
tattgttcgt gttgctcagg cattagttta aaagaggttc taagttcgtt atccagcctg 22860
tacttctcca tcagcagaca catcacttcc atgcctttct cccaagcaga caccaggggc 22920
aagctaatcg gattcttaac agtgcaggca gcagctcctt tagccagagg gtcatcttta 22980
gcgatcttct caatgcttct tttgccatcc ttctcaacga tgcgcacggg cgggtagctg 23040
aaacccactg ctacaagttg cgcctcttct ctttcttctt cgctgtcttg actgatgtct 23100
tgcatgggga tatgtttggt cttccttggc ttctttttgg ggggtatcgg aggaggagga 23160
ctgtcgctcc gttccggaga cagggaggat tgtgacgttt cgctcaccat taccaactga 23220
ctgtcggtag aagaacctga ccccacacgg cgacaggtgt ttctcttcgg gggcagaggt 23280
ggaggcgatt gcgaagggct gcggtccgac ctggaaggcg gatgactggc agaacccctt 23340
ccgcgttcgg gggtgtgctc cctgtggcgg tcgcttaact gatttccttc gcggctggcc 23400
attgtgttct cctaggcaga gaaacaacag acatggaaac tcagccattg ctgtcaacat 23460
cgccacgagt gccatcacat ctcgtcctca gcgacgagga aaaggagcag agcttaagca 23520
ttccaccgcc cagtcctgcc accacctcta ccctagaaga taaggaggtc gacgcatctc 23580
atgacatgca gaataaaaaa gcgaaagagt ctgagacaga catcgagcaa gacccgggct 23640
atgtgacacc ggtggaacac gaggaagagt tgaaacgctt tctagagaga gaggatgaaa 23700
actgcccaaa acaacgagca gataactatc accaagatgc tggaaatagg gatcagaaca 23760
ccgactacct catagggctt gacggggaag acgcgctcct taaacatcta gcaagacagt 23820
cgctcatagt caaggatgca ttattggaca gaactgaagt gcccatcagt gtggaagagc 23880
tcagccgcgc ctacgagctt aacctctttt cacctcgtac tccccccaaa cgtcagccaa 23940
acggcacctg cgagccaaat cctcgcttaa acttttatcc agcttttgct gtgccagaag 24000
tactggctac ctatcacatc ttttttaaaa atcaaaaaat tccagtctcc tgccgcgcta 24060
atcgcacccg cgccgatgcc ctactcaatc tgggacctgg ttcacgctta cctgatatag 24120

cttccttgga agaggttcca aagatcttcg agggtctggg caataatgag actcgggccg 24180
caaatgctct gcaaaaggga gaaaatggca tggatgagca tcacagcgtt ctggtggaat 24240
tggaaggcga taatgccaga ctcgcagtac tcaagcgaag catcgaggtc acacacttcg 24300
catatcccgc tgtcaacctg ccccctaaag tcatgacggc ggtcatggac cagttactca 24360
ttaagcgcgc aagtcccctt tcagaagaca tgcatgaccc agatgcctgt gatgagggta 24420
aaccagtggt cagtgatgag cagctaaccc gatggctggg caccgactct cccagggatt 24480
tggaagagcg tcgcaagctt atgatggccg tggtgctggt taccgtagaa ctagagtgtc 24540
tccgacgttt ctttaccgat tcagaaacct tgcgcaaact cgaagagaat ctgcactaca 24600
cttttagaca cggctttgtg cggcaggcat gcaagatatc taacgtggaa ctcaccaacc 24660
tggtttccta catgggtatt ctgcatgaga atcgcctagg acaaagcgtg ctgcacagca 24720
ccctgaaggg ggaagcccgc cgtgattaca tccgcgattg tgtctatctg tacctgtgcc 24780
acacgtggca aaccggcatg ggtgtatggc agcaatgttt agaagaacag aacttgaaag 24840
agcttgacaa gctcttacag aaatctctta aggttctgtg gacagggttc gacgagcgca 24900
ccgtcgcttc cgacctggca gacctcatct tcccagagcg tctcagggtt actttgcgaa 24960
acggattgcc tgactttatg agccagagca tgcttaacaa ttttcgctct ttcatcctgg 25020
aacgctccgg tatcctgccc gccacctgct gcgcactgcc ctccgacttt gtgcctctca 25080
cctaccgcga gtgccccccg ccgctatgga gtcactgcta cctgttccgt ctggccaact 25140
atctctccta ccactcggat gtgatcgagg atgtgagcgg agacggcttg ctggagtgtc 25200
actgccgctg caatctgtgc acgccccacc ggtccctagc ttgcaacccc cagttgatga 25260
gcgaaaccca gataataggc acctttgaat tgcaaggccc cagcagccaa ggcgatgggt 25320
cttctcctgg gcaaagttta aaactgaccc cgggactgtg gacctccgcc tacttgcgca 25380
agtttgctcc ggaagattac caccctatg aaatcaagtt ctatgaggac caatcacagc 25440
ctccaaaggc cgaactttcg gcctgcgtca tcacccaggg ggcaattctg gcccaattgc 25500
aagccatcca aaaatcccgc caagaatttc tactgaaaaa gggtaagggg gtctaccttg 25560
acccccagac cggcgaggaa ctcaacacaa ggttccctca ggatgtccca acgacgagaa 25620
aacaagaagt tgaaggtgca gccgccgccc ccagaagata tggaggaaga ttgggacagt 25680
caggcagagg aggcggagga ggacagtctg gaggacagtc tggaggaaga cagtttggag 25740
gaggaaaacg aggaggcaga ggaggtggaa gaagtaaccg ccgacaaaca gttatcctcg 25800
gctgcggaga caagcaacag cgctaccatc tccgctccga gtcgaggaac ccggcggcgt 25860
cccagcagta gatgggacga gaccggacgc ttcccgaacc caaccagcgc ttccaagacc 25920
ggtaagaagg atcggcaggg atacaagtcc tggcgggggc ataagaatgc catcatctcc 25980
tgcttgcatg agtgcggggg caacatatcc ttcacgcggc gctacttgct attccaccat 26040

ggggtgaact ttccgcgcaa tgttttgcat tactaccgtc acctccacag cccctactat 26100

agccagcaaa tcccggcagt ctcgacagat aaagacagcg gcggcgacct ccaacagaaa 26160

accagcagcg gcagttagaa aatacacaac aagtgcagca acaggaggat taaagattac 26220

agccaacgag ccagcgcaaa cccgagagtt aagaaatcgg atctttccaa ccctgtatgc 26280

catcttccag cagagtcggg gtcaagagca ggaactgaaa ataaaaaacc gatctctgcg 26340

ttcgctcacc agaagttgtt tgtatcacaa gagcgaagat caacttcagc gcactctcga 26400

ggacgccgag gctctcttca acaagtactg cgcgctgact cttaaagagt aggcagcgac 26460

cgcgcttatt caaaaaaggc gggaattaca tcatcctcga catgagtaaa gaaattccca 26520

cgccttacat gtggagttat caaccccaaa tgggattggc ggcaggcgcc tcccaggact 26580

actccacccg catgaattgg ctcagcgccg ggccttctat gatttctcga gttaatgata 26640

tacgcgccta ccgaaaccaa atacttttgg aacagtcagc tcttaccacc acgccccgcc 26700

aacaccttaa tcccagaaat tggcccgccg ccctagtgta ccaggaaagt cccgctccca 26760

ccactgtatt acttcctcga gacgcccagg ccgaagtcca aatgactaat gcaggtgcgc 26820

agttagctgg cggctccacc ctatgtcgtc acaggcctcg gcataatata aaacgcctga 26880

tgatcagagg ccgaggtatc cagctcaacg acgagtcggt gagctctccg cttggtctac 26940

gaccagacgg aatctttcag attgccggct gcgggagatc ttccttcacc cctcgtcagg 27000

ctgttctgac tttggaaagt tcgtcttcgc aaccccgctc gggcggaatc gggaccgttc 27060

aatttgtgga ggagtttact ccctctgtct acttcaaccc cttctccgga tctcctgggc 27120

attacccgga cgagttcata ccgaacttcg acgcgattag cgagtcagtg gacggctacg 27180

attgatgtct ggtgacgcgg ctgagctatc tcggctgcga catctagacc actgccgccg 27240

ctttcgctgc tttgcccggg aactcattga gttcatctac ttcgaactcc ccaaggatca 27300

ccctcaaggt ccggcccacg gagtgcggat ttctatcgaa ggcaaaatag actctcgcct 27360

gcaacgaatt ttctcccagc ggcccgtgct gatcgagcga gaccagggaa acaccacggt 27420

ttccatctac tgcatttgta atcaccccgg attgcatgaa agcctttgct gtcttatgtg 27480

tactgagttt aataaaaact gaattaagac tctcctacgg actgccgctt cttcaacccg 27540

gattttacaa ccagaagaac gaaacttttc ctgtcgtcca ggactctgtt aacttcacct 27600

ttcctactca caaactagaa gctcaacgac tacaccgctt ttccagaagc attttcccta 27660

ctaatactac tttcaaaacc ggaggtgagc tccaaggtct tcctacagaa aacccttggg 27720

tggaagcggg ccttgtagtg ctaggaattc ttgcgggtgg gcttgtgatt attctttgct 27780

acctatacac accttgcttc actttcttag tggtgttgtg gtattggttt aaaaaatggg 27840

gcccatacta gtcttgcttg ttttactttc gcttttggaa ccgggttctg ccaattacga 27900

tccatgtcta gacttcgacc cagaaaactg cacacttact tttgcacccg acacaagccg 27960
catctgtgga gttcatcgcc tctcttacga acttggcccc caacgacaaa aatttacctg 28020
catggtggga atcaacccca tagttatcac ccagcaaagt ggagatacta agggttgcat 28080
tcactgctcc tgcgattcca tcgagtgcac ctacaccctg ctgaagaccc tatgcggcct 28140
aagagacctg ctaccaatga attaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca 28200
gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc 28260
tggtattcta aaccccgttc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat 28320
tttagctcct ctcctgtacc cacaatcttc atgtctttct tcccagatga ccaagagagt 28380
ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctcccaaca 28440
ccccttttata aacccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc caaacggagt 28500
tcttacttta aaatgtttaa ccccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt 28560
gggaggggga cttacagtgg atgacaccaa cggtttttg aaagaaaaca taagtgccac 28620
cacaccactc gttaagactg gtcactctat aggtttacca ctaggagccg gattgggaac 28680
gaatgaaaat aaactttgta tcaaattagg acaaggactt acattcaatt caaacaacat 28740
ttgcattgat gacaatatta acaccttatg gacaggagtc aaccccaccg aagccaactg 28800
tcaaatcatg aactccagtg aatctaatga ttgcaaatta attctaacac tagttaaaac 28860
tggagcacta gtcactgcat ttgtttatgt tataggagta tctaacaatt ttaatatgct 28920
aactacacac agaaatataa attttactgc agagctgttt ttcgattcta ctggtaattt 28980
actaactaga ctctcatccc tcaaaactcc acttaatcat aaatcaggac aaaacatggc 29040
tactggtgcc attactaatg ctaaaggttt catgcccagc acgactgcct atcctttcaa 29100
tgataattct agagaaaaag aaaactacat ttacggaact tgttactaca cagctagtga 29160
tcgcactgct tttcccattg acatatctgt catgcttaac cgaagagcaa taaatgacga 29220
gacatcatat tgtattcgta taacttggtc ctggaacaca ggagatgccc cagaggtgca 29280
aacctctgct acaaccctag tcacctcccc atttaccttt tactacatca gagaagacga 29340
ctgacaaata aagtttgcga tcgctaccct gcaggaactt gtttatttga aaatcaattc 29400
acaaaatccg agtagttatt ttgcctcccc cttcccattt aacagaatac accaatctct 29460
ccccacgcac agctttaaac atttggatac cattagatat agacatggtt ttagattcca 29520
cattccaaac agtttcagag cgagccaatc tggggtcagt gatagataaa aatccatcgg 29580
gatagtcttt taaagcgctt tcacagtcca actgctgcgg atgcgactcc ggagtctgga 29640
tcacggtcat ctggaagaag aacgatggga atcataatcc gaaaacggta tcggacgatt 29700
gtgtctcatc aaacccacaa gcagccgctg tctgcgtcgc tccgtgcgac tgctgtttat 29760
gggatcaggg tccacagtgt cctgaagcat gattttaata gcccttaaca tcaactttct 29820

ggtgcgatgc gcgcagcaac gcattctgat ttcactcaaa tctttgcagt aggtacaaca 29880

cattattaca atattgttta ataaaccata attaaaagcg ctccagccaa aactcatatc 29940

tgatataatc gcccctgcat gaccatcata ccaaagttta atataaatta aatgacgttc 30000

cctcaaaaac acactaccca catacatgat ctcttttggc atgtgcatat taacaatctg 30060

tctgtaccat ggacaacgtt ggttaatcat gcaacccaat ataaccttcc ggaaccacac 30120

tgccaacacc gctcccccag ccatgcattg aagtgaaccc tgctgattac aatgacaatg 30180

aagaacccaa ttctctcgac cgtgaatcac ttgagaatga aaaatatcta tagtggcaca 30240

acatagacat aaatgcatgc atcttctcat aatttttaac tcctcaggat ttagaaacat 30300

atcccaggga ataggaagct cttgcagaac agtaaagctg gcagaacaag gaagaccacg 30360

aacacaactt acactatgca tagtcatagt atcacaatct ggcaacagcg ggtggtcttc 30420

agtcatagaa gctcgggttt cattttcctc acaacgtggt aactgggctc tggtgtaagg 30480

gtgatgtctg gcgcatgatg tcgagcgtgc gcgcaacctt gtcataatgg agttgcttcc 30540

tgacattctc gtattttgta tagcaaaacg cggccctggc agaacacact cttcttcgcc 30600

ttctatcctg ccgcttagcg tgttccgtgt gatagttcaa gtacaaccac actcttaagt 30660

tggtcaaaag aatgctggct tcagttgtaa tcaaaactcc atcgcatcta atcgttctga 30720

ggaaatcatc caagcaatgc aactggattg tgtttcaagc aggagaggag agggaagaga 30780

cggaagaacc atgttaattt ttattccaaa cgatctcgca gtacttcaaa ttgtagatcg 30840

cgcagatggc atctctcgcc cccactgtgt tggtgaaaaa gcacagctag atcaaaagaa 30900

atgcgatttt caaggtgctc aacggtggct tccagcaaag cctccacgcg cacatccaag 30960

aacaaaagaa taccaaaaga aggagcattt tctaactcct caatcatcat attacattcc 31020

tgcaccattc ccagataatt ttcagctttc cagccttgaa ttattcgtgt cagttcttgt 31080

ggtaaatcca atccacacat tacaaacagg tcccggaggg cgccctccac caccattctt 31140

aaacacaccc tcataatgac aaaatatctt gctcctgtgt cacctgtagc gaattgagaa 31200

tggcaacatc aattgacatg cccttggctc taagttcttc tttaagttct agttgtaaaa 31260

actctctcat attatcacca aactgcttag ccagaagccc cccgggaaca agagcagggg 31320

acgctacagt gcagtacaag cgcagacctc cccaattggc tccagcaaaa acaagattgg 31380

aataagcata ttgggaaccg ccagtaatat catcgaagtt gctggaaata taatcaggca 31440

gagtttcttg taaaaattga ataaaagaaa aatttgccaa aaaaacattc aaaacctctg 31500

ggatgcaaat gcaataggtt accgcgctgc gctccaacat tgttagtttt gaattagtct 31560

gcaaaaataa aaaaaaaaac aagcgtcata tcatagtagc ctgacgaaca gatggataaa 31620

tcagtctttc catcacaaga caagccacag ggtctccagc tcgaccctcg taaaacctgt 31680

```
catcatgatt aaacaacagc accgaaagtt cctcgcggtg accagcatga ataattcttg    31740
atgaagcata caatccagac atgttagcat cagttaacga gaaaaaacag ccaacatagc    31800
ctttgggtat aattatgctt aatcgtaagt atagcaaagc cacccctcgc ggatacaaag    31860
taaaaggcac aggagaataa aaaatataat tatttctctg ctgctgttca ggcaacgtcg    31920
cccccggtcc ctctaaatac acatacaaag cctcatcagc catggcttac cagacaaagt    31980
acagcgggca cacaaagcac aagctctaaa gtgactctcc aacctctcca caatatatat    32040
atacacaagc cctaaactga cgtaatggga gtaaagtgta aaaaatcccg ccaaacccaa    32100
cacacacccc gaaactgcgt caccagggaa aagtacagtt tcacttccgc aatcccaaca    32160
ggcgtaactt cctctttctc acggtacgtg atatcccact aacttgcaac gtcattttcc    32220
cacggtcgca ccgccccttt tagccgttaa ccccacagcc aatcaccaca cgatccacac    32280
tttttaaaat cacctcattt acatattggc accattccat ctataaggta tattatatag    32340
ataga                                                               32345
```

REIVINDICACIONES

1. Un adenovirus oncolítico del grupo B, competente para la replicación, con selectividad para células cancerosas, en donde el adenovirus comprende un transgén bajo el control de un promotor endógeno al virus, en donde el transgén comprende una secuencia de ADN que codifica una proteína B7, y
dicho transgén está ubicado entre el sitio de reconocimiento del codón de parada-poliA del gen L5 del adenovirus y el sitio de reconocimiento del codón de parada-poliA del gen E4 del adenovirus,
en donde dicho transgén está bajo el control del promotor tardío principal endógeno.

2. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 1, en donde la proteína B7 se selecciona independientemente del grupo que comprende B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 y B7-H6.

3. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 2, en donde la proteína B7 es B7-1.

4. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el virus es un virus quimérico.

5. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 4, en donde la cadena principal del virus es enadenotucirev.

6. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el virus tiene una fórmula (I):
5'ITR-B_1-B_A-B_2-B_X-B_B-B_Y-B_3-3'ITR (I)
B_1 comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;
B_A es E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;
B_2 es un enlace o comprende E3 o un transgén;
B_X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgenes o ambos;
B_B comprende L5;
B_Y comprende un transgén que codifica una proteína B7; y
B_3 es un enlace o comprende E4.

7. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la proteína B7 comprende una secuencia transmembrana.

8. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un segundo transgén.

9. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 8, en donde el segundo transgén codifica un polipéptido seleccionado del grupo que comprende una citocina, una quimiocina, una molécula de anticuerpo antagonista o fragmento de la misma, y una molécula de anticuerpo agonista o fragmento de la misma.

10. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende un segundo y tercer transgén.

11. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 9 o 10, en donde el segundo o tercer transgén codifica una citocina, seleccionada del grupo que comprende IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, ligando de Flt3, GM -CSF, IL-15 e IL-12.

12. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con las reivindicaciones 9 a 11, en donde el segundo o tercer transgén codifica una quimiocina, seleccionada del grupo que comprende MIP-1 alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 y CCL21.

13. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 9 o 12, donde el virus codifica una combinación de citocinas y quimiocinas seleccionada del grupo que comprende Mip1α y ligando de Flt3, y Mip1α e IFNα.

14. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el virus codifica una molécula de anticuerpo o fragmento de la misma.

15. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 14, en donde la molécula de anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende un dominio transmembrana o un anclaje a GPI de manera que es una forma anclada a la membrana celular.

16. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con la reivindicación 14 o 15, en donde la molécula de anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno anti-CD3 humano.

17. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con las reivindicaciones 14 a 16, en donde la molécula de anticuerpo es un inhibidor.

18. Un virus oncolítico competente para la replicación de conformidad con las reivindicaciones 14 a 17, en donde la molécula de anticuerpo es un agonista.

19. Una composición farmacéutica que comprende un adenovirus oncolítico competente para la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un diluyente o vehículo.

20. Un adenovirus competente para la replicación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 18 o una composición de conformidad con la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento.

21. Un adenovirus competente para la replicación de conformidad con las reivindicaciones 1 a 18 o una composición de conformidad con la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento del cáncer.

Figura 1

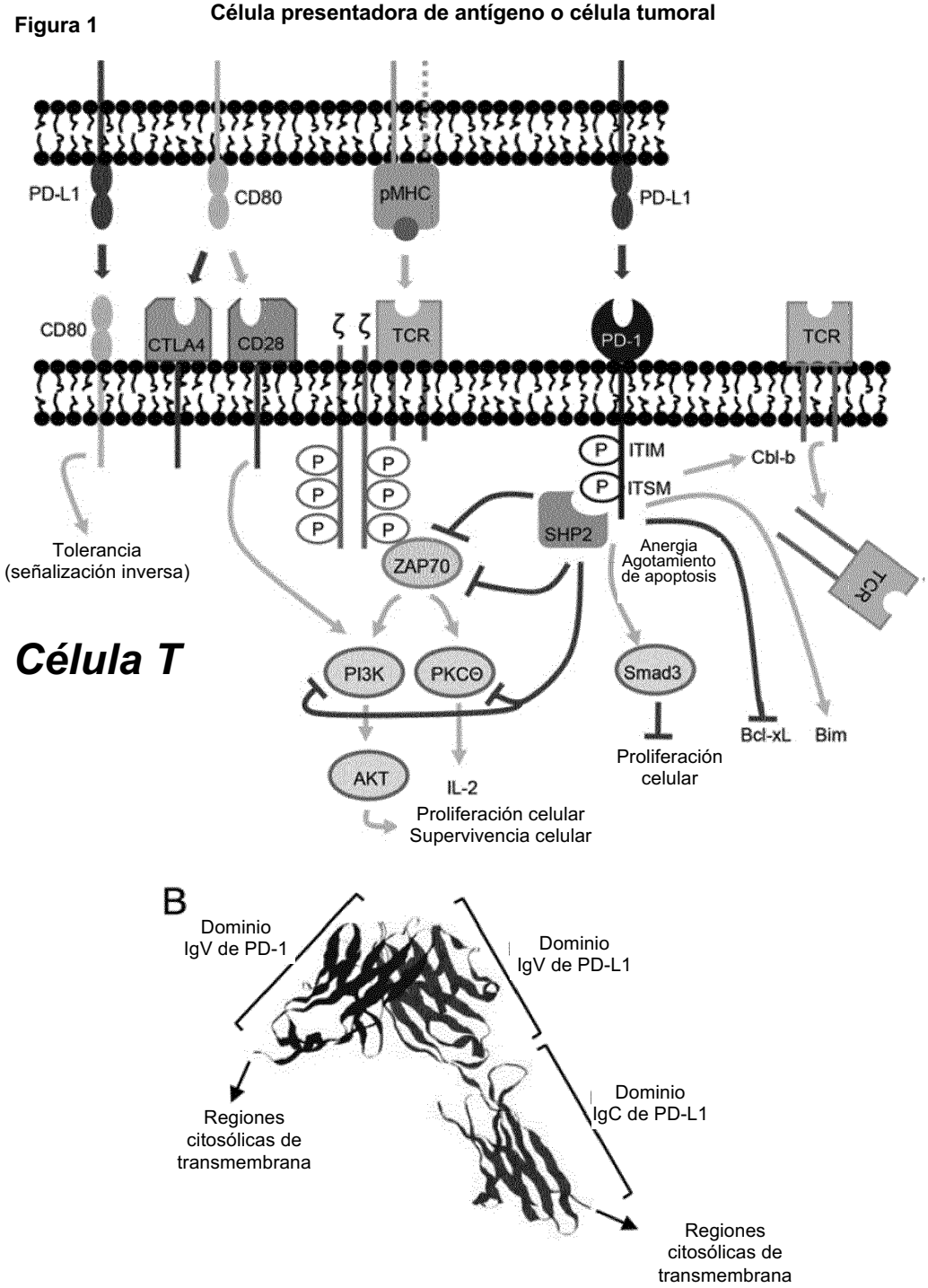

Célula presentadora de antígeno o célula tumoral
PD-L1
CD80
pMHC
PD-L1
CD80
CTLA4
CD28
ζ ζ
TCR
PD-1
TCR
P
ITIM
P
ITSM
Cbl-b
SHP2
ZAP70
Tolerancia
(señalización inversa)
Anergia
Agotamiento
de apoptosis
TCR
Célula T
PI3K
PKCΘ
Smad3
Bcl-xL
Bim
Proliferación
celular
AKT
IL-2
Proliferación celular
Supervivencia celular
B
Dominio
IgV de PD-1
Dominio
IgV de PD-L1
Dominio
IgC de PD-L1
Regiones
citosólicas de
transmembrana
Regiones
citosólicas de
transmembrana

Figura 2

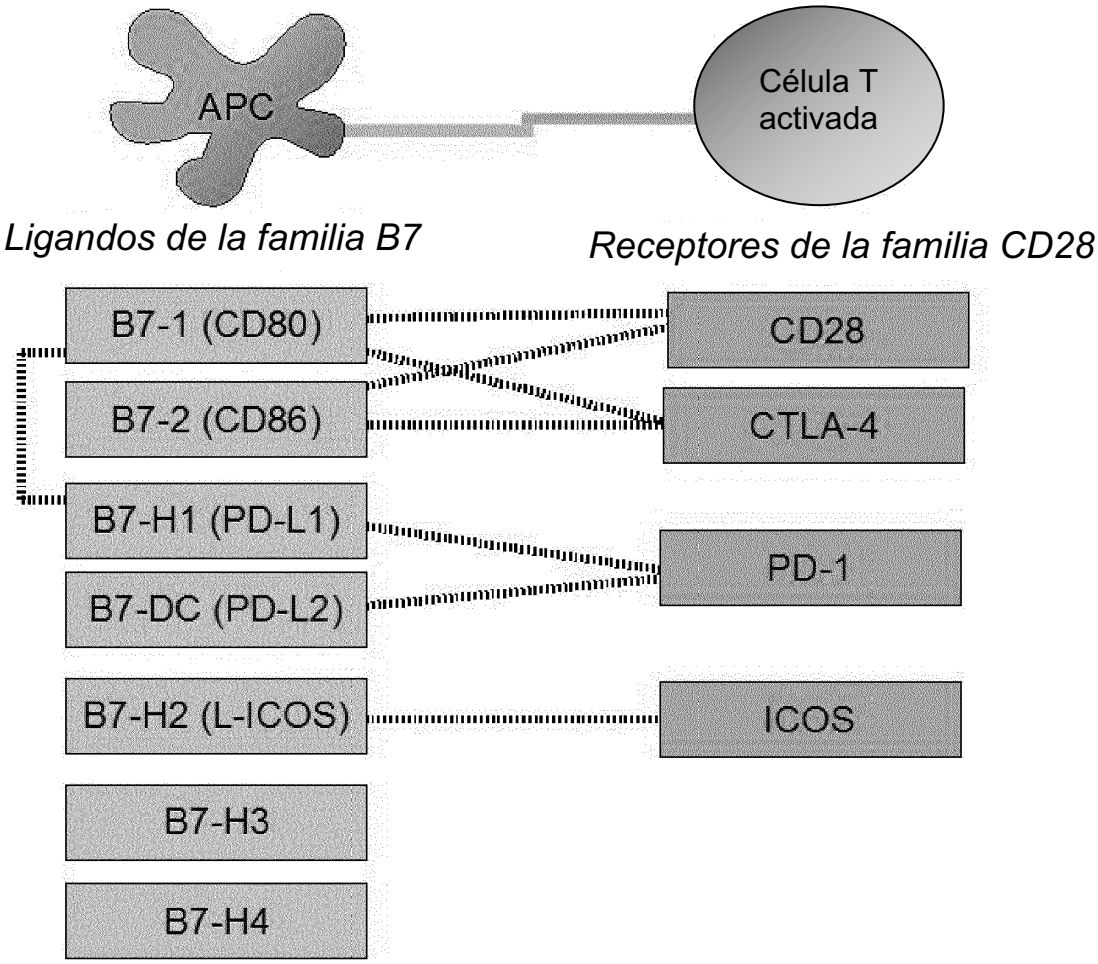

APC
Célula T activada
Ligandos de la familia B7
Receptores de la familia CD28
B7-1 (CD80)
B7-2 (CD86)
B7-H1 (PD-L1)
B7-DC (PD-L2)
B7-H2 (L-ICOS)
B7-H3
B7-H4
CD28
CTLA-4
PD-1
ICOS

Figura 3A

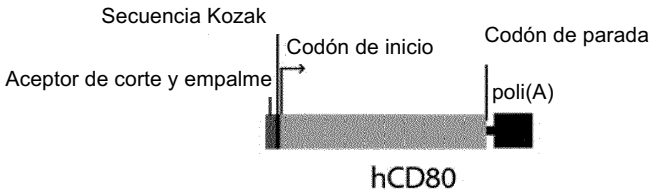


Figura 3B

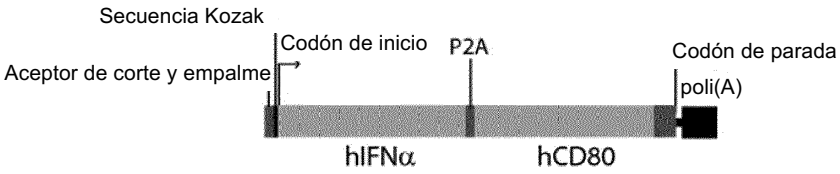


Figura 3C

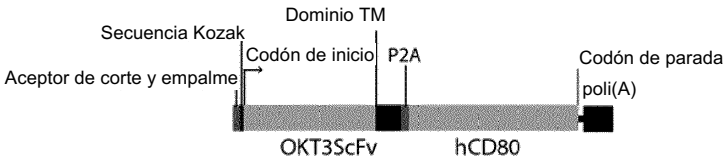


Figura 3D

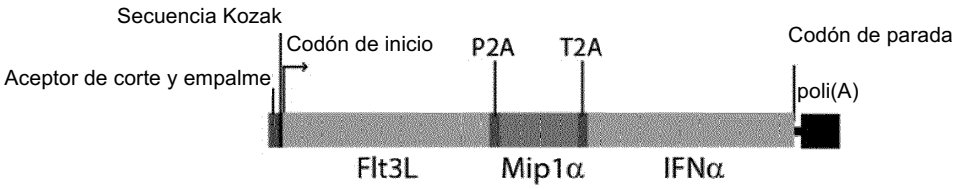


Figura 3E

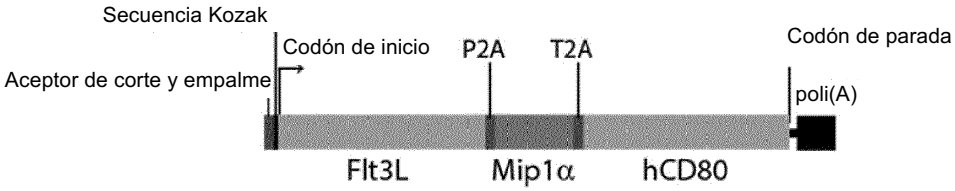


Figura 3F

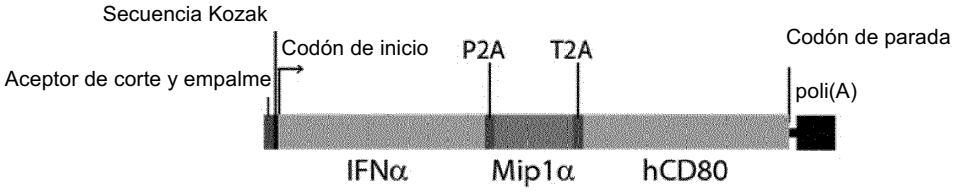


Figura 3G Casete con ORF para anticuerpo scFv

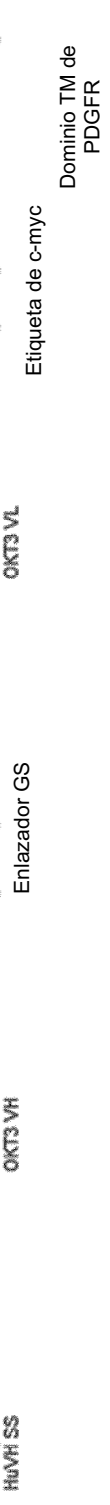


Figura 4A

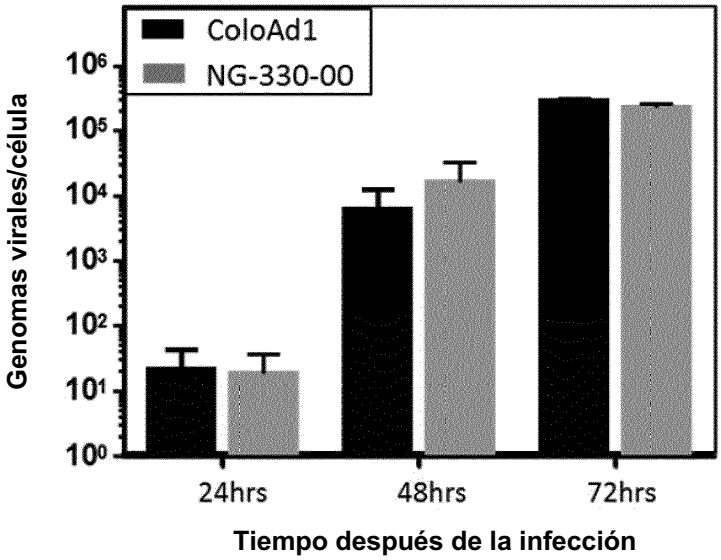
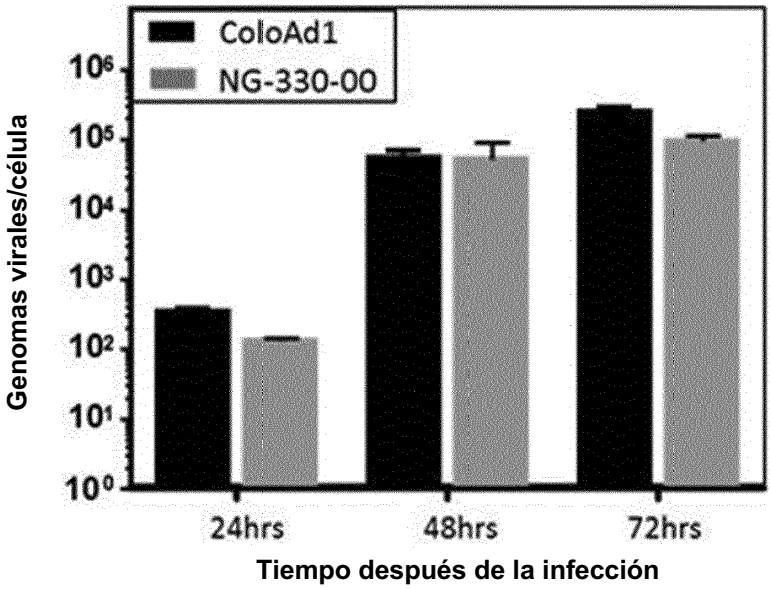


Figura 4B



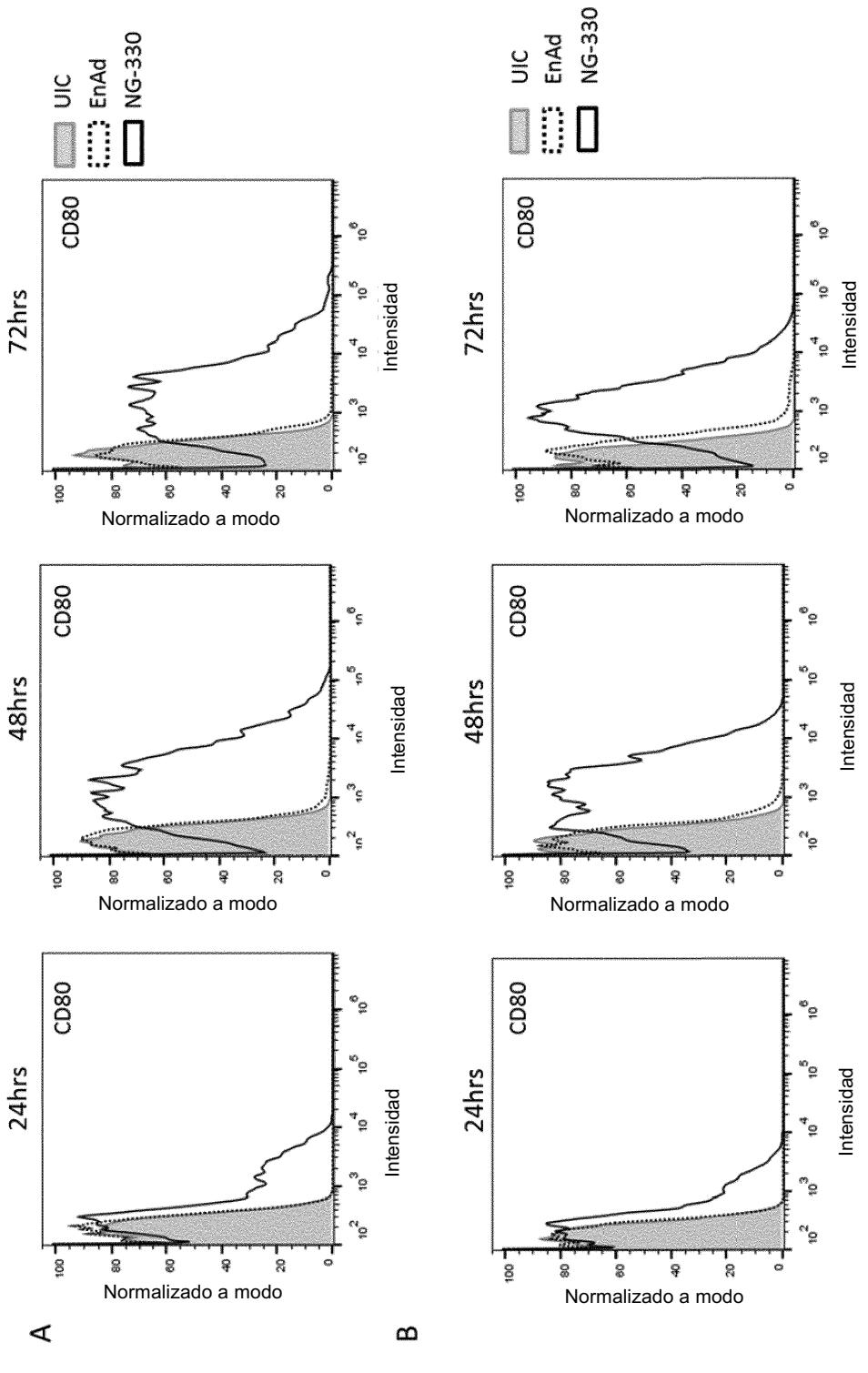
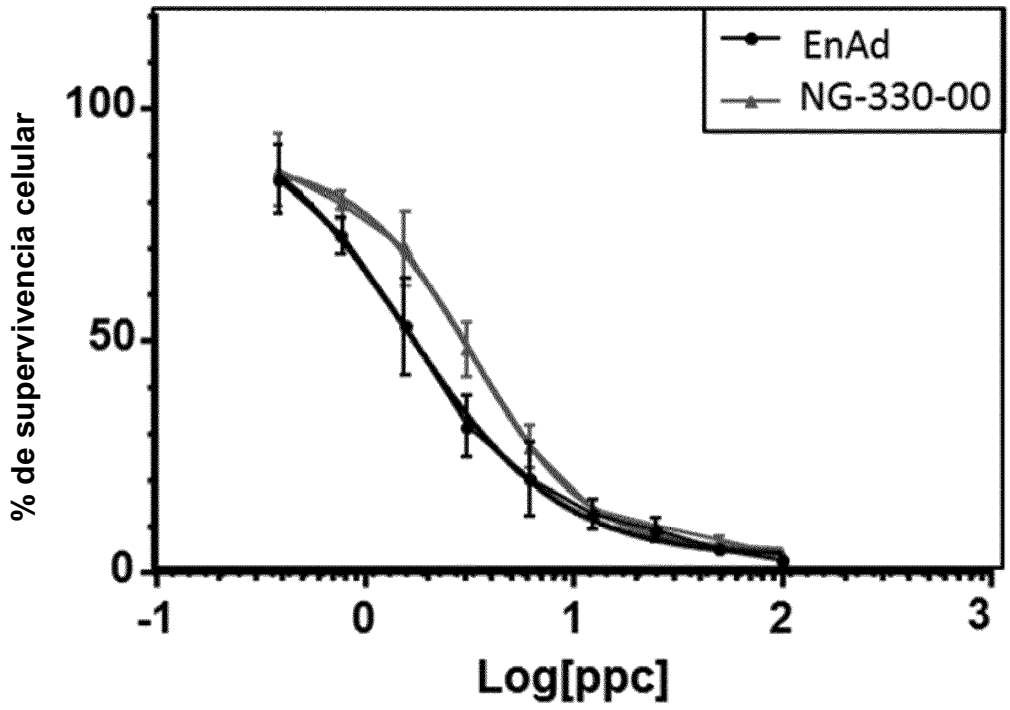

A
B
24hrs
48hrs
72hrs
CD80
UIC
EnAd
NG-330
Normalizado a modo
Intensidad

Figura 5

Figura 6


EnAd
NG-330-00
% de supervivencia celular
100
50
0
-1
0
1
2
3
Log[ppc]

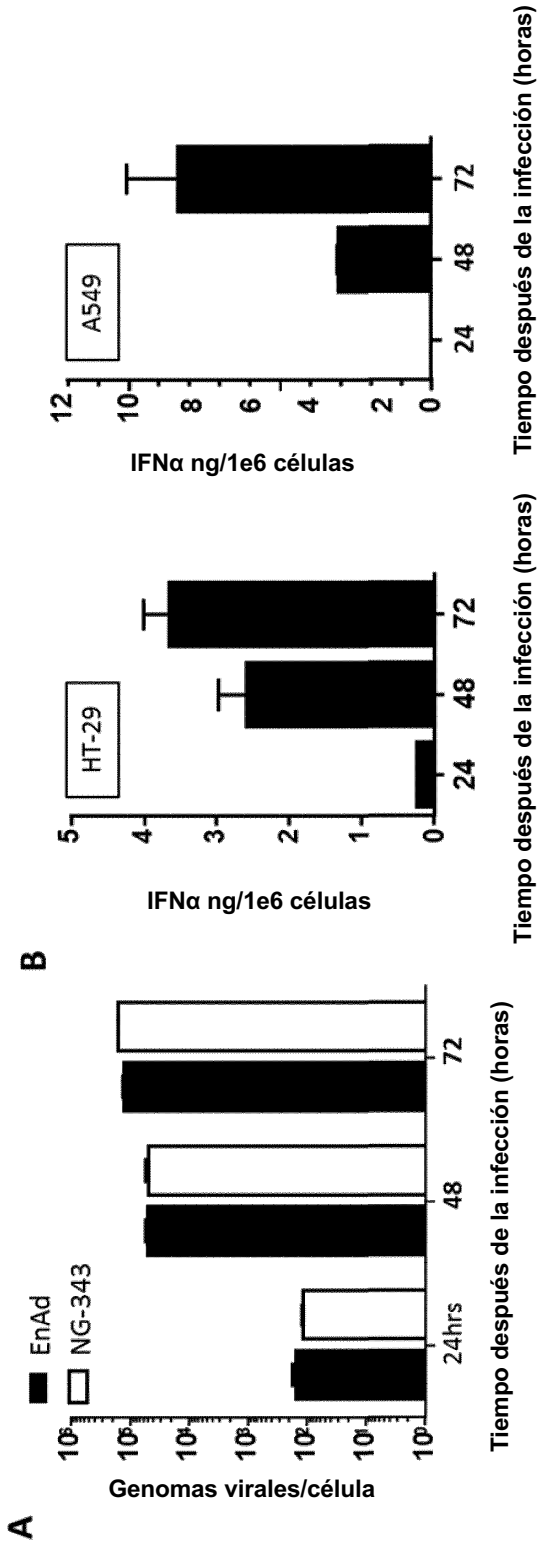

A
Genomas virales/célula
EnAd
NG-343
24hrs
48
72
Tiempo después de la infección (horas)
B
IFNα ng/1e6 células
HT-29
24
48
72
Tiempo después de la infección (horas)
IFNα ng/1e6 células
A549
24
48
72
Tiempo después de la infección (horas)

Figura 7

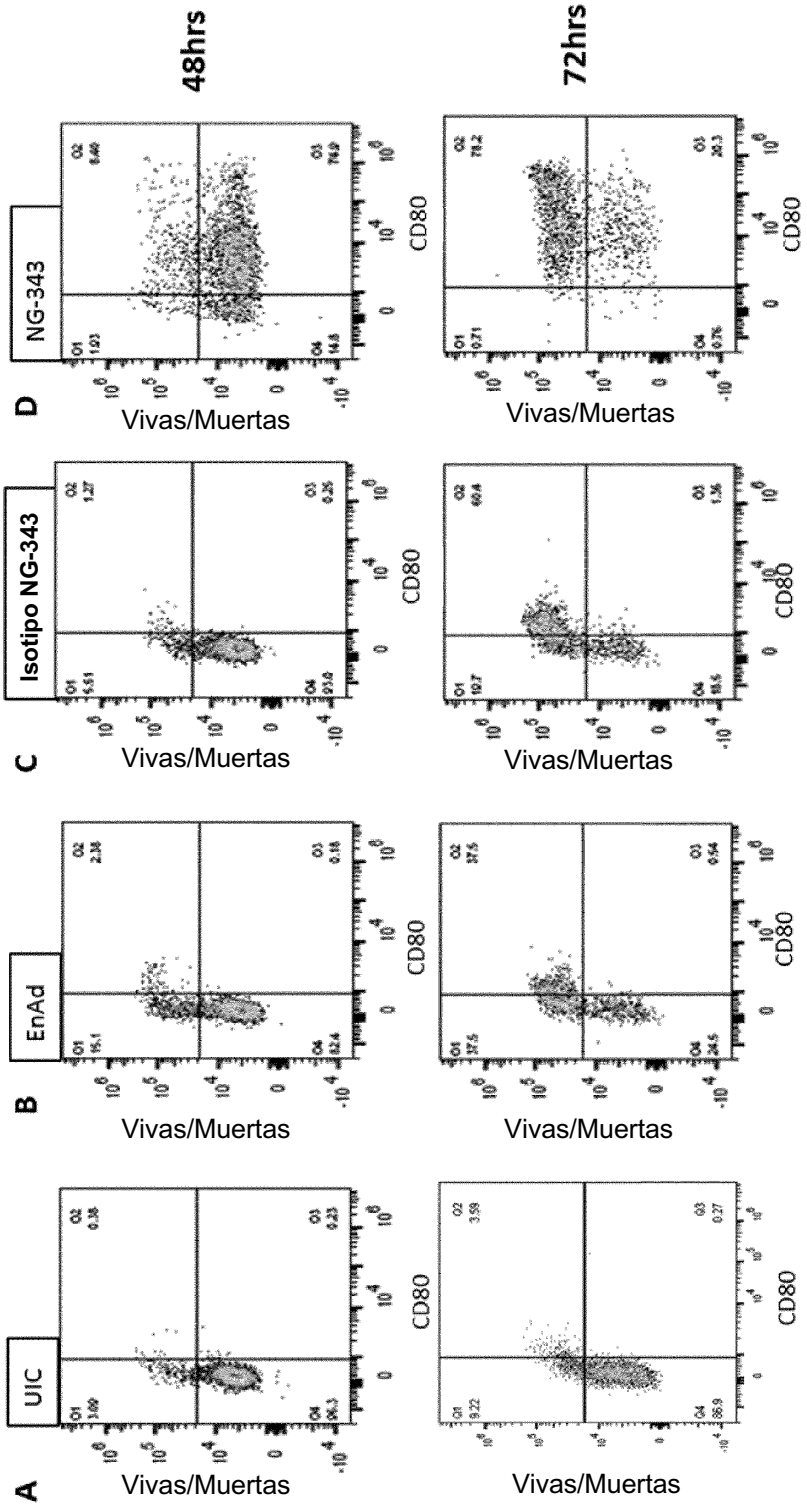

48hrs
72hrs
A
UIC
B
EnAd
C
Isotipo NG-343
D
NG-343
Vivas/Muertas
CD80

Figura 8

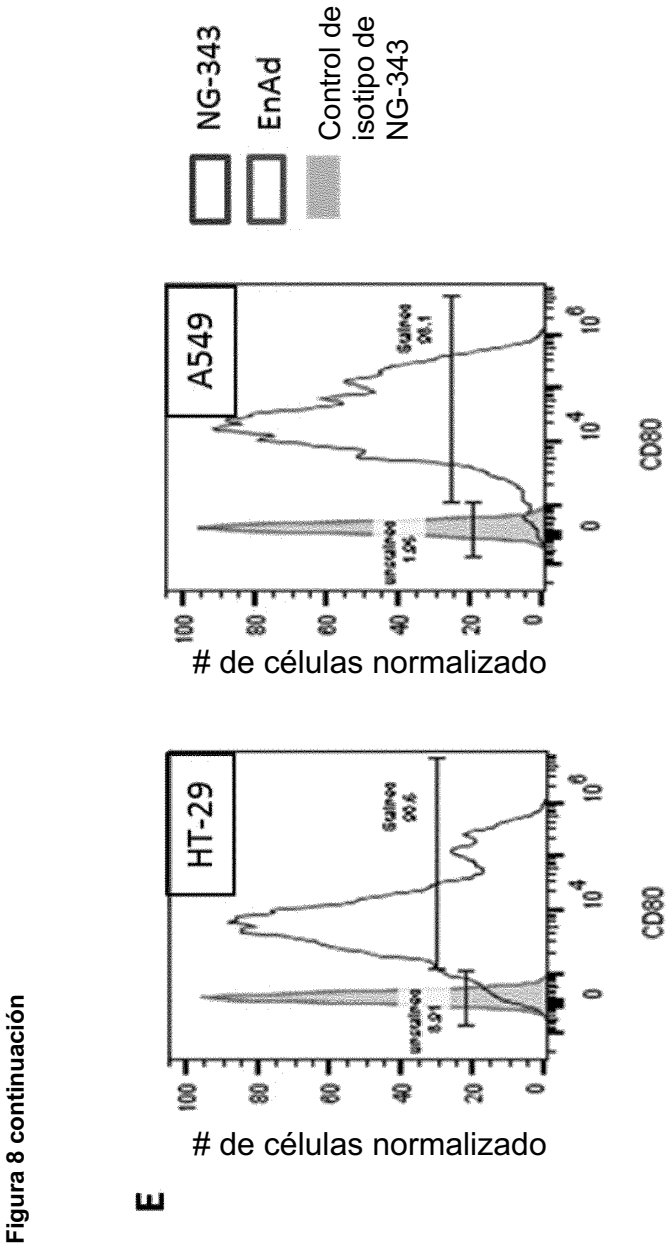


Figura 8 continuación

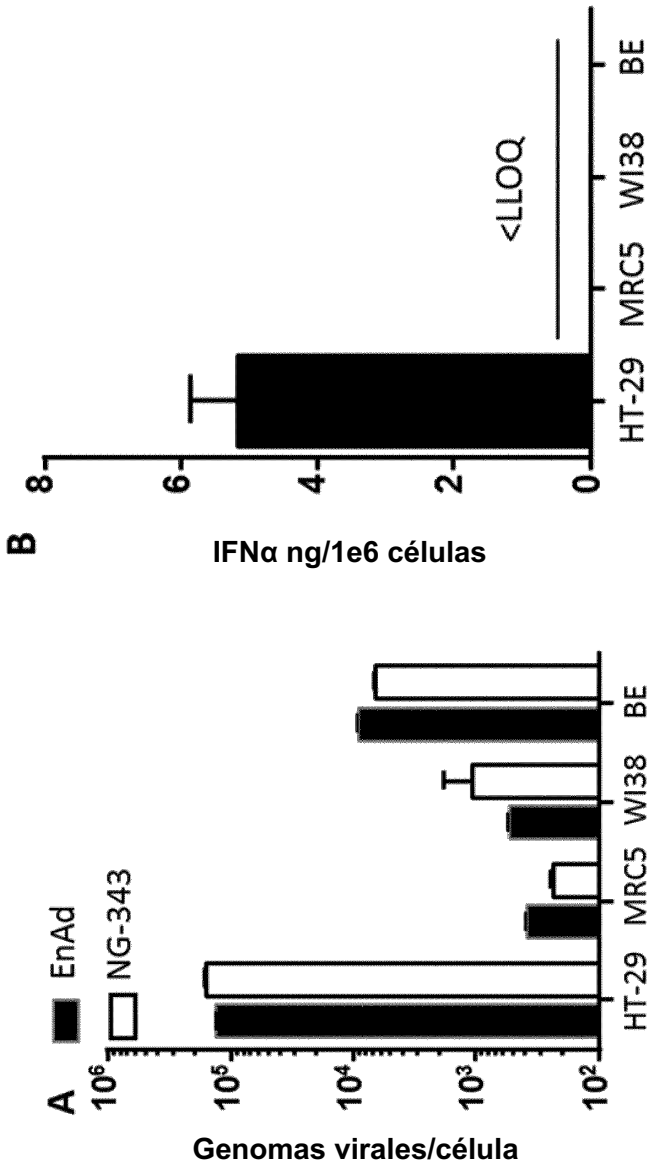

A
EnAd
NG-343
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
HT-29
MRC5
WI38
BE
Genomas virales/célula
B
8
6
4
2
0
<LLOQ
HT-29
MRC5
WI38
BE
IFNα ng/1e6 células

Figura 9A y B

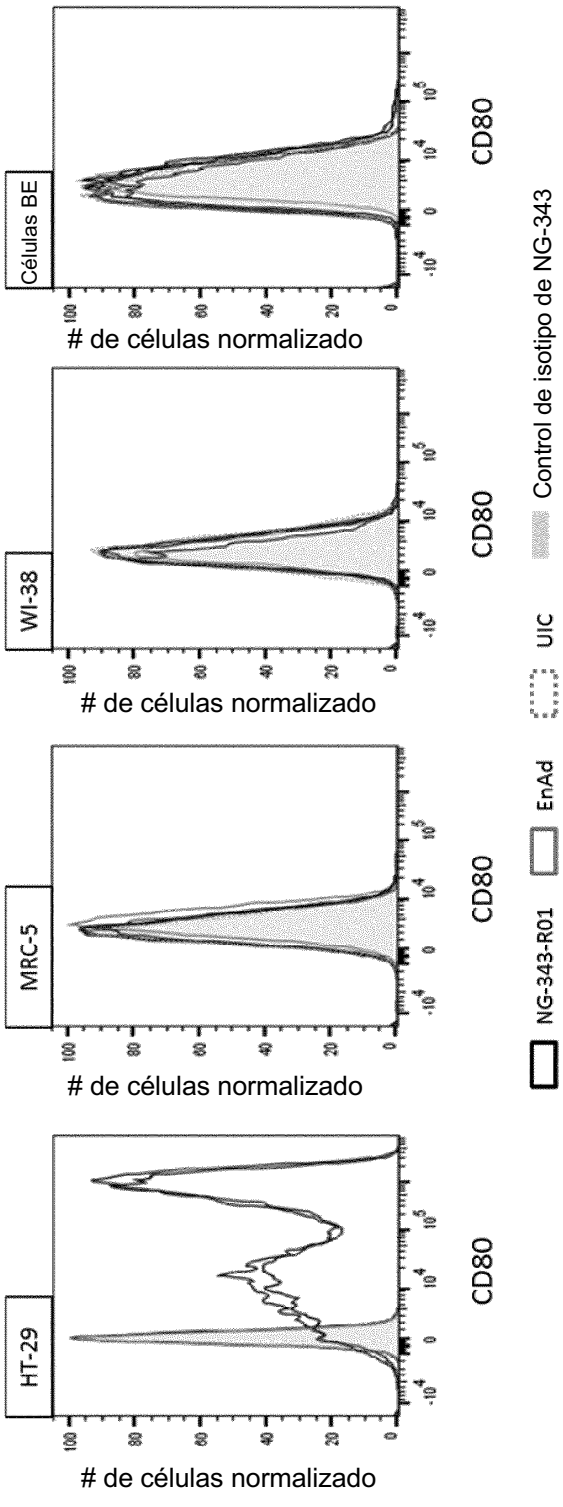

Células BE
WI-38
MRC-5
HT-29
de células normalizado
CD80
NG-343-R01
EnAd
UIC
Control de isotipo de NG-343

Figura 9C

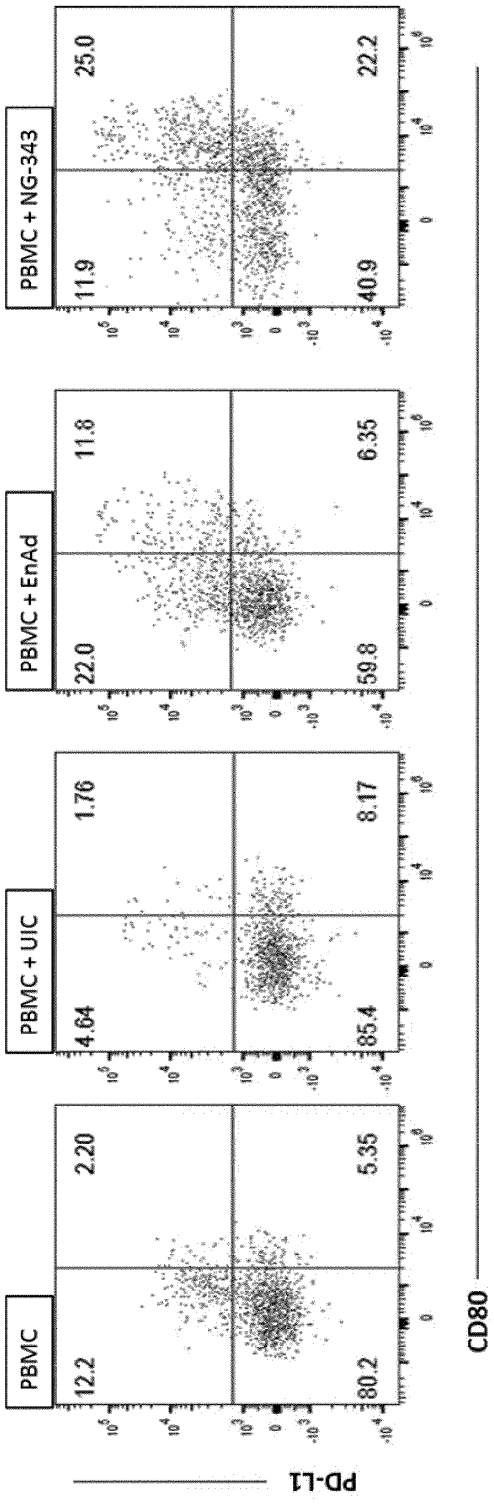

PBMC
12.2
2.20
80.2
5.35
PBMC + UIC
4.64
1.76
85.4
8.17
PBMC + EnAd
22.0
11.8
59.8
6.35
PBMC + NG-343
11.9
25.0
40.9
22.2
PD-L1
CD80

Figura 10

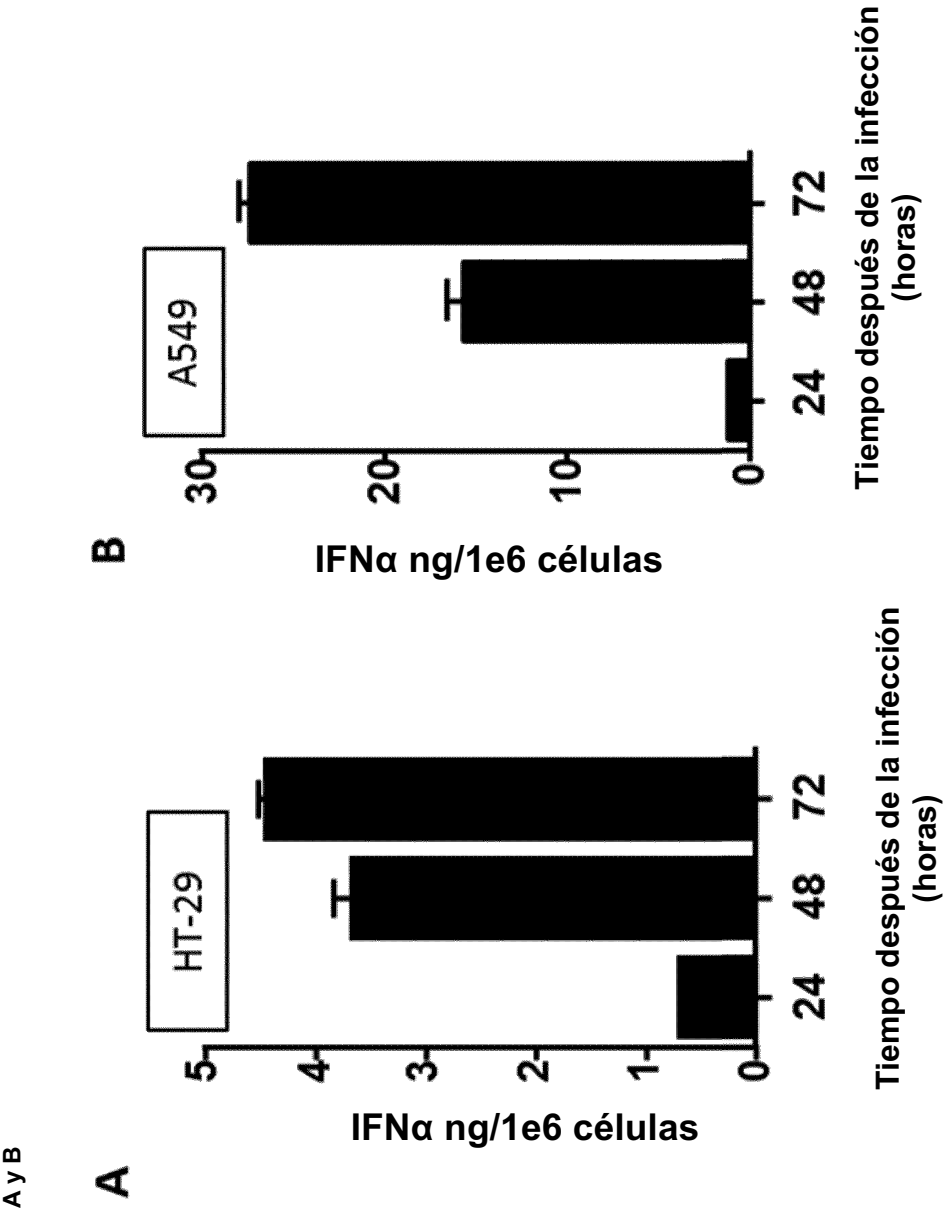


Figura 11A y B

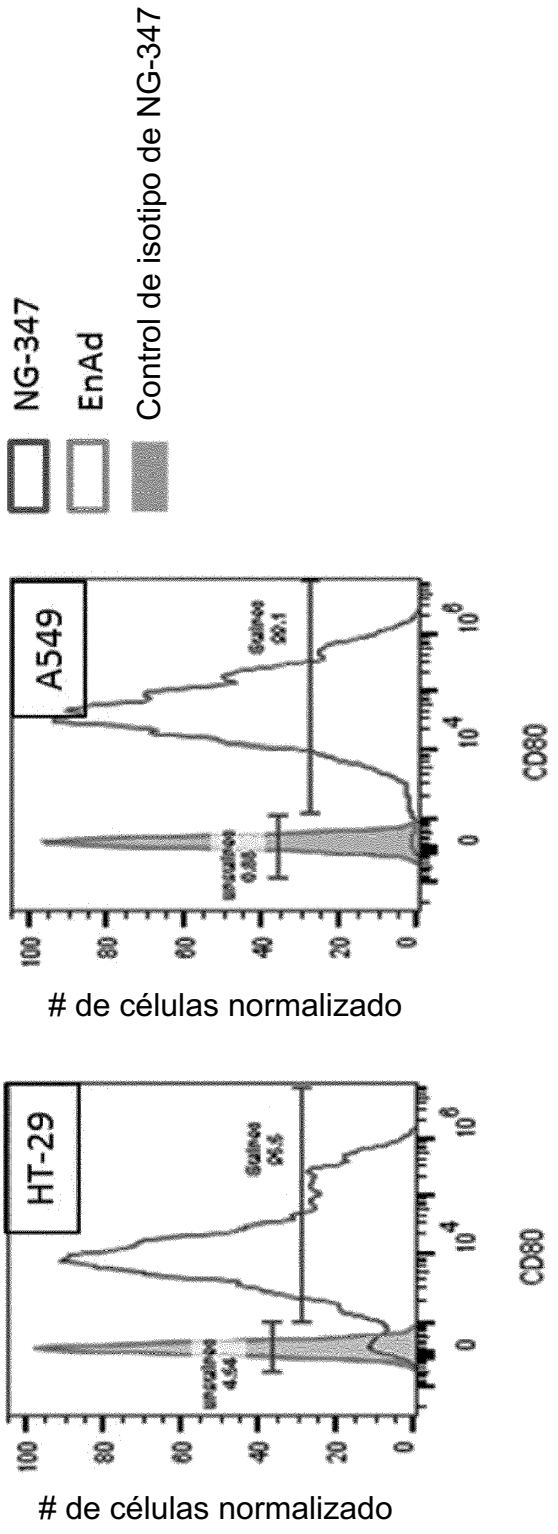

NG-347
EnAd
Control de isotipo de NG-347
A549
HT-29
de células normalizado
de células normalizado
CD80
CD80

Figura 11C

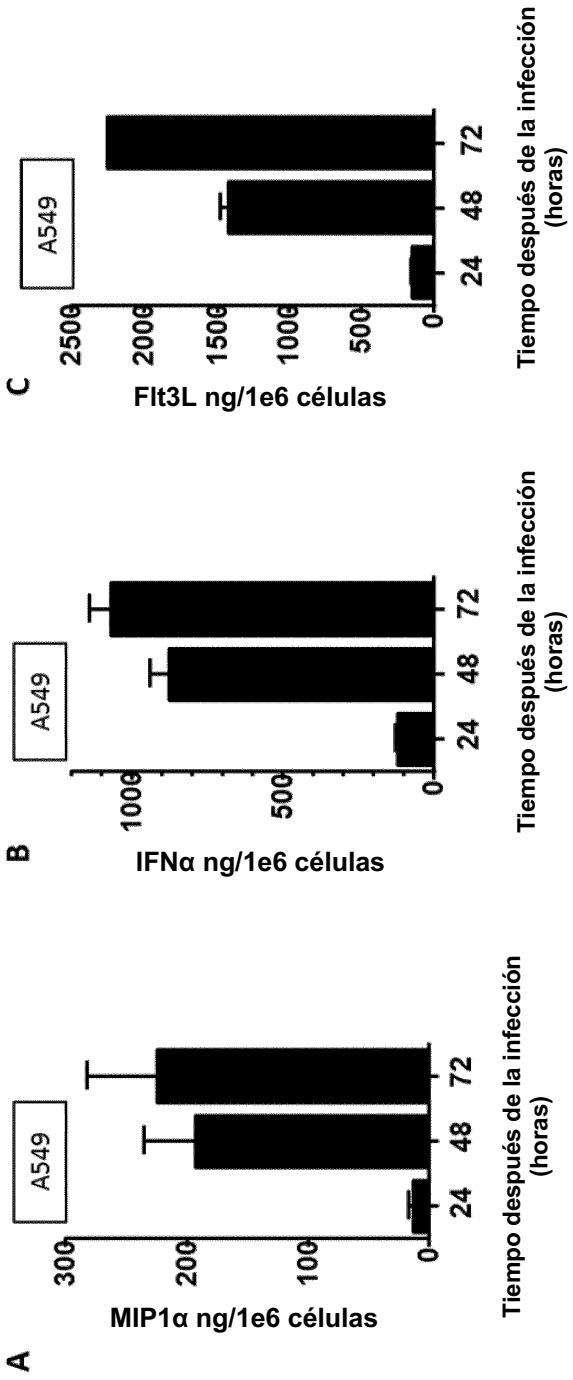
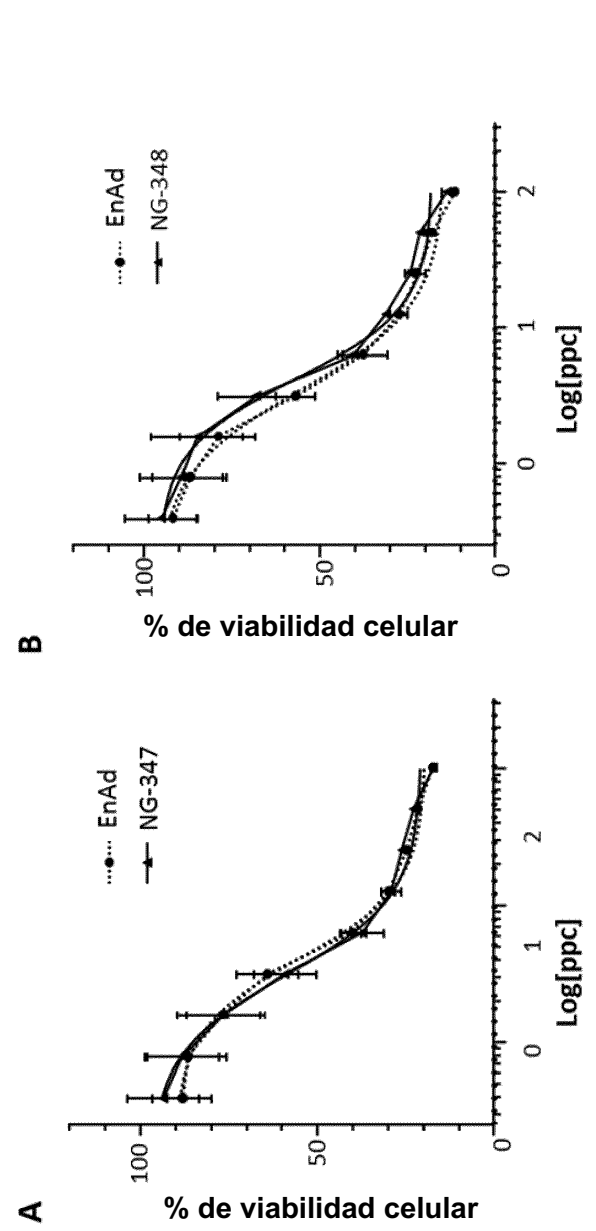

A
A549
MIP1α ng/1e6 células
300
200
100
0
24
48
72
Tiempo después de la infección (horas)
B
A549
IFNα ng/1e6 células
1000
500
0
24
48
72
Tiempo después de la infección (horas)
C
A549
Flt3L ng/1e6 células
2500
2000
1500
1000
500
0
24
48
72
Tiempo después de la infección (horas)

Figura 12

Figura 13



C

VIRUS	TÍTULO (vp/ml)	TÍTULO INFECCIOSO (IFU/ML)	Relación de Infectividad (P:I)
EnAd (Ref 1)	3e12	7.83e10	38.3
EnAd (Ref 2)	3e12	9.37e10	32.0
NG-347	3.78e12	1.67e11	22.7
NG-348	6.68e12	3.31e11	20.2

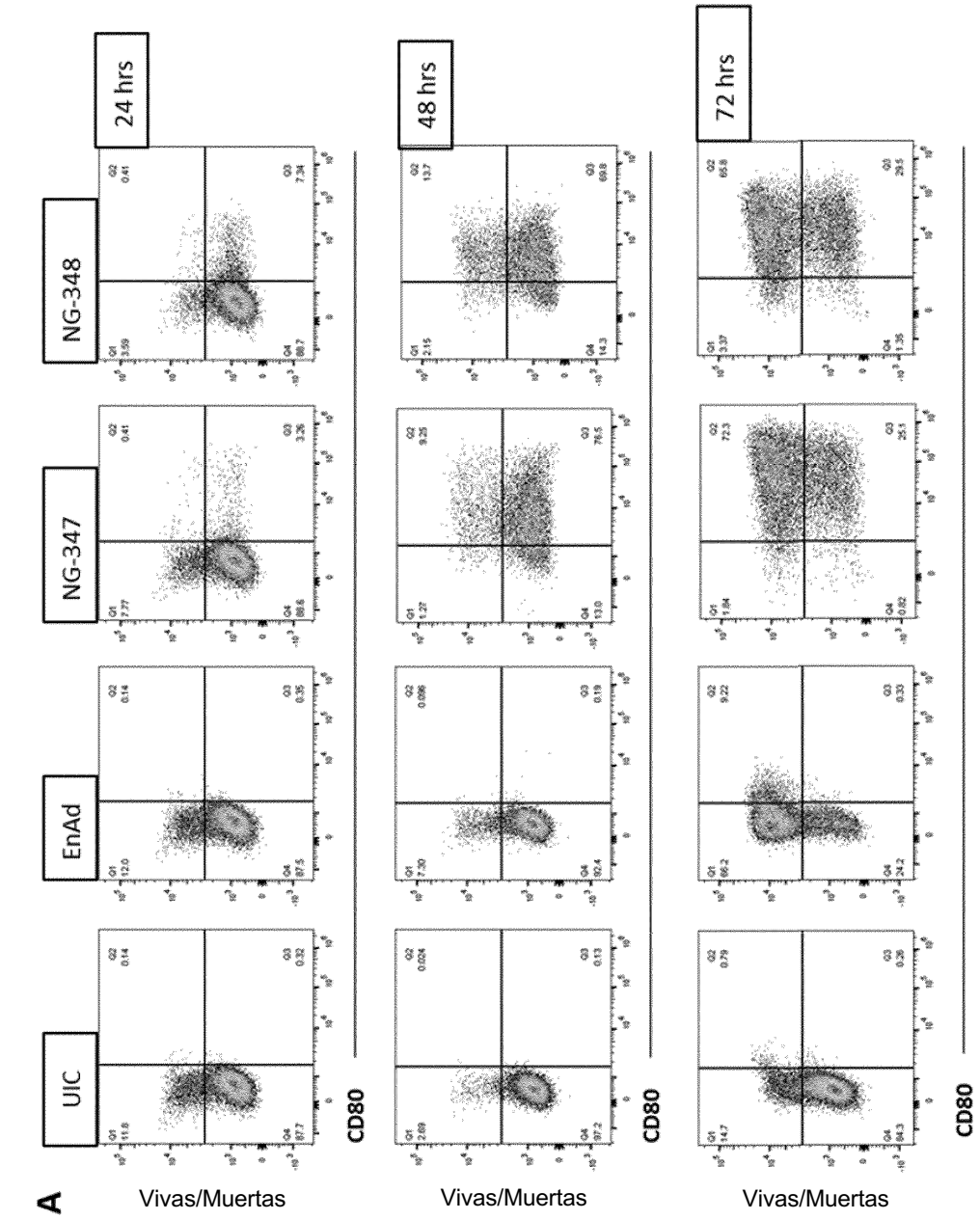
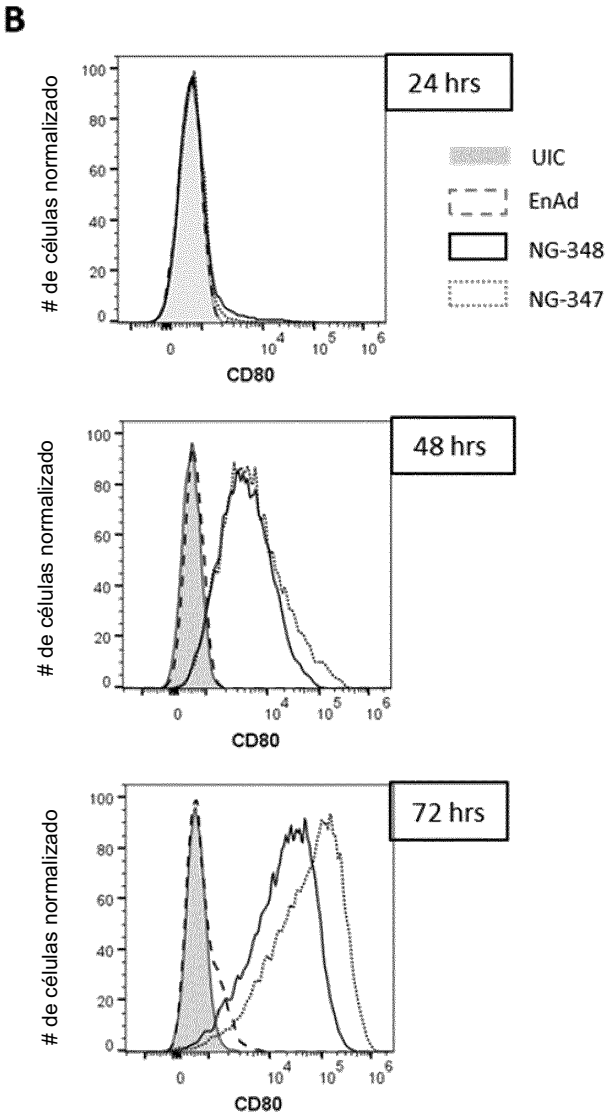


Figura 14A

Figura 14B


B
24 hrs
48 hrs
72 hrs
UIC
EnAd
NG-348
NG-347
de células normalizado
CD80
0
10^4
10^5
10^6
100
80
60
40
20
0

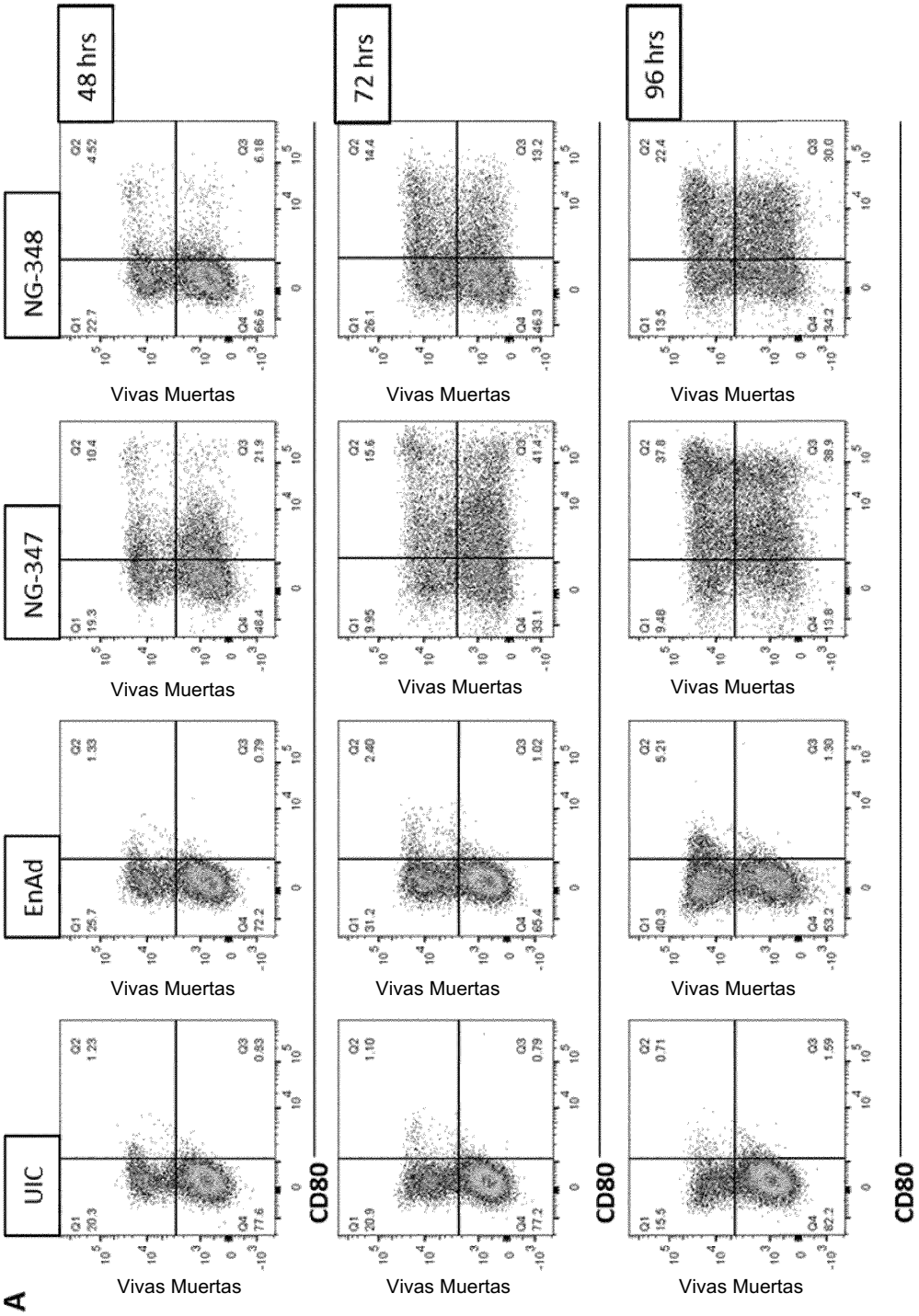


Figura 15A

Figura 15B

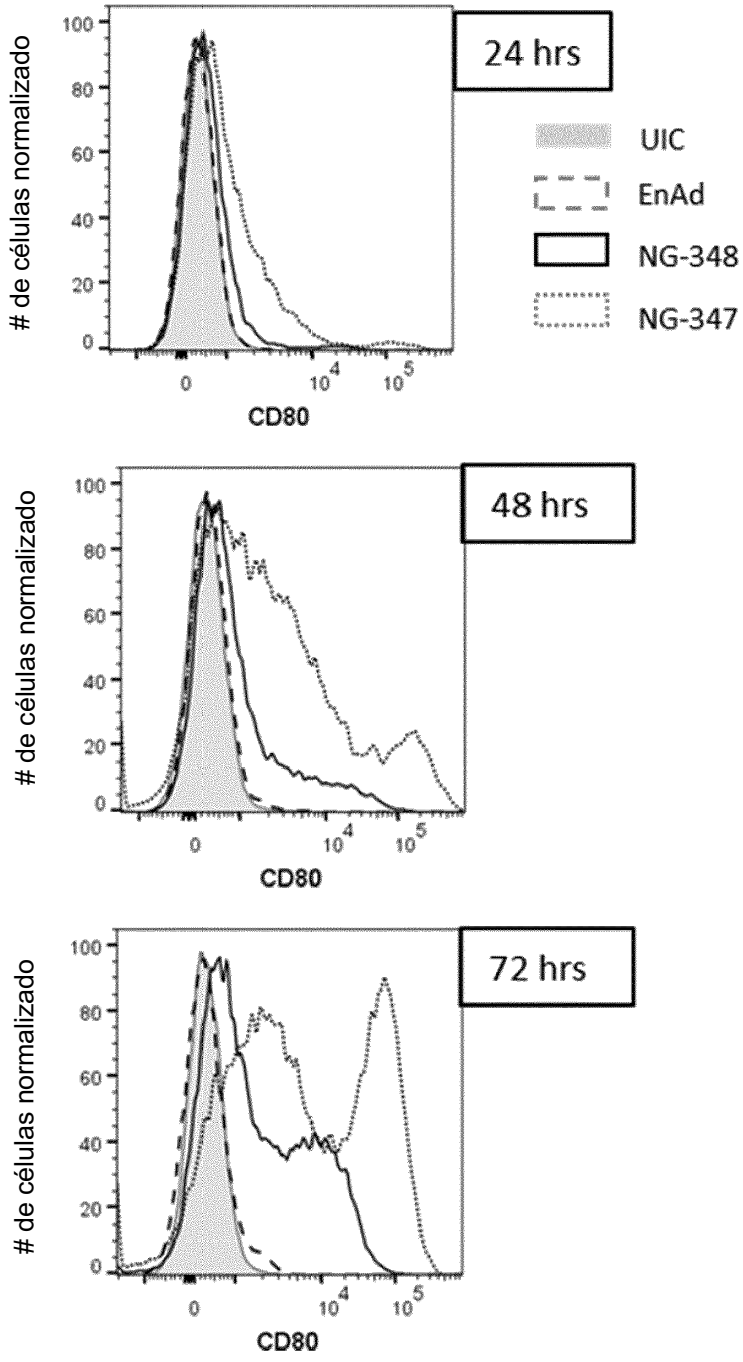

24 hrs
48 hrs
72 hrs
UIC
EnAd
NG-348
NG-347
de células normalizado
CD80
0
20
40
60
80
100
10^4
10^5

Figura 16

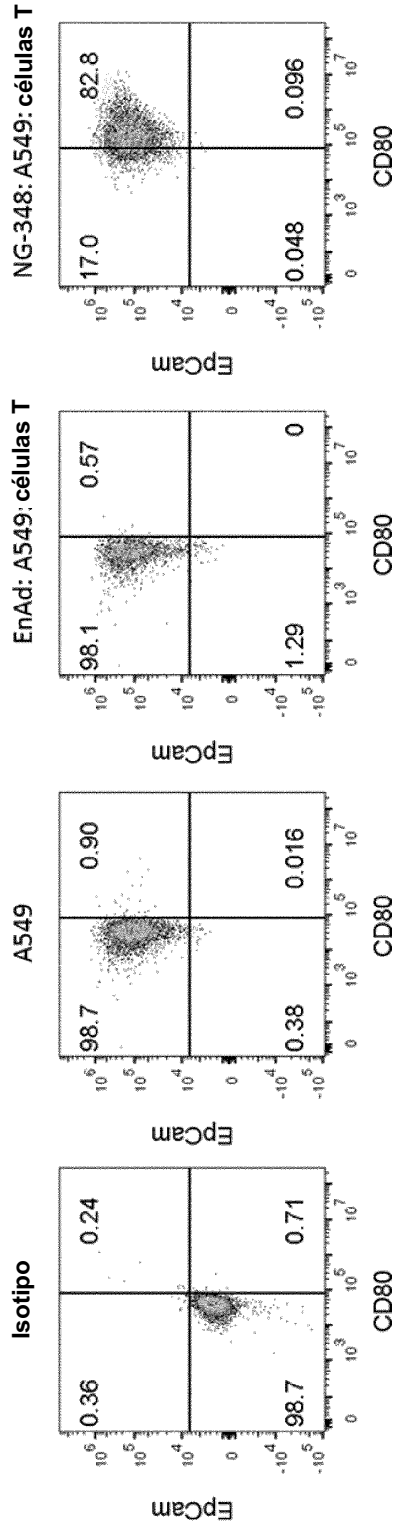
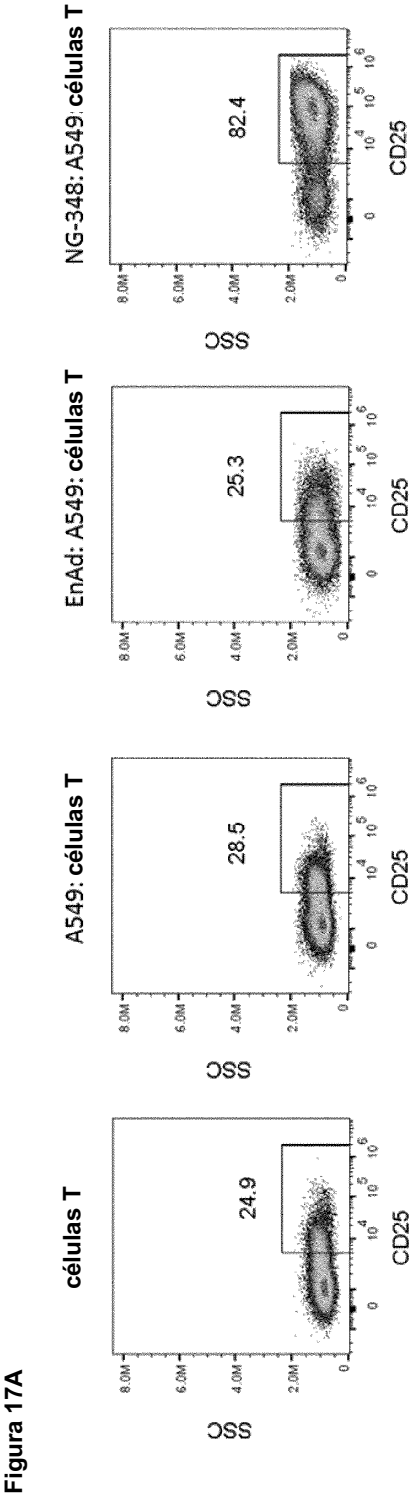


Figura 17A



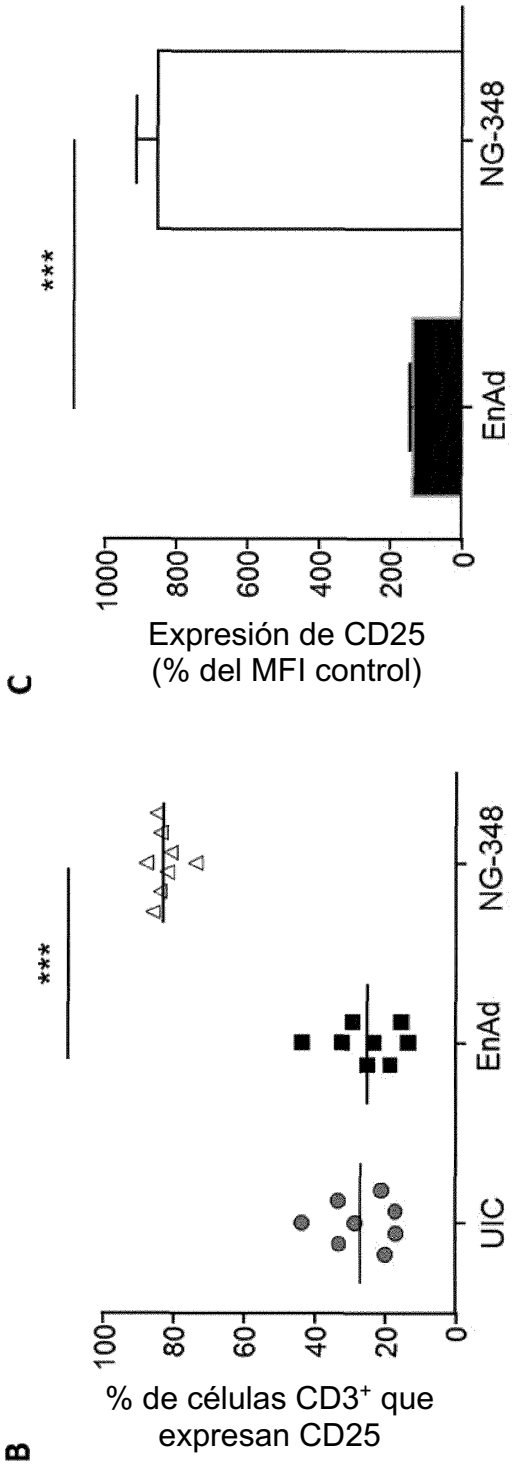


Figura 17B y C

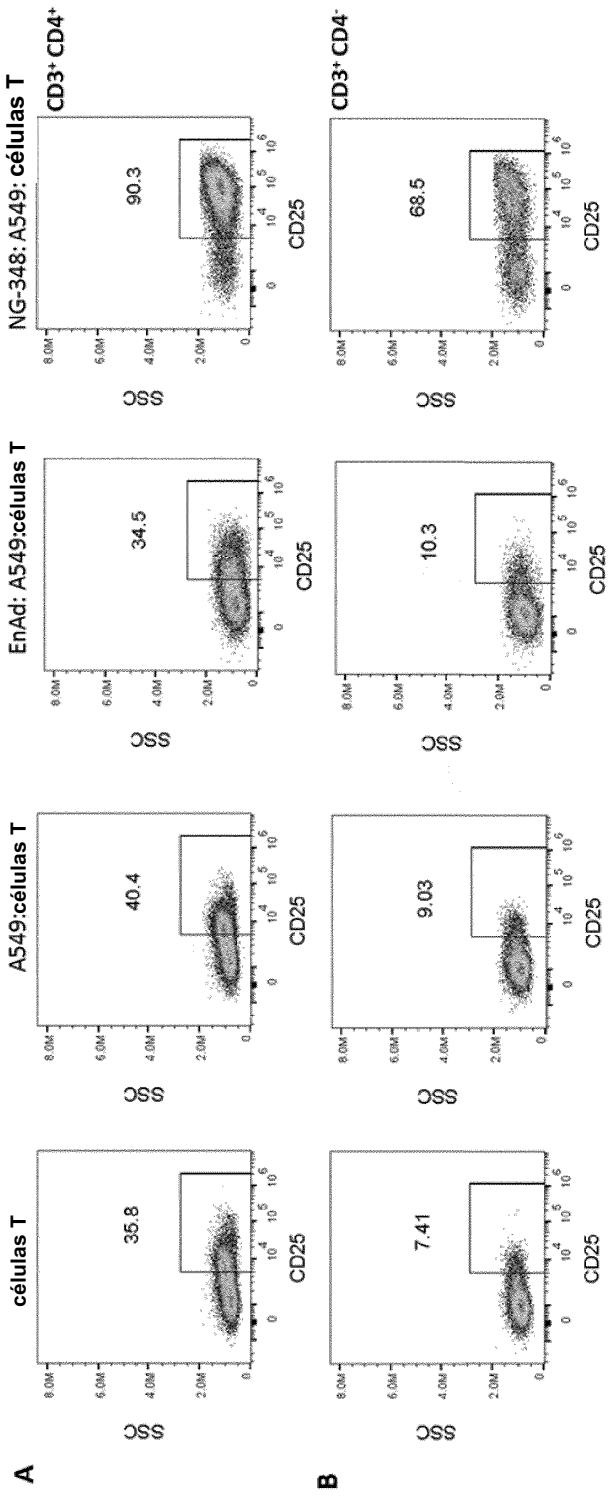
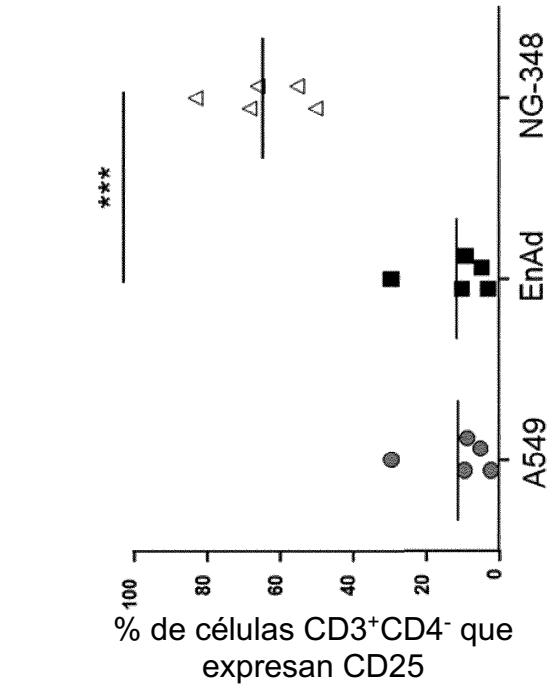


Figura 18 A y B



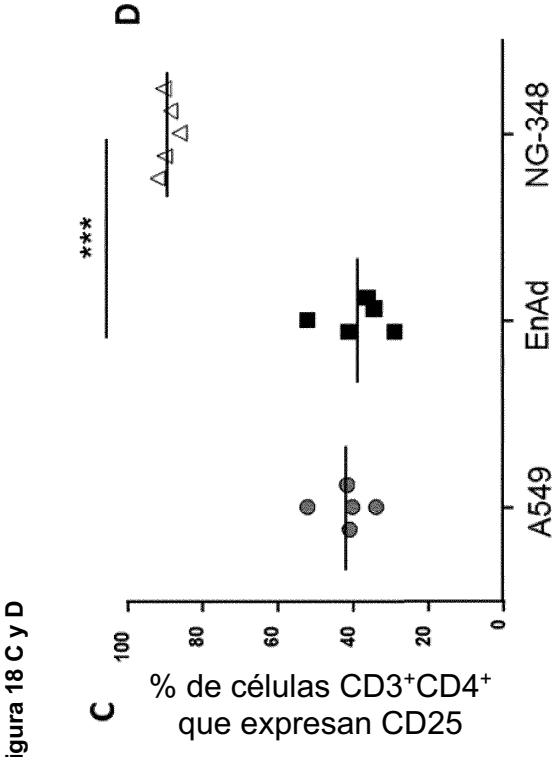


Figura 18 C y D

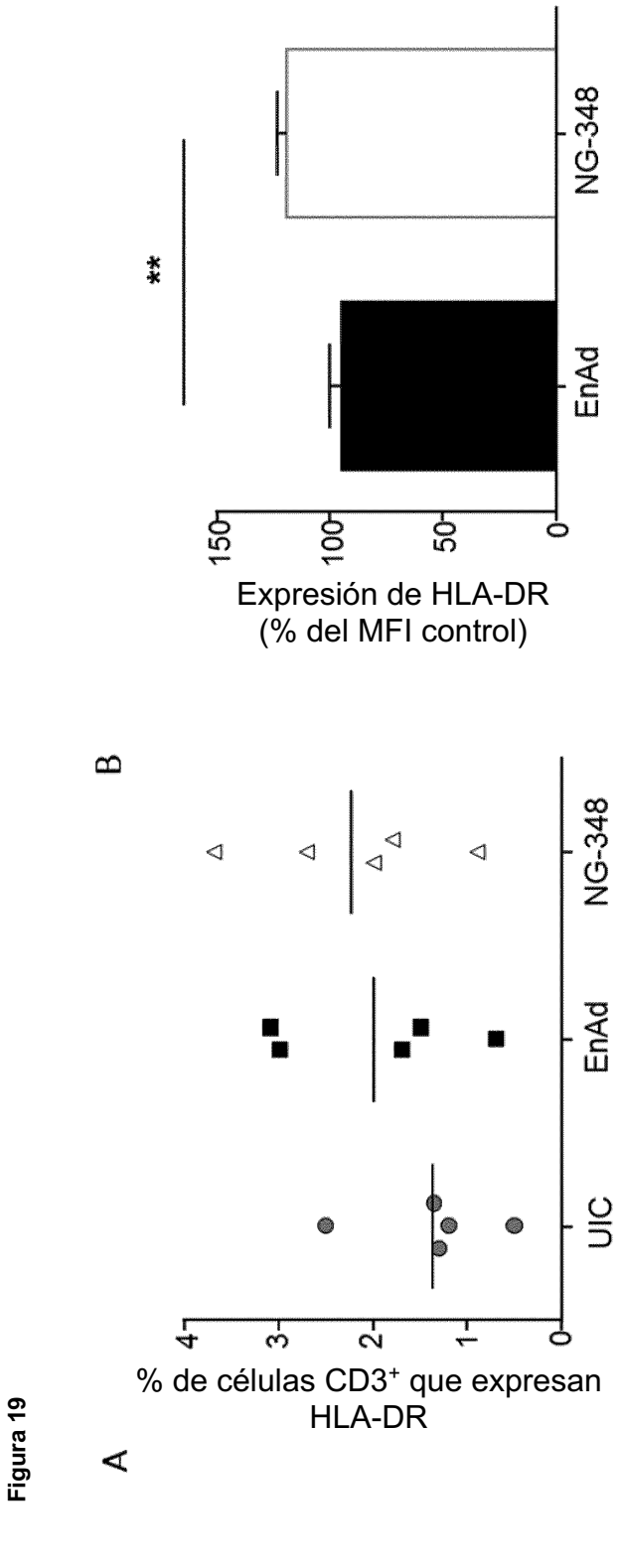

A
% de células CD3+ que expresan HLA-DR
0
1
2
3
4
UIC
EnAd
NG-348
B
Expresión de HLA-DR (% del MFI control)
0
50
100
150
**
EnAd
NG-348

Figura 19

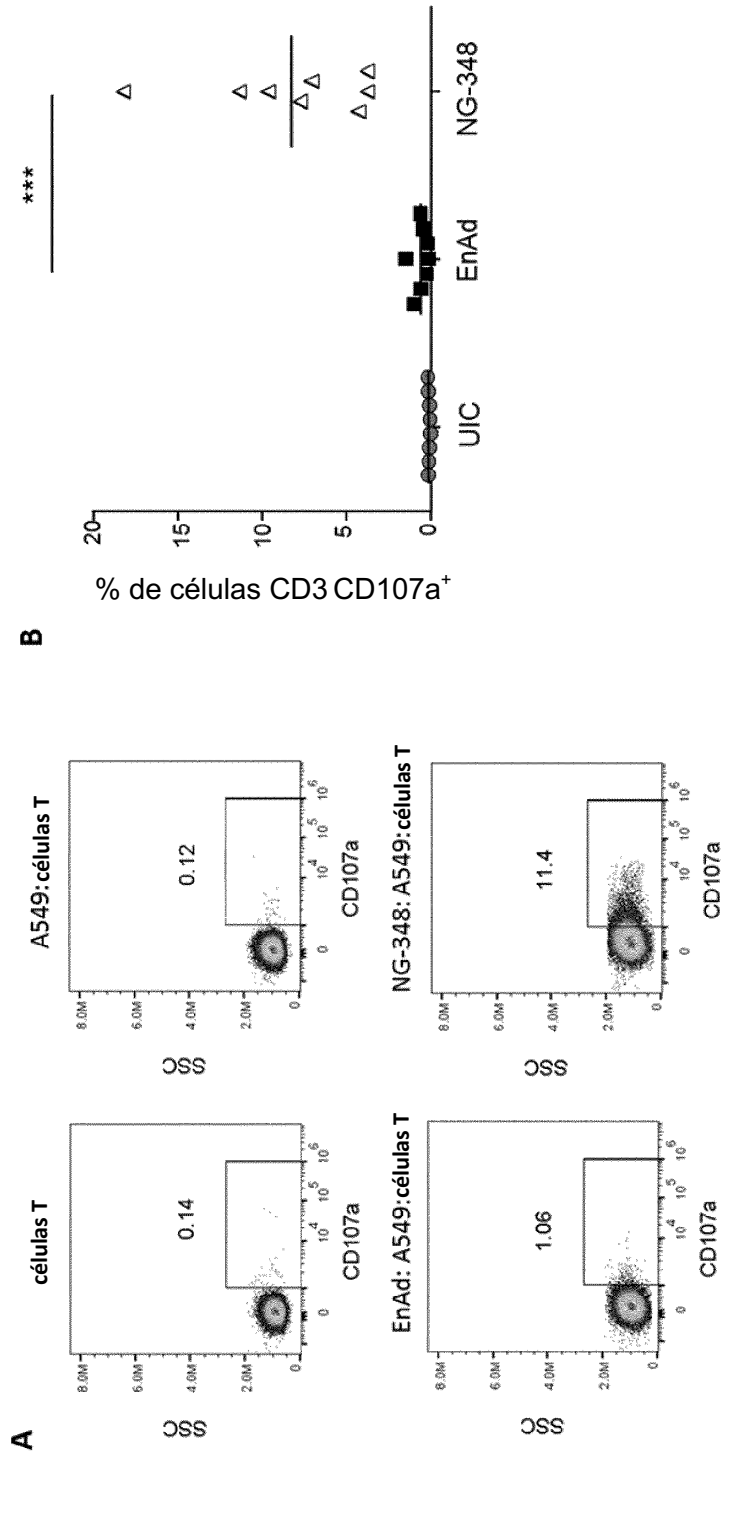


Figura 20A y B

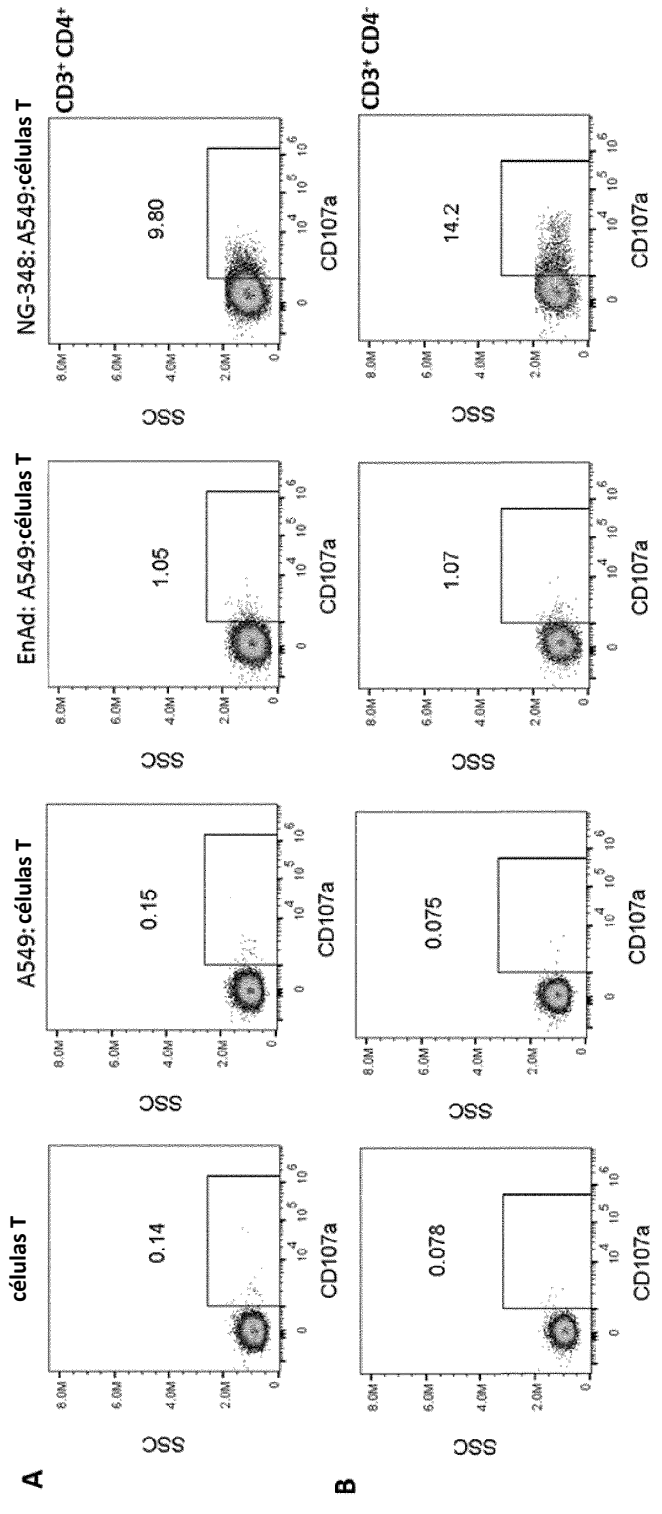


Figura 21A y B

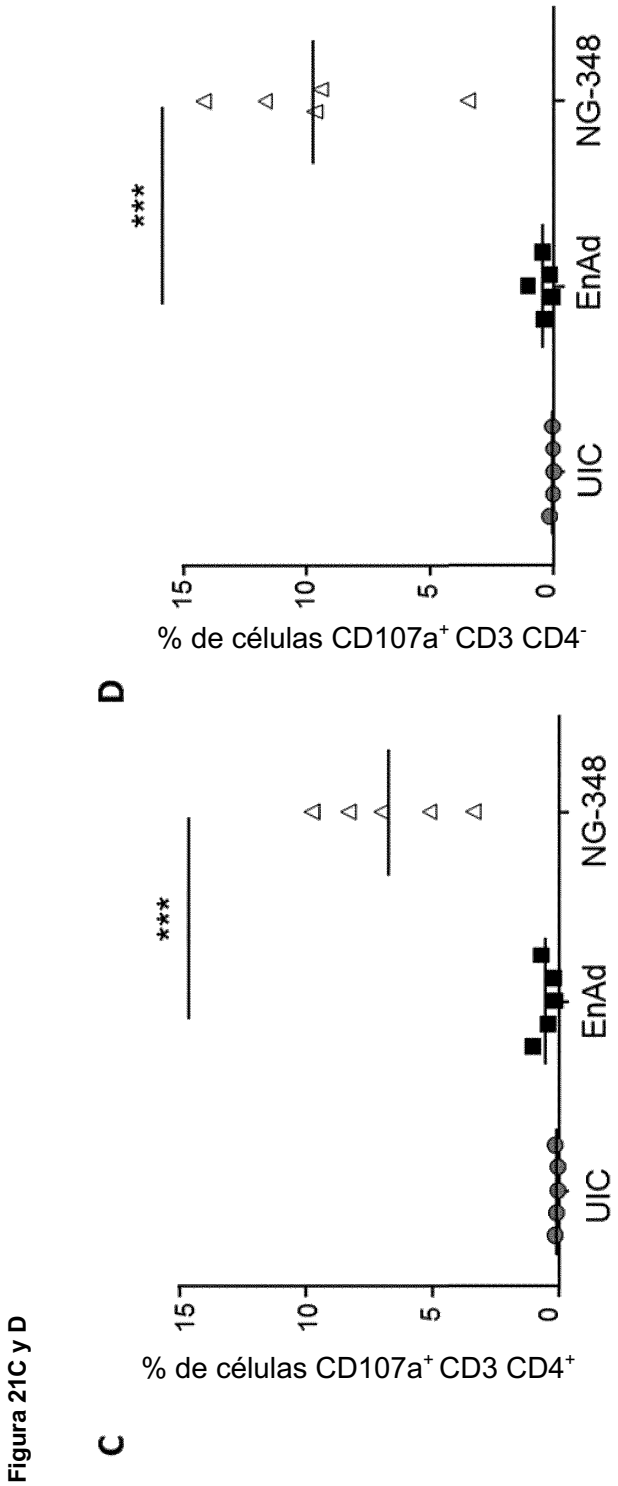
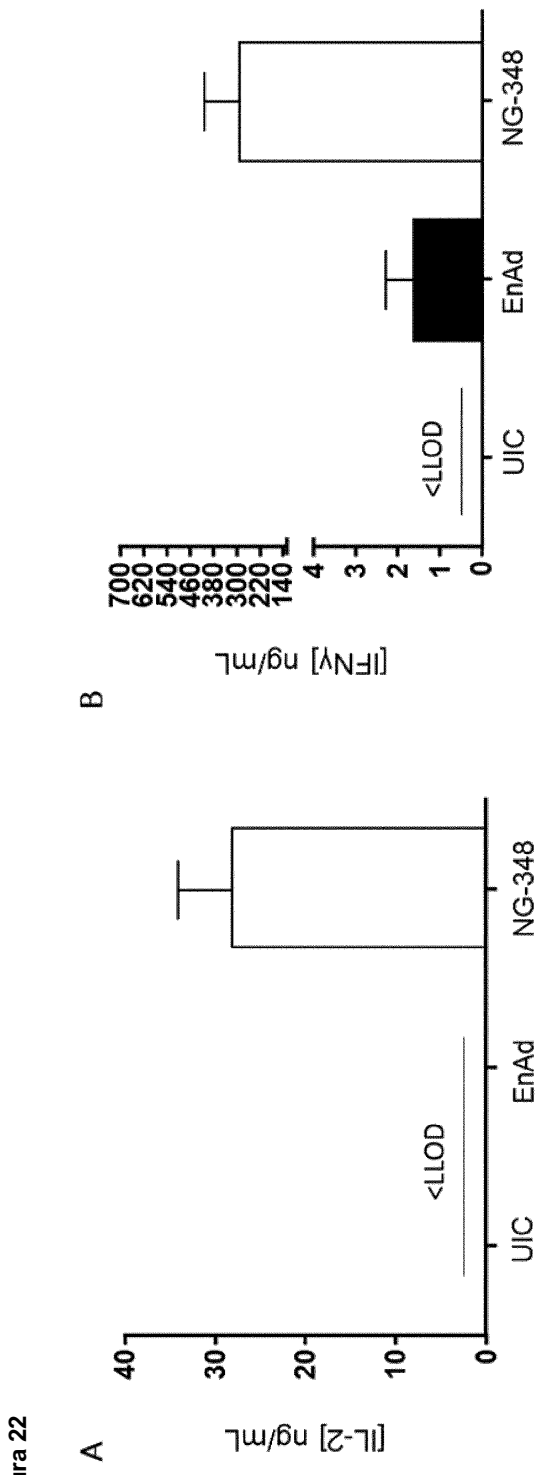


Figura 21C y D

Figura 22


A
[IL-2] ng/mL
40
30
20
10
0
<LLOD
UIC
EnAd
NG-348
B
[IFNγ] ng/mL
700
620
540
460
380
300
220
140
4
3
2
1
0
<LLOD
UIC
EnAd
NG-348

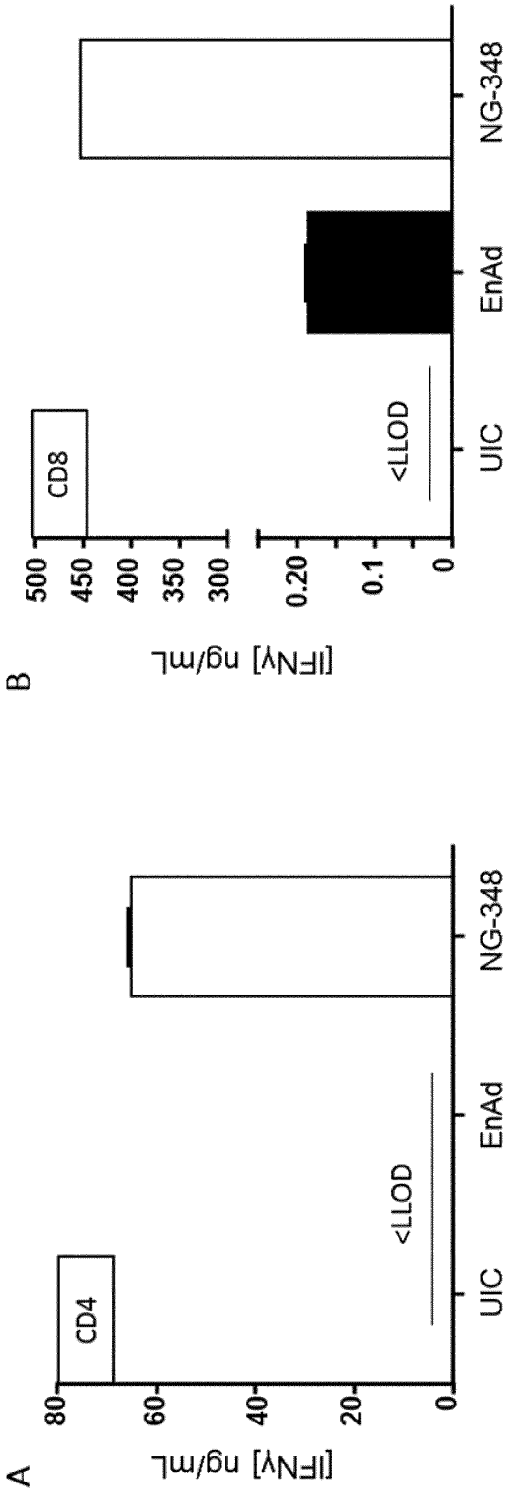

A
[IFNγ] ng/mL
80
60
40
20
0
CD4
<LLOD
UIC
EnAd
NG-348
B
[IFNγ] ng/mL
500
450
400
350
300
0.20
0.1
0
CD8
<LLOD
UIC
EnAd
NG-348

Figura 23

Figura 24

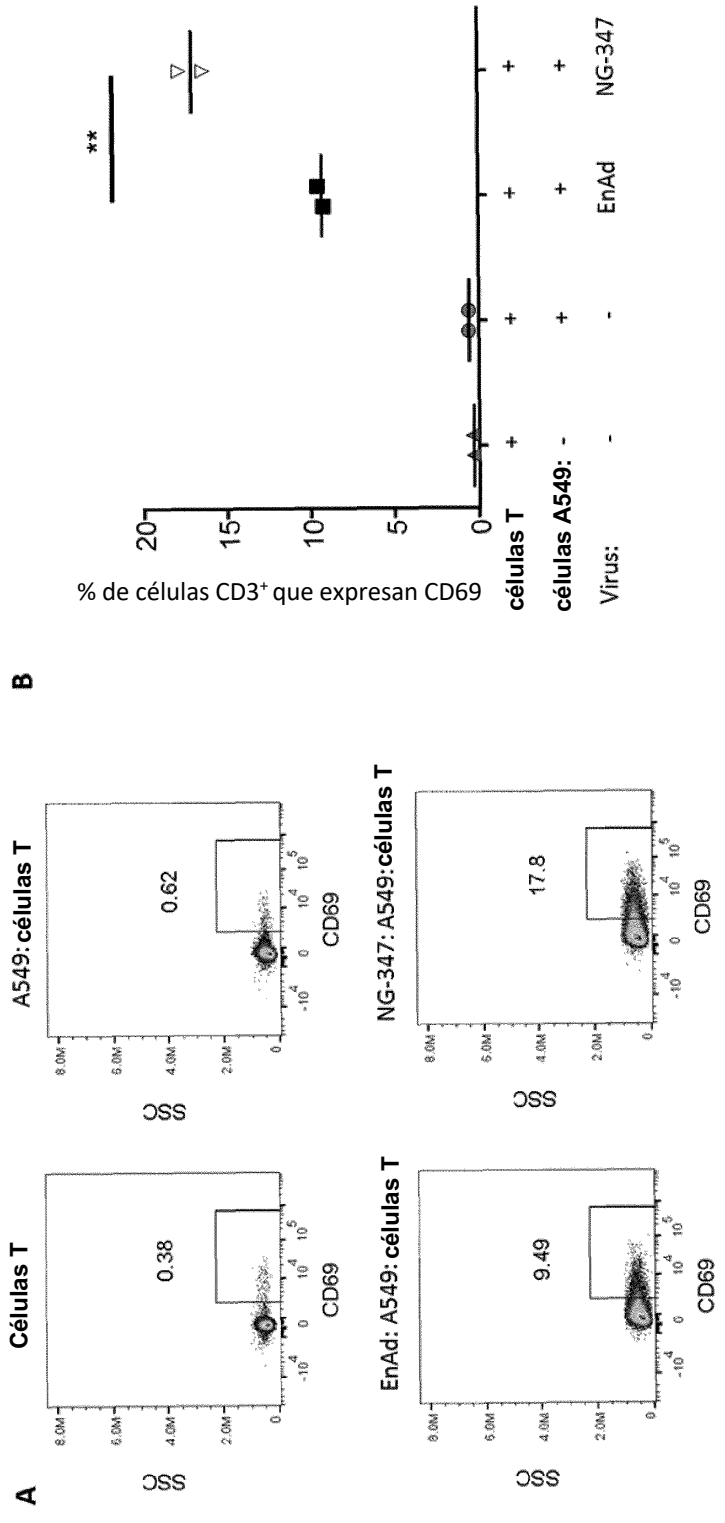

A
Células T
A549: células T
EnAd: A549: células T
NG-347: A549: células T
0.38
0.62
9.49
17.8
SSC
CD69
B
% de células CD3+ que expresan CD69
**
células T
células A549:
Virus:
EnAd
NG-347

Figura 25

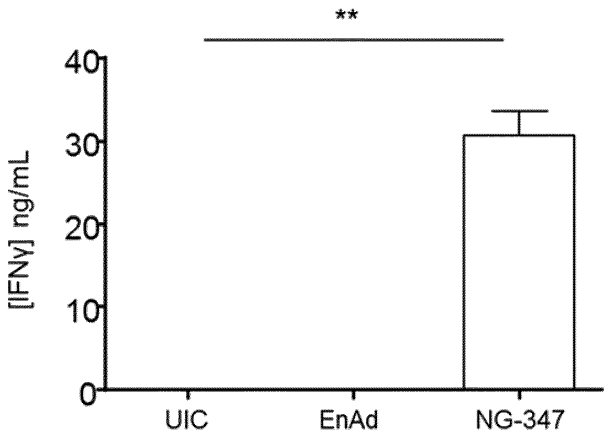
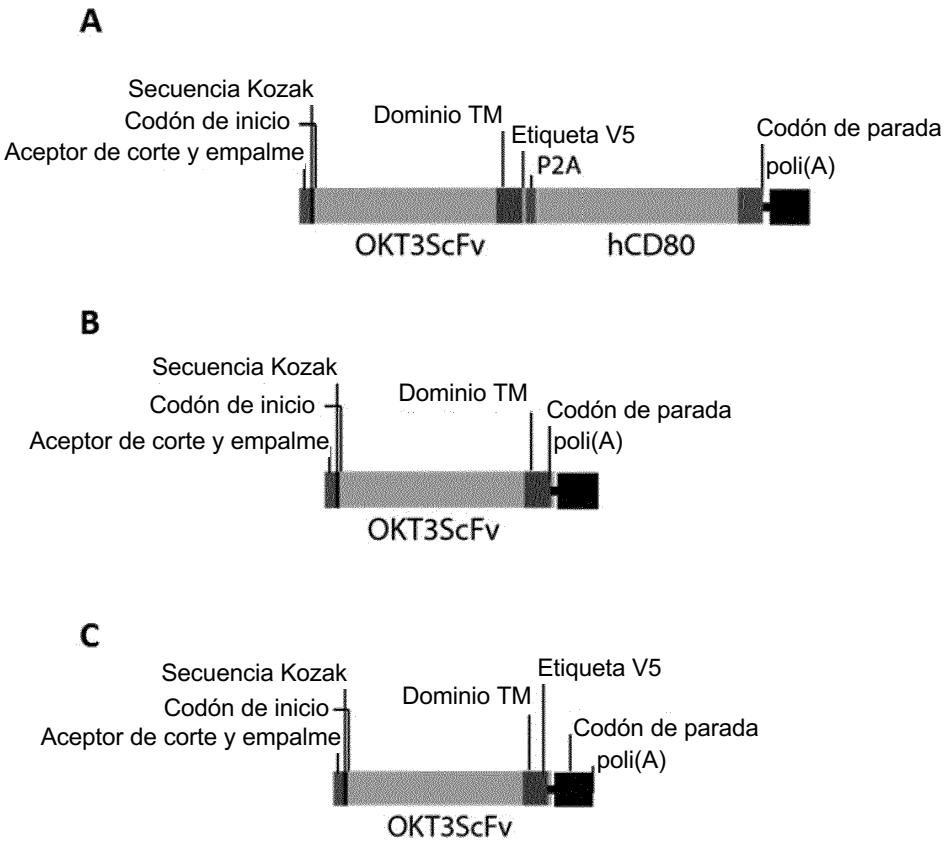


Figura 26



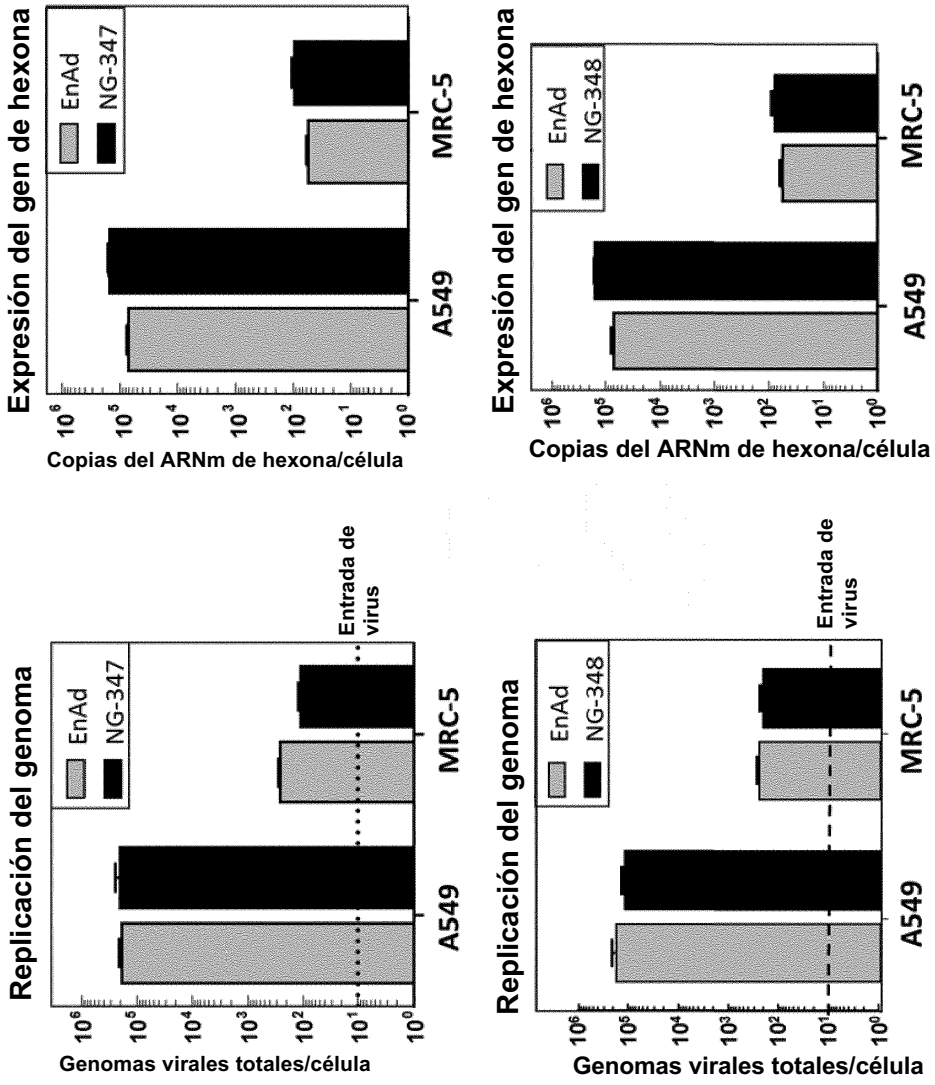

Expresión del gen de hexona
EnAd
NG-347
NG-348
A549
MRC-5
Copias del ARNm de hexona/célula
Replicación del genoma
Entrada de virus
Genomas virales totales/célula

Figura 27

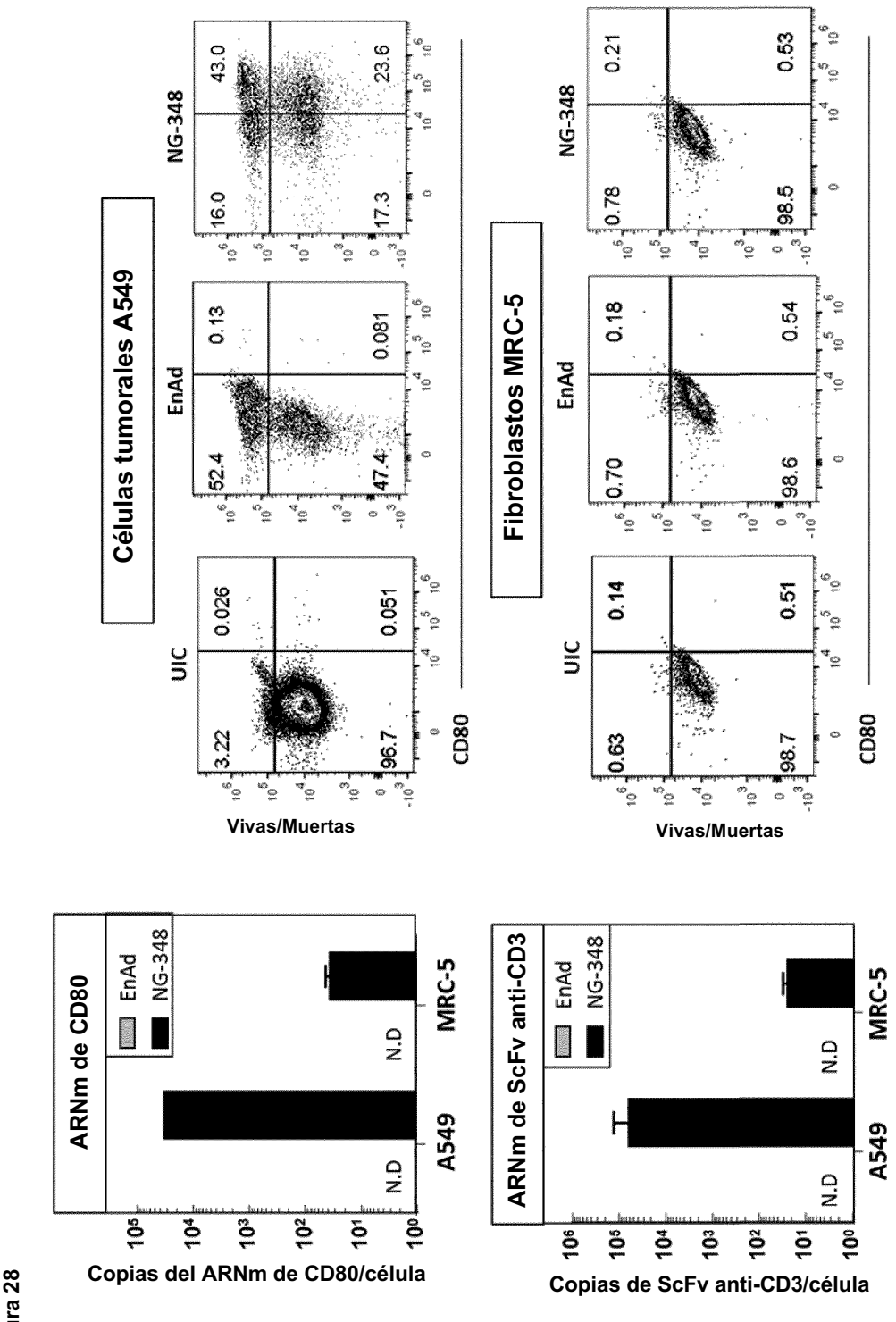
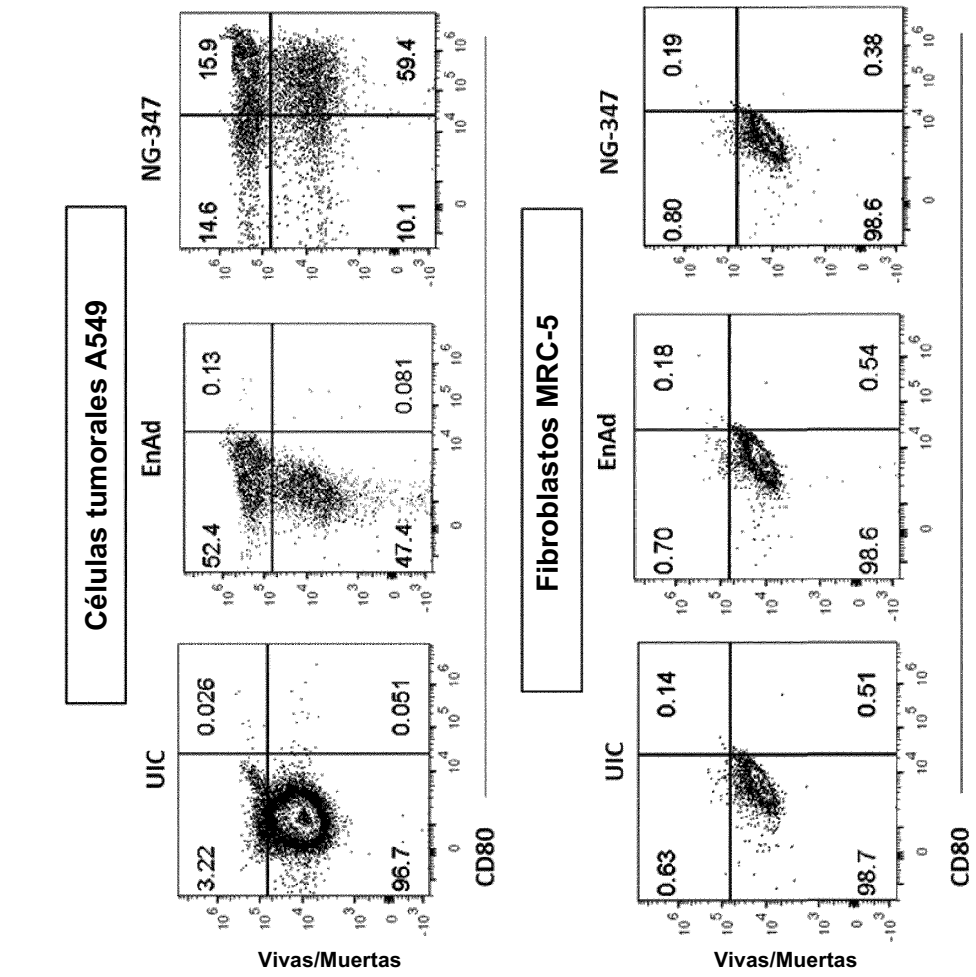

Células tumorales A549
UIC
EnAd
NG-348
3.22
0.026
96.7
0.051
52.4
0.13
47.4
0.081
16.0
43.0
17.3
23.6
Vivas/Muertas
CD80
Fibroblastos MRC-5
0.63
0.14
98.7
0.51
0.70
0.18
98.6
0.54
0.78
0.21
98.5
0.53
ARNm de CD80
EnAd
NG-348
N.D
N.D
A549
MRC-5
Copias del ARNm de CD80/célula
ARNm de ScFv anti-CD3
Copias de ScFv anti-CD3/célula

Figura 28


Células tumorales A549
Fibroblastos MRC-5
UIC
EnAd
NG-347
3.22
0.026
96.7
0.051
52.4
0.13
47.4
0.081
14.6
15.9
10.1
59.4
0.63
0.14
98.7
0.51
0.70
0.18
98.6
0.54
0.80
0.19
98.6
0.38
Vivas/Muertas
CD80

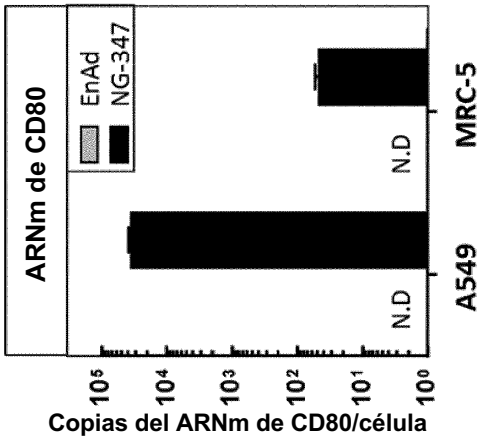

ARNm de CD80
EnAd
NG-347
N.D
N.D
A549
MRC-5
Copias del ARNm de CD80/célula

Figura 29

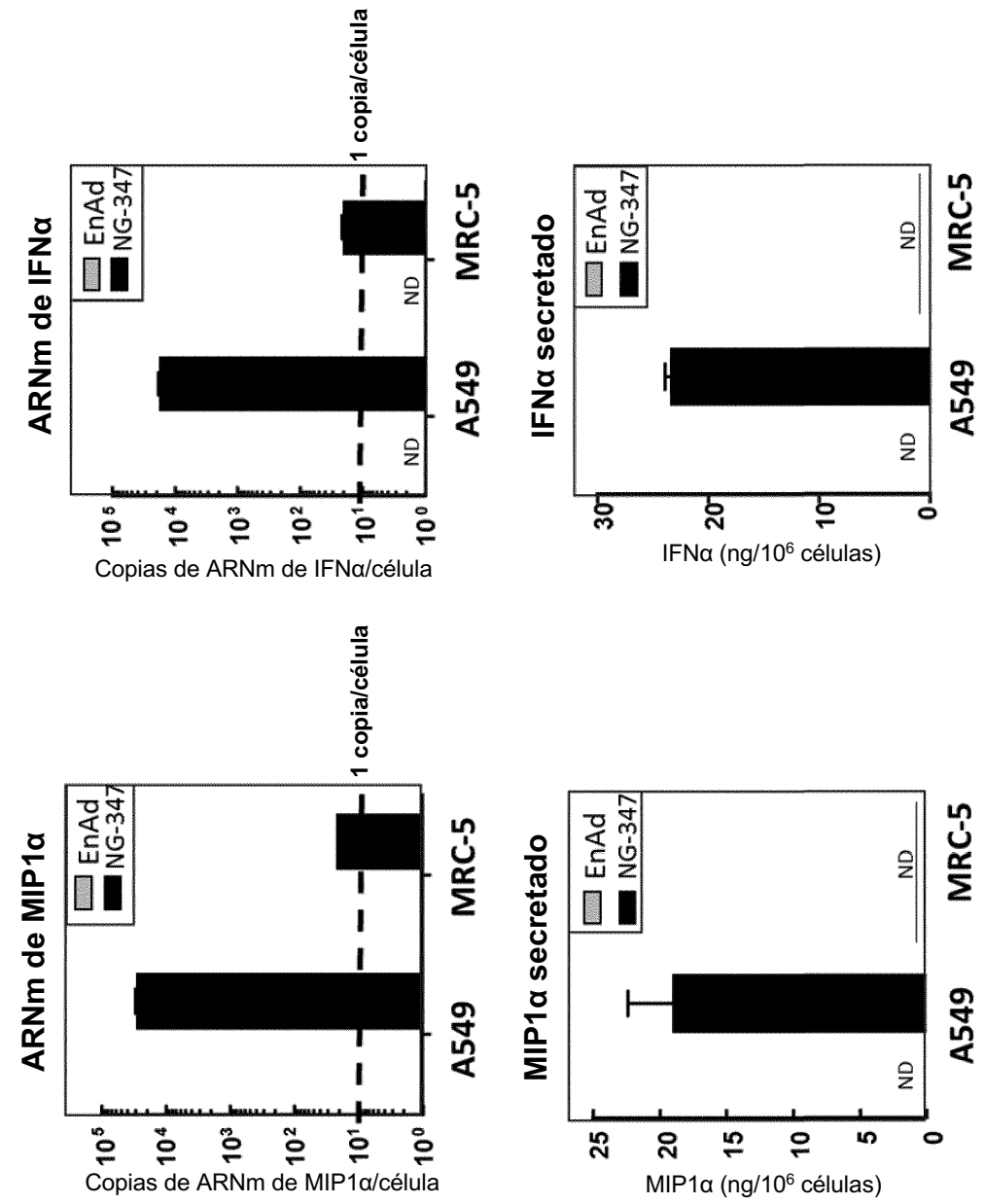

ARNm de IFNα
EnAd
NG-347
1 copia/célula
ND
ND
A549
MRC-5
Copias de ARNm de IFNα/célula
IFNα secretado
IFNα (ng/10^6 células)
ARNm de MIP1α
Copias de ARNm de MIP1α/célula
MIP1α secretado
MIP1α (ng/10^6 células)

Figura 30

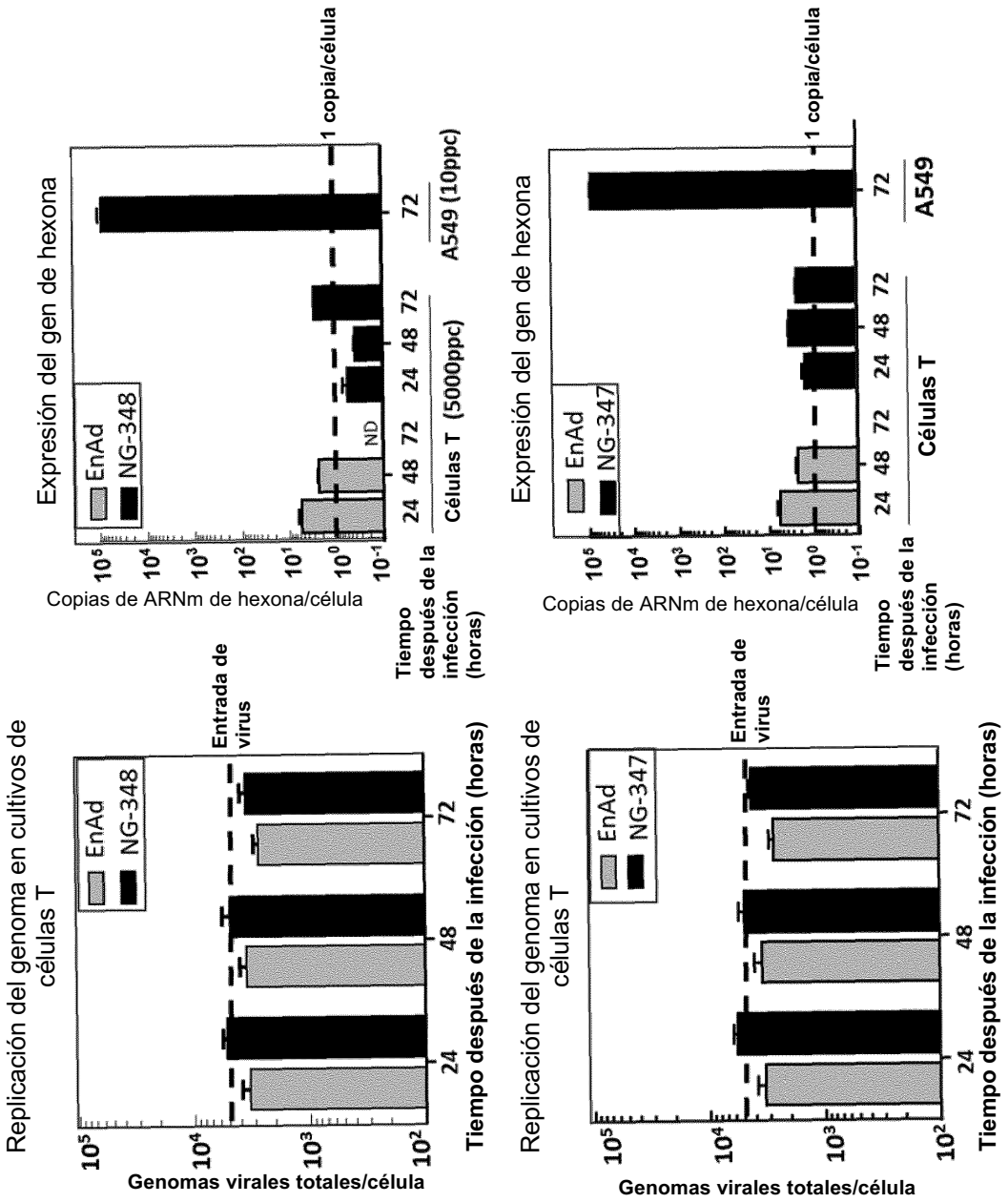

Expresión del gen de hexona
EnAd
NG-348
1 copia/célula
Copias de ARNm de hexona/célula
ND
24 48 72 24 48 72
Células T (5000ppc)
72
A549 (10ppc)
Tiempo después de la infección (horas)
Replicación del genoma en cultivos de células T
Entrada de virus
Genomas virales totales/célula
Tiempo después de la infección (horas)
Expresión del gen de hexona
EnAd
NG-347
1 copia/célula
Copias de ARNm de hexona/célula
24 48 72 24 48 72
Células T
72
A549
Tiempo después de la infección (horas)
Replicación del genoma en cultivos de células T
Entrada de virus
EnAd
NG-347
Genomas virales totales/célula
Tiempo después de la infección (horas)

Figura 31

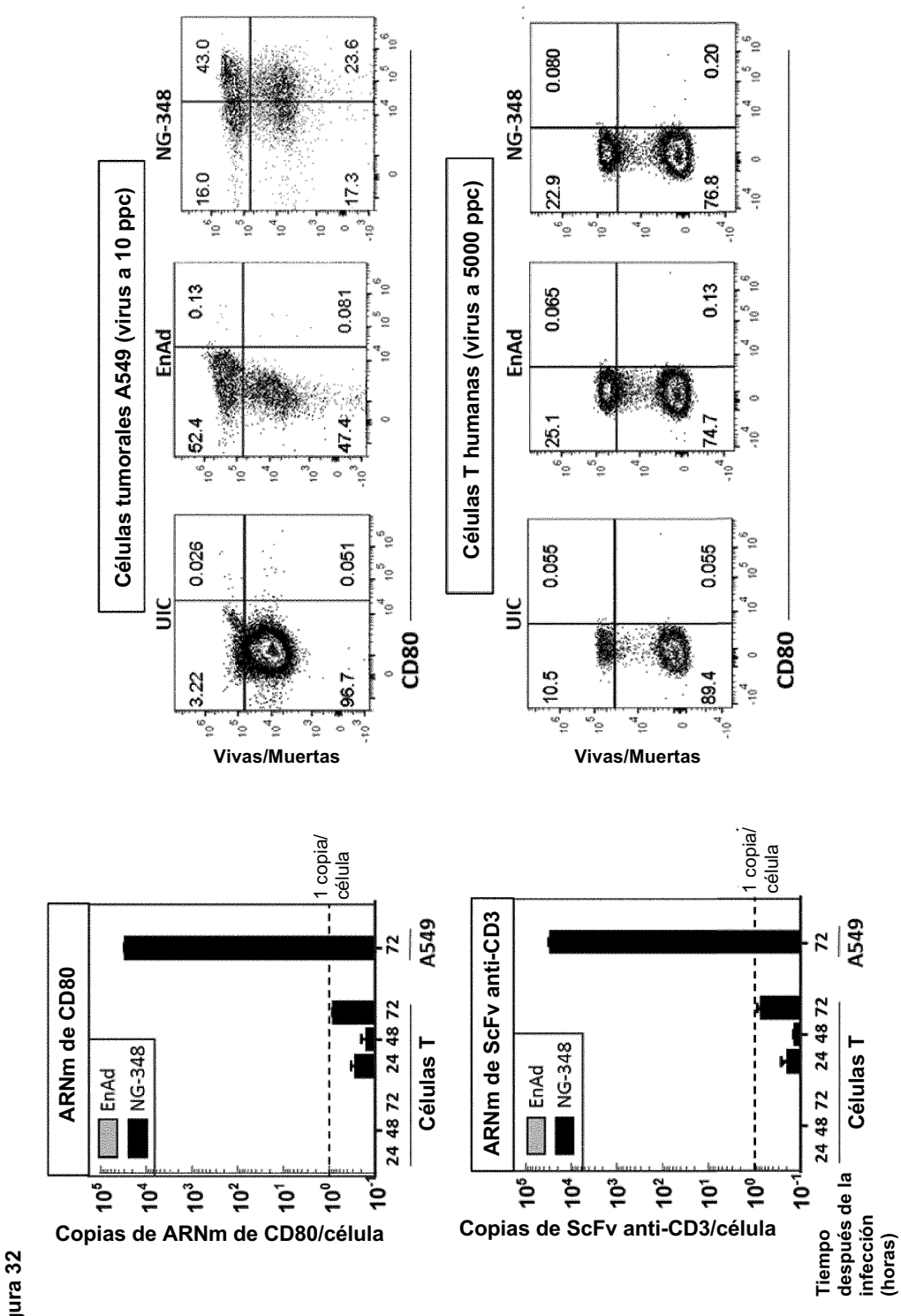

Células tumorales A549 (virus a 10 ppc)
Células T humanas (virus a 5000 ppc)
UIC
EnAd
NG-348
3.22
96.7
0.026
0.051
52.4
47.4
0.13
0.081
16.0
17.3
43.0
23.6
10.5
89.4
0.055
0.055
25.1
74.7
0.065
0.13
22.9
76.8
0.080
0.20
CD80
Vivas/Muertas
ARNm de CD80
ARNm de ScFv anti-CD3
EnAd
NG-348
1 copia/ célula
Copias de ARNm de CD80/célula
Copias de ScFv anti-CD3/célula
24 48 72 24 48 72
Células T
A549
Tiempo después de la infección (horas)

Figura 32

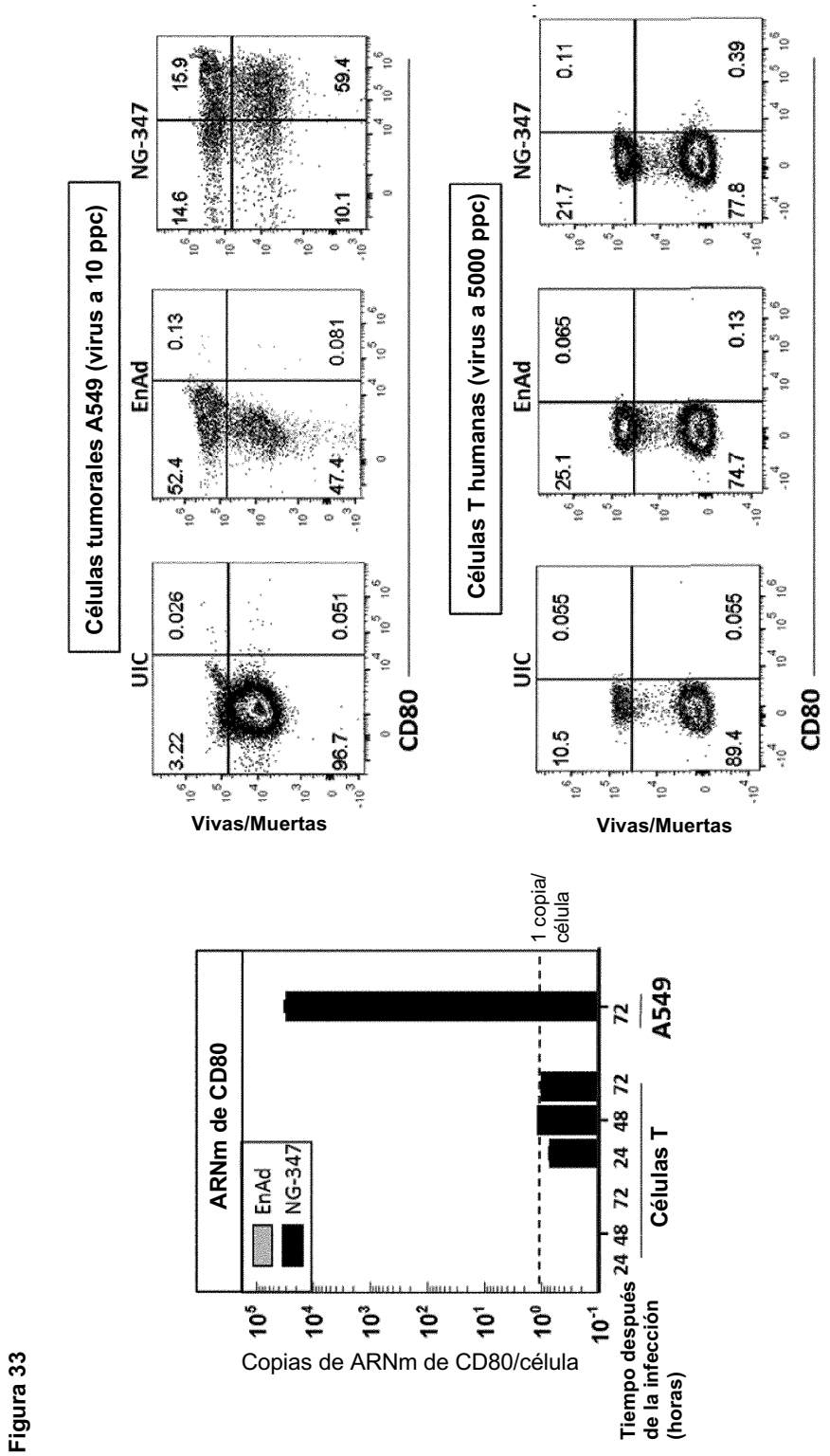

Células tumorales A549 (virus a 10 ppc)
UIC
EnAd
NG-347
3.22
0.026
96.7
0.051
52.4
0.13
47.4
0.081
14.6
15.9
10.1
59.4
Vivas/Muertas
CD80
Células T humanas (virus a 5000 ppc)
10.5
0.055
89.4
0.055
25.1
0.065
74.7
0.13
21.7
0.11
77.8
0.39
ARNm de CD80
EnAd
NG-347
1 copia/ célula
Copias de ARNm de CD80/célula
Tiempo después de la infección (horas)
Células T
A549
24 48 72 24 48 72 72

Figura 33

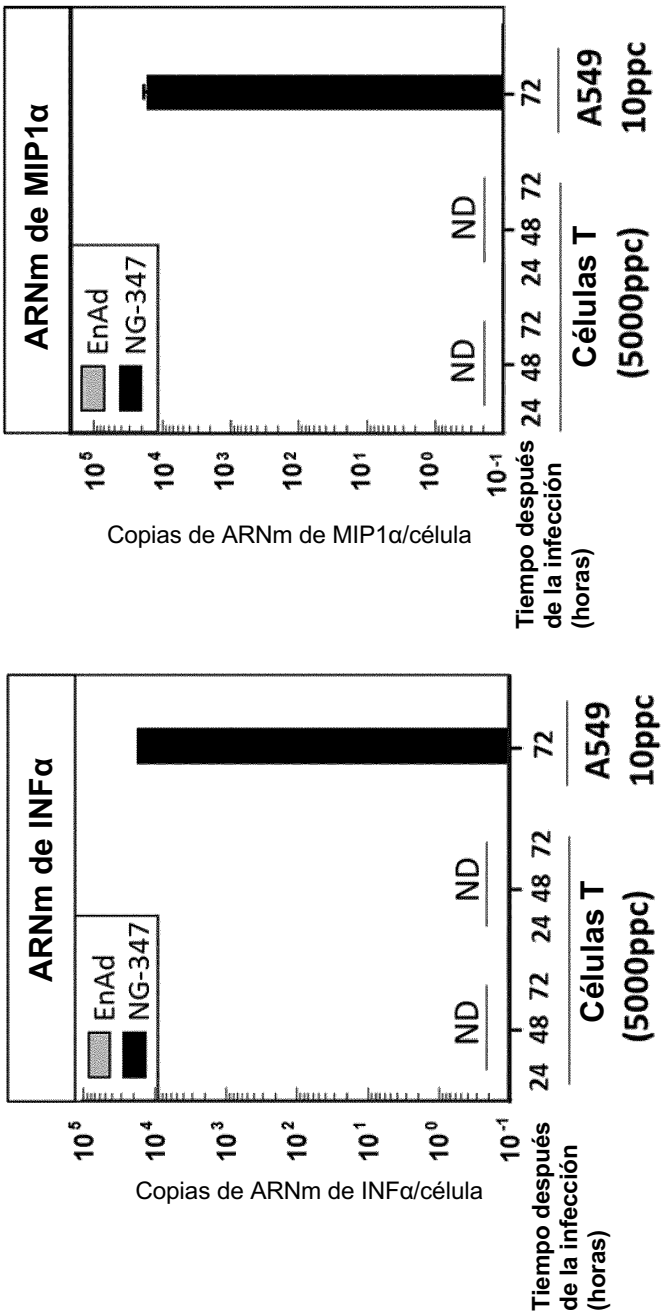

ARNm de MIP1α
EnAd
NG-347
ND
ND
Copias de ARNm de MIP1α/célula
Tiempo después de la infección (horas)
24 48 72 24 48 72
Células T (5000ppc)
A549 10ppc
ARNm de INFα
EnAd
NG-347
ND
ND
Copias de ARNm de INFα/célula
Tiempo después de la infección (horas)
24 48 72 24 48 72
Células T (5000ppc)
A549 10ppc

Figura 34

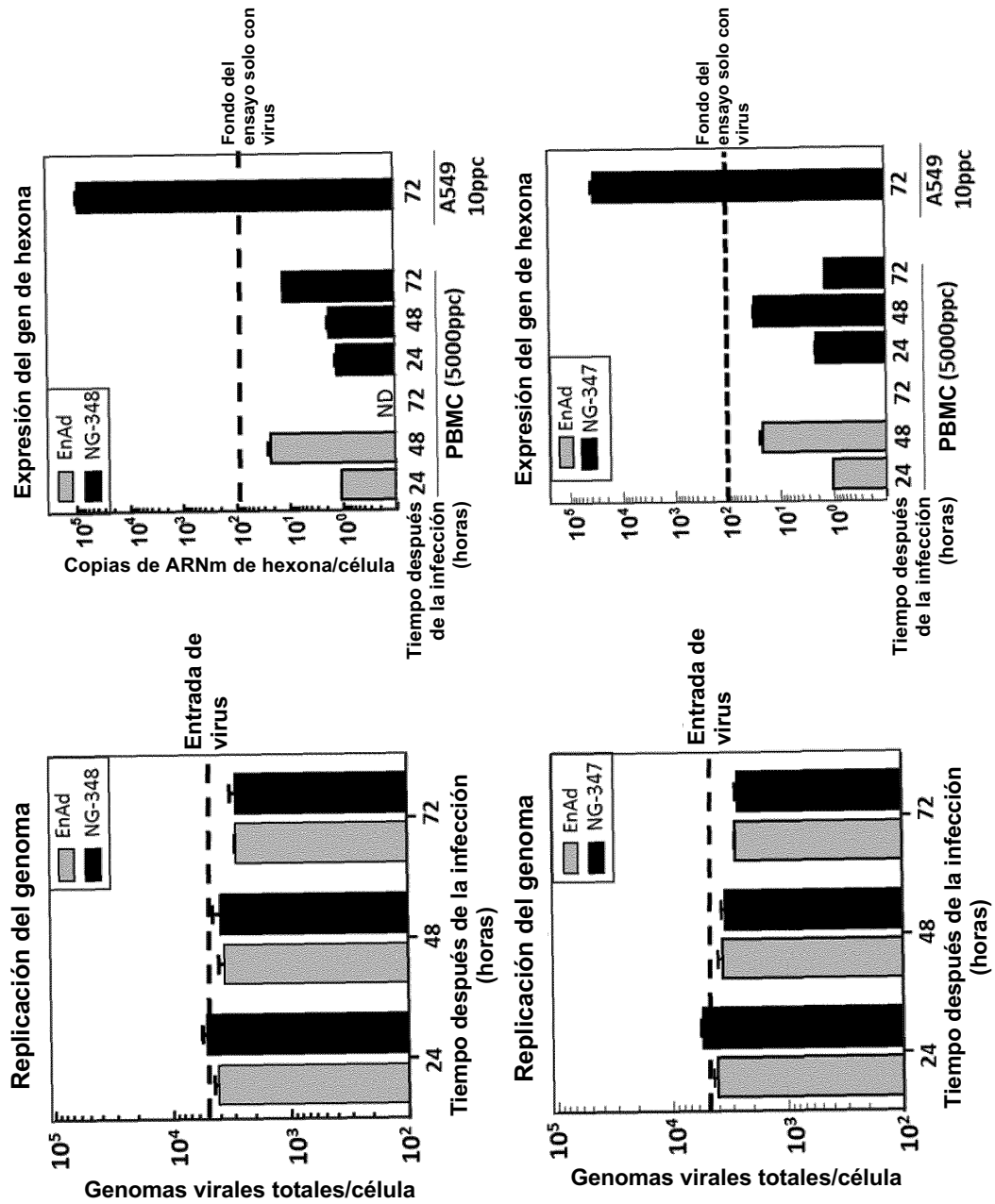

Expresión del gen de hexona
Fondo del ensayo solo con virus
EnAd
NG-348
NG-347
ND
Copias de ARNm de hexona/célula
Tiempo después de la infección (horas)
PBMC (5000ppc)
A549 10ppc
Replicación del genoma
Entrada de virus
Genomas virales totales/célula

Figura 35

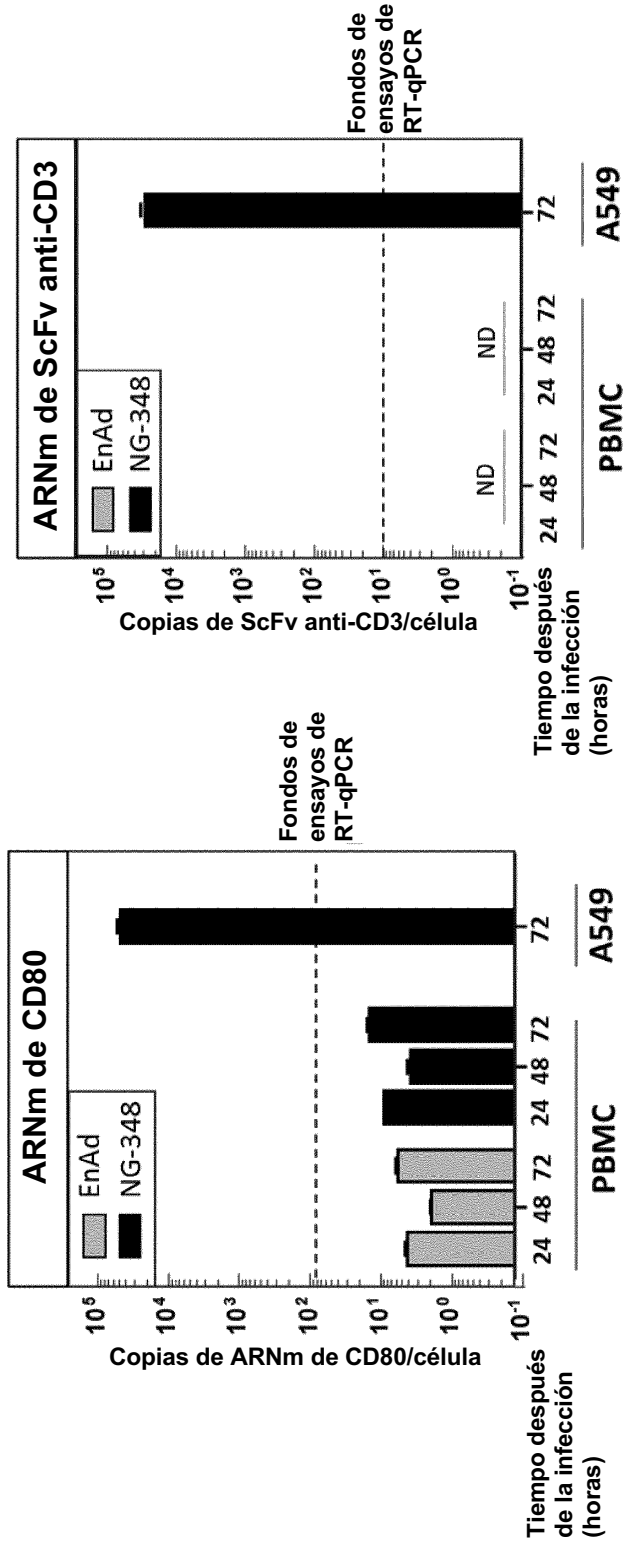

ARNm de ScFv anti-CD3
EnAd
NG-348
Fondos de ensayos de RT-qPCR
ND
ND
Copias de ScFv anti-CD3/célula
Tiempo después de la infección (horas)
24 48 72 24 48 72
PBMC
A549
ARNm de CD80
EnAd
NG-348
Fondos de ensayos de RT-qPCR
Copias de ARNm de CD80/célula
Tiempo después de la infección (horas)
24 48 72 24 48 72
PBMC
A549

Figura 36

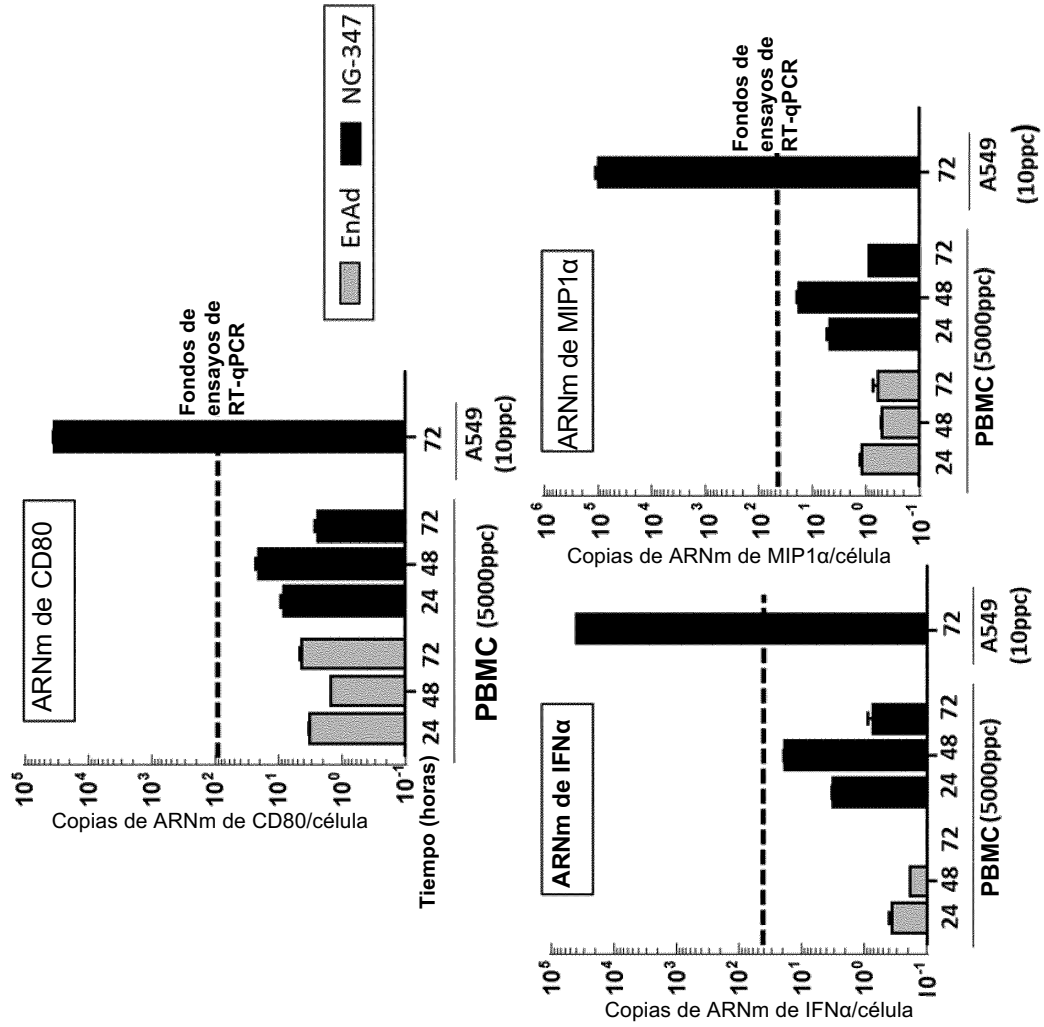

EnAd
NG-347
ARNm de CD80
Fondos de ensayos de RT-qPCR
Copias de ARNm de CD80/célula
Tiempo (horas)
24 48 72 24 48 72
PBMC (5000ppc)
72
A549 (10ppc)
ARNm de MIP1α
Copias de ARNm de MIP1α/célula
ARNm de IFNα
Copias de ARNm de IFNα/célula

Figura 37

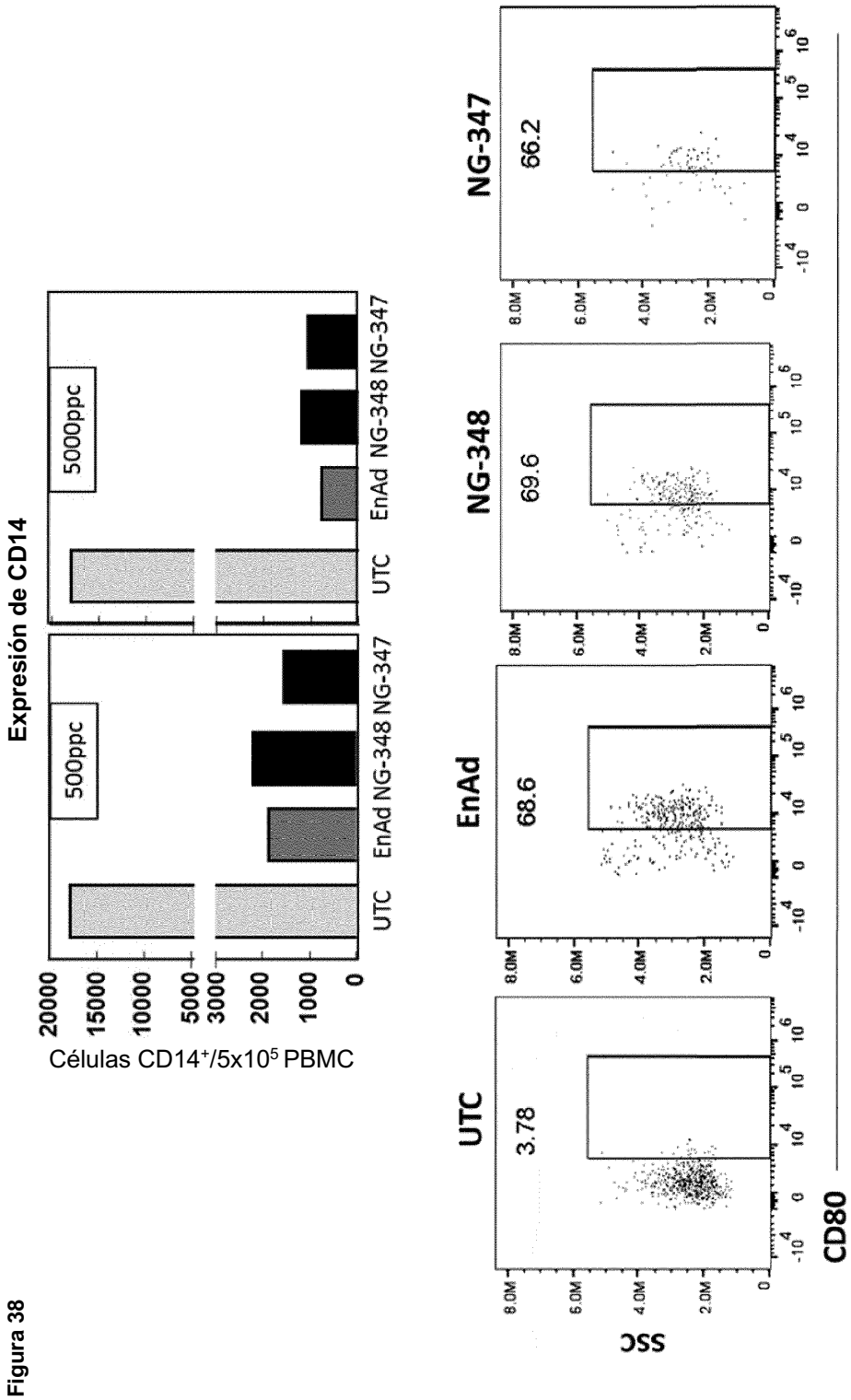

Expresión de CD14
500ppc
UTC
EnAd
NG-348
NG-347
Células CD14+/5x10^5 PBMC
20000
15000
10000
5000
3000
2000
1000
0
UTC
EnAd
NG-348
NG-347
3.78
68.6
69.6
66.2
SSC
CD80

Figura 38

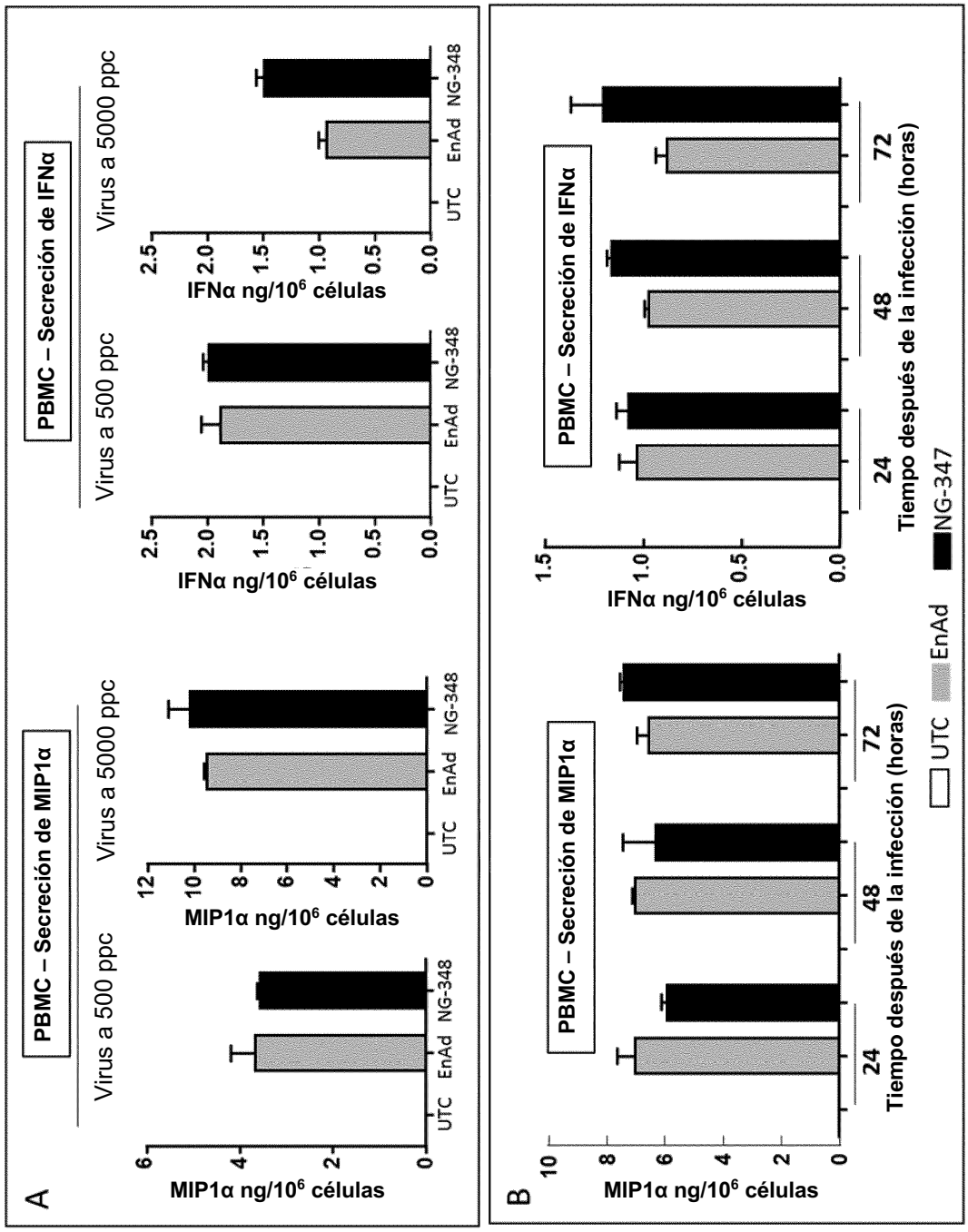

A
PBMC – Secreción de MIP1α
Virus a 500 ppc
Virus a 5000 ppc
MIP1α ng/10^6 células
UTC
EnAd
NG-348
PBMC – Secreción de IFNα
IFNα ng/10^6 células
B
Tiempo después de la infección (horas)
24
48
72
NG-347

Figura 39

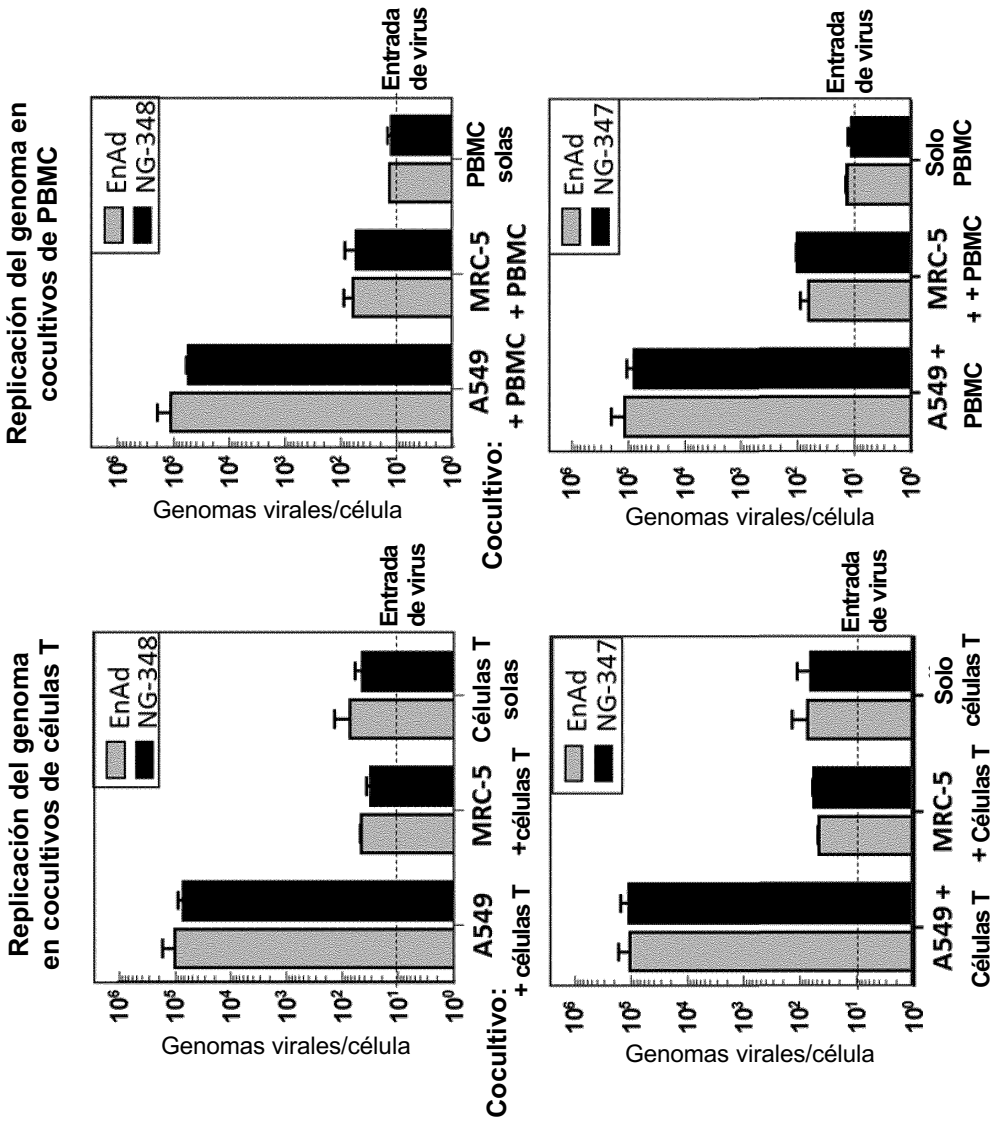

Replicación del genoma en cocultivos de PBMC
EnAd NG-348
Entrada de virus
Genomas virales/célula
Cocultivo:
A549 + PBMC
MRC-5 + PBMC
PBMC solas
EnAd NG-347
Solo PBMC
Replicación del genoma en cocultivos de células T
A549 + células T
MRC-5 +células T
Células T solas
A549 + Células T
MRC-5 + Células T
Solo células T

Figura 40

Figura 41

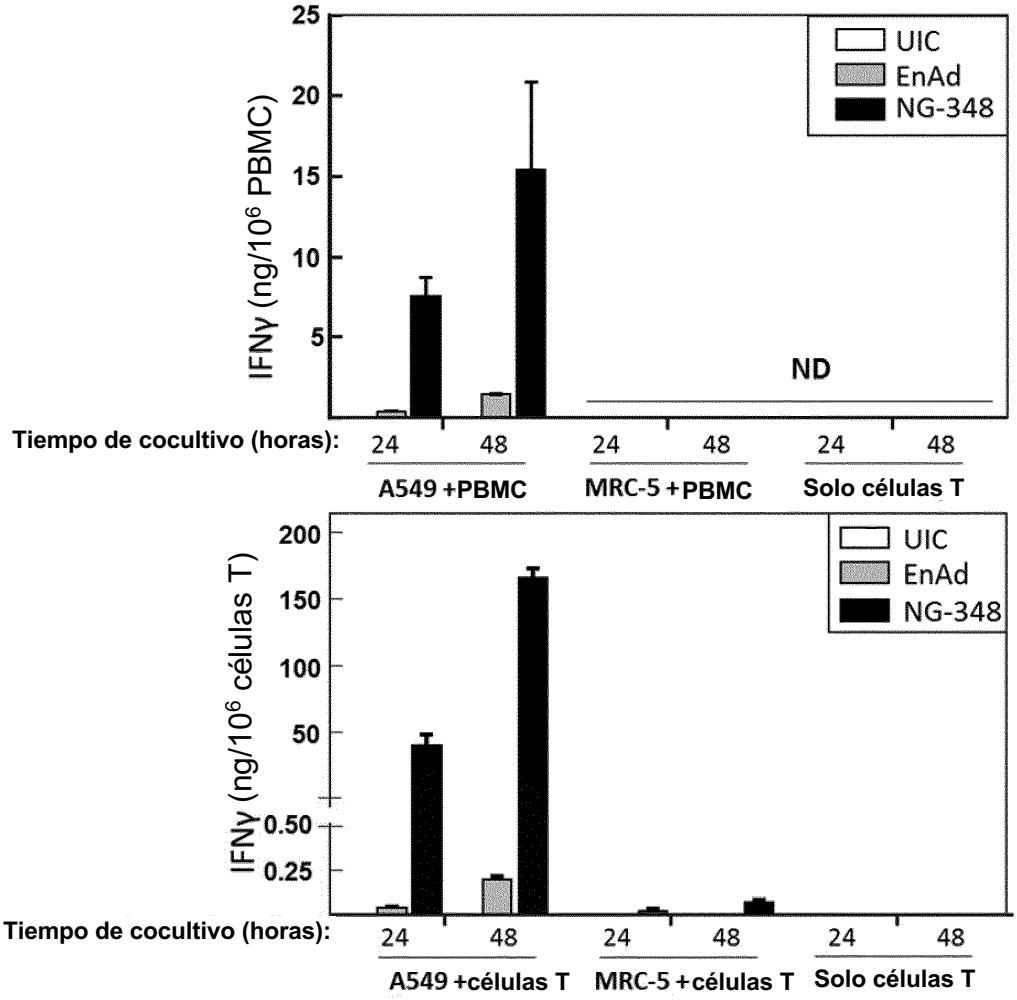

25
20
15
10
5
IFNγ (ng/10^6 PBMC)
UIC
EnAd
NG-348
ND
Tiempo de cocultivo (horas):
24
48
24
48
24
48
A549 +PBMC
MRC-5 +PBMC
Solo células T
200
150
100
50
0.50
0.25
IFNγ (ng/10^6 células T)
UIC
EnAd
NG-348
Tiempo de cocultivo (horas):
24
48
24
48
24
48
A549 +células T
MRC-5 +células T
Solo células T

Figura 42

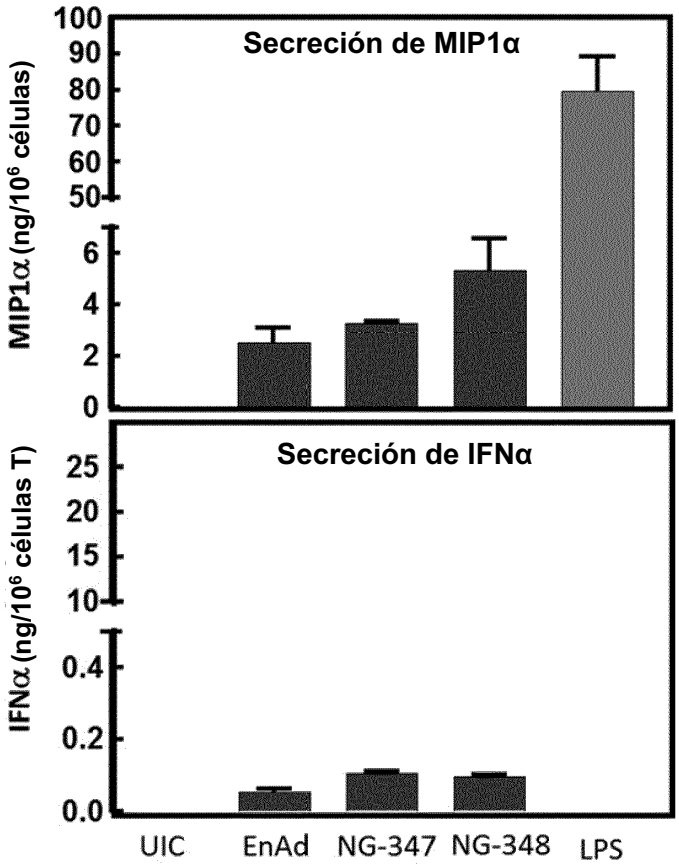
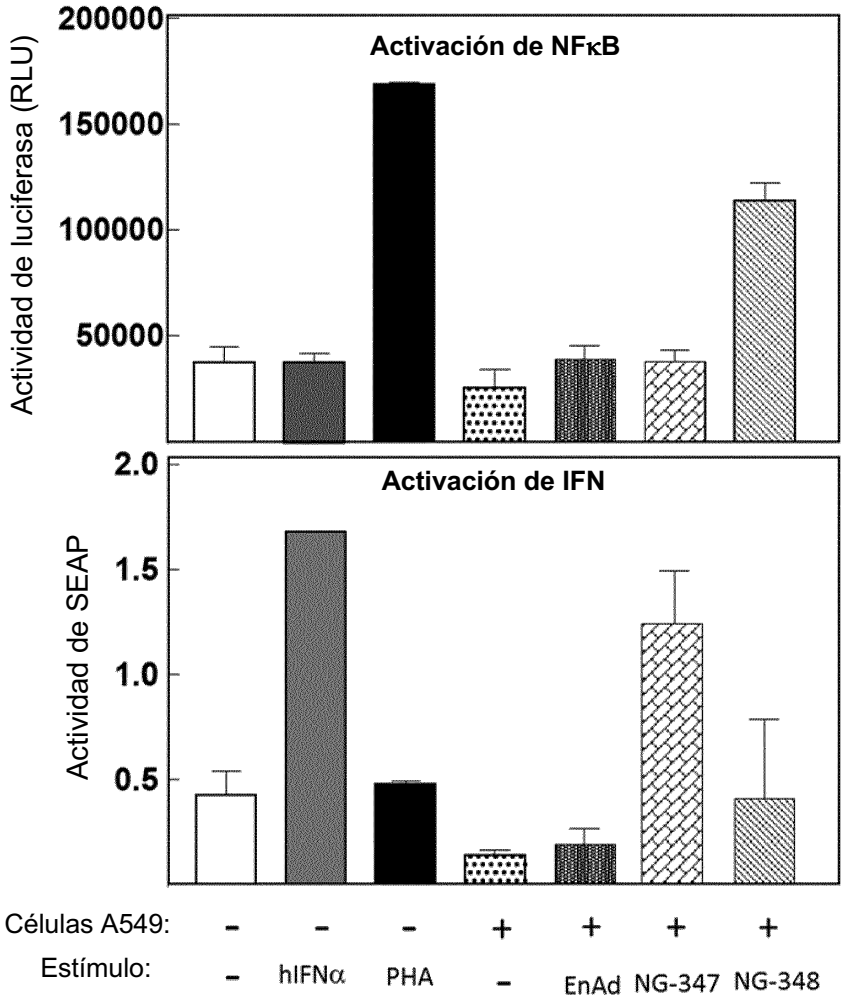

Secreción de MIP1α
MIP1α (ng/10^6 células)
100
90
80
70
60
50
6
4
2
0
Secreción de IFNα
IFNα (ng/10^6 células T)
25
20
15
10
0.4
0.2
0.0
UIC
EnAd
NG-347
NG-348
LPS

Figura 43


Activación de NFκB
Actividad de luciferasa (RLU)
200000
150000
100000
50000
Activación de IFN
Actividad de SEAP
2.0
1.5
1.0
0.5
Células A549: - - - + + + +
Estímulo: - hIFNα PHA - EnAd NG-347 NG-348

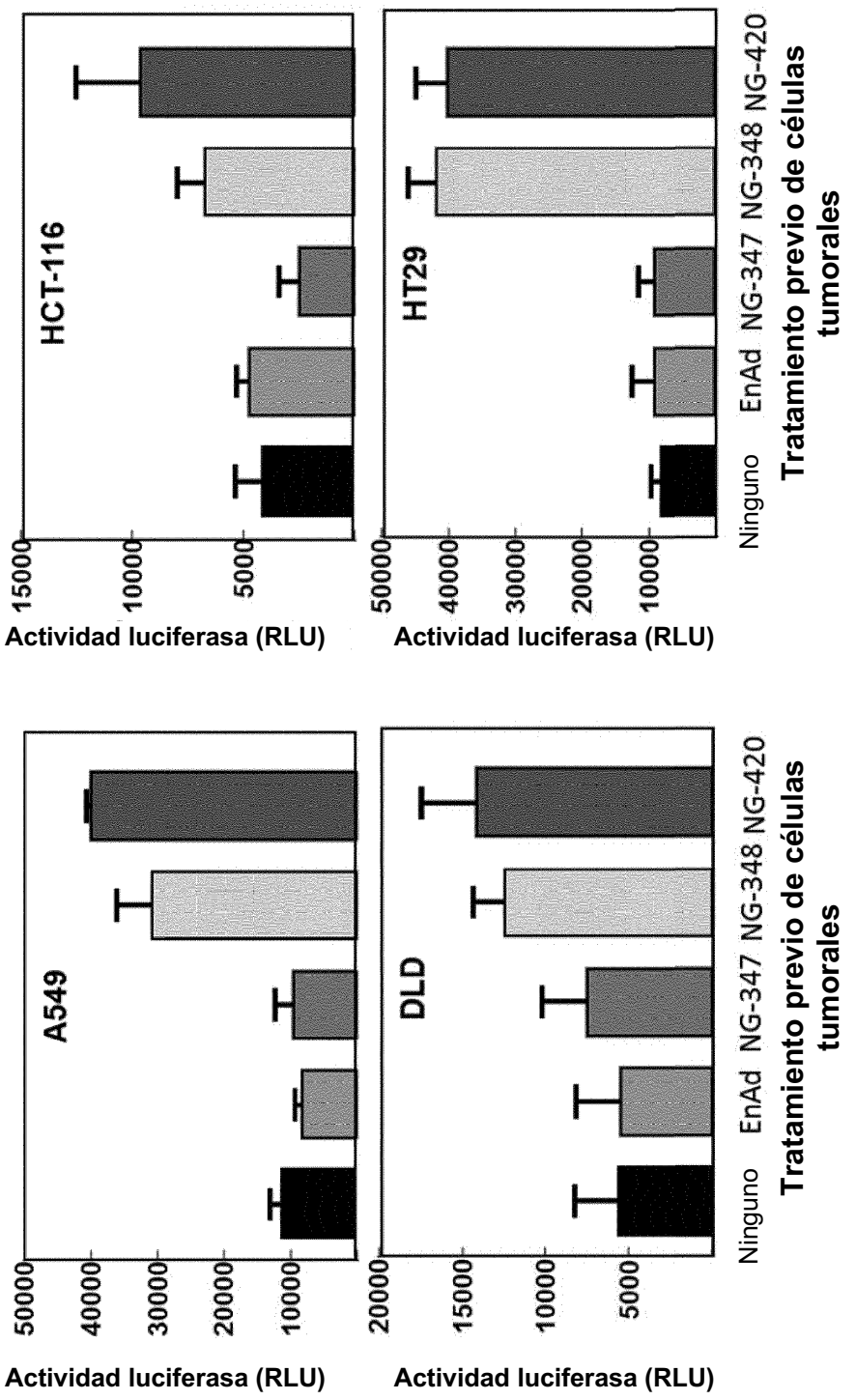
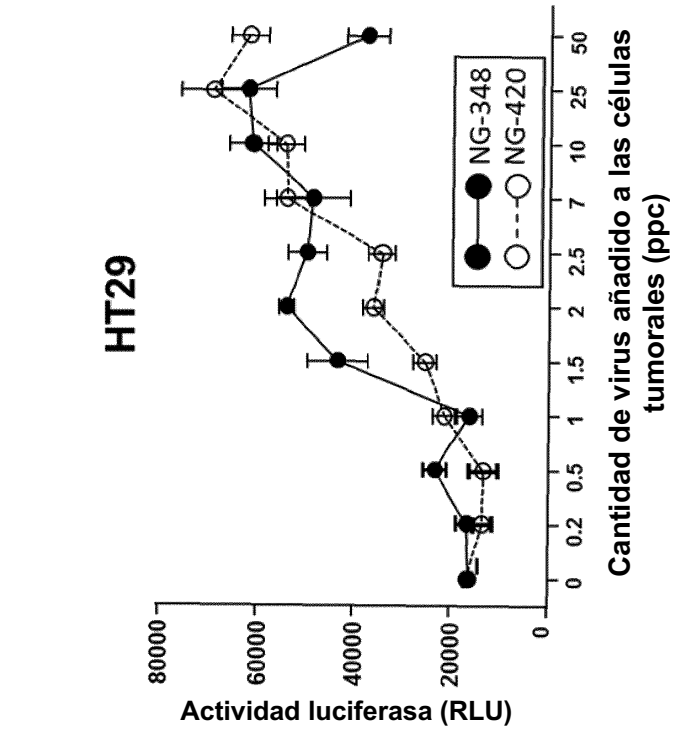

HCT-116
HT29
A549
DLD
Actividad luciferasa (RLU)
Ninguno
EnAd
NG-347
NG-348
NG-420
Tratamiento previo de células tumorales

Figura 44


HT29
Actividad luciferasa (RLU)
80000
60000
40000
20000
0
NG-348
NG-420
0
0.2
0.5
1
1.5
2
2.5
7
10
25
50
Cantidad de virus añadido a las células tumorales (ppc)

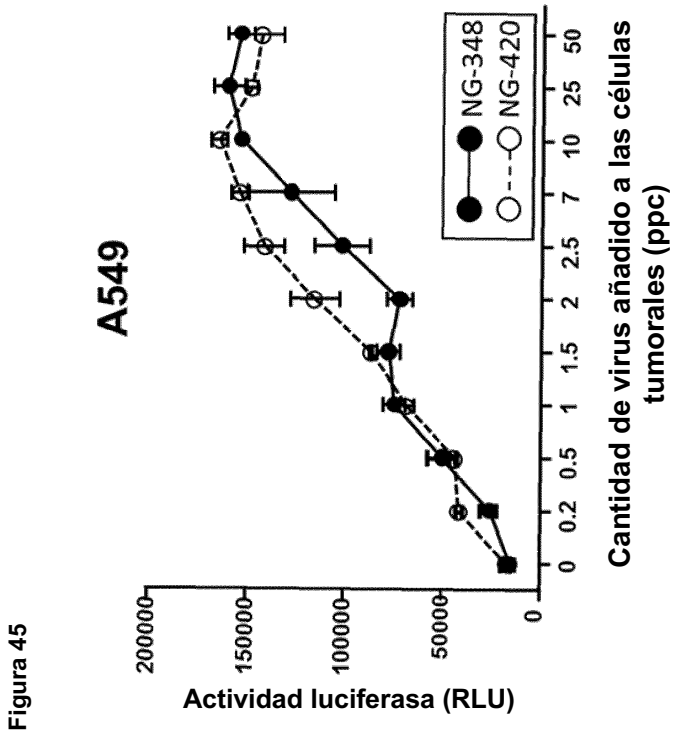

A549
Actividad luciferasa (RLU)
200000
150000
100000
50000
0
NG-348
NG-420
0
0.2
0.5
1
1.5
2
2.5
7
10
25
50
Cantidad de virus añadido a las células tumorales (ppc)

Figura 45

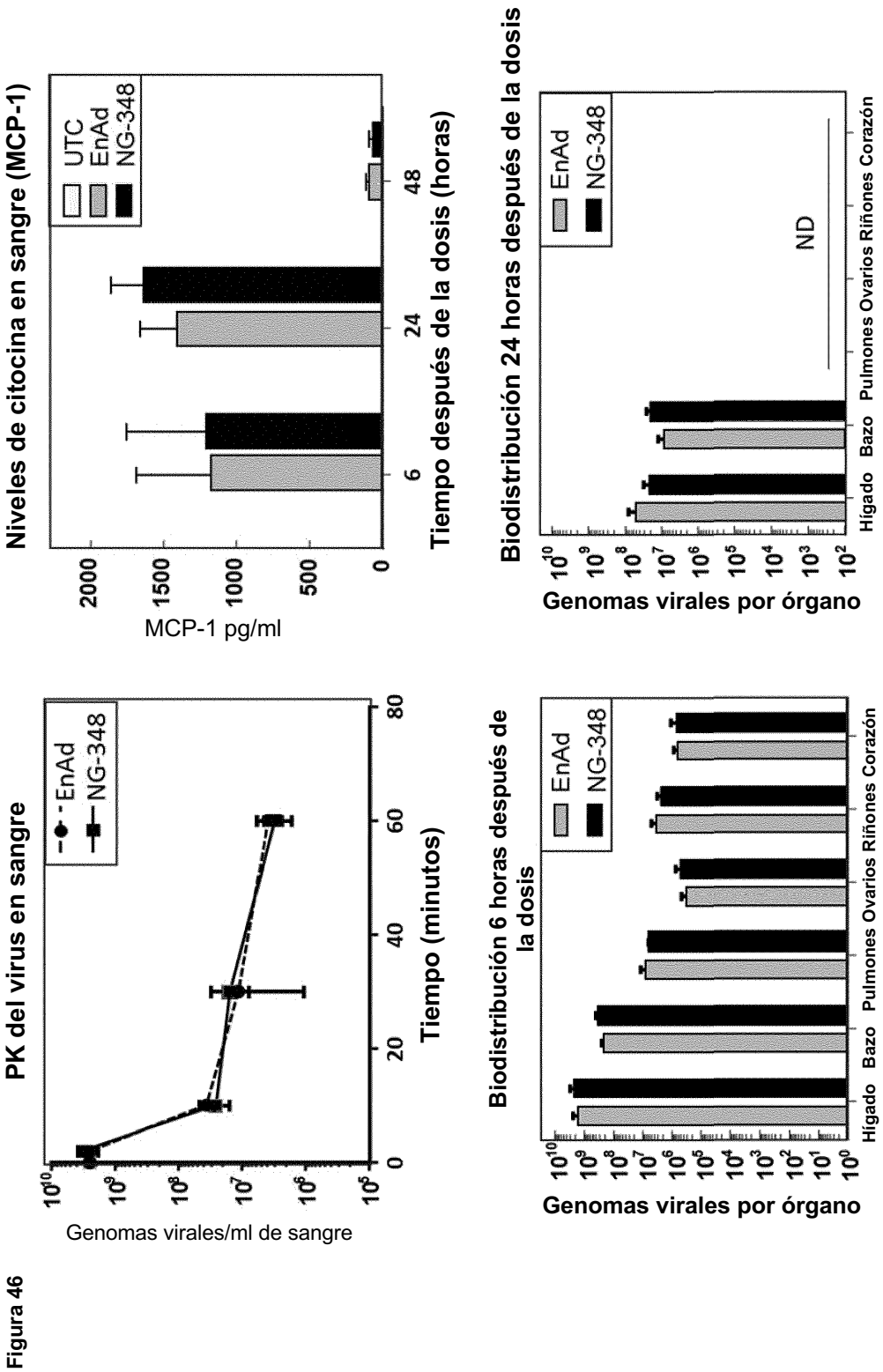

Niveles de citocina en sangre (MCP-1)
UTC
EnAd
NG-348
MCP-1 pg/ml
Tiempo después de la dosis (horas)
Biodistribución 24 horas después de la dosis
EnAd
NG-348
ND
Hígado Bazo Pulmones Ovarios Riñones Corazón
Genomas virales por órgano
PK del virus en sangre
EnAd
NG-348
Genomas virales/ml de sangre
Tiempo (minutos)
Biodistribución 6 horas después de la dosis
EnAd
NG-348
Hígado Bazo Pulmones Ovarios Riñones Corazón
Genomas virales por órgano

Figura 46

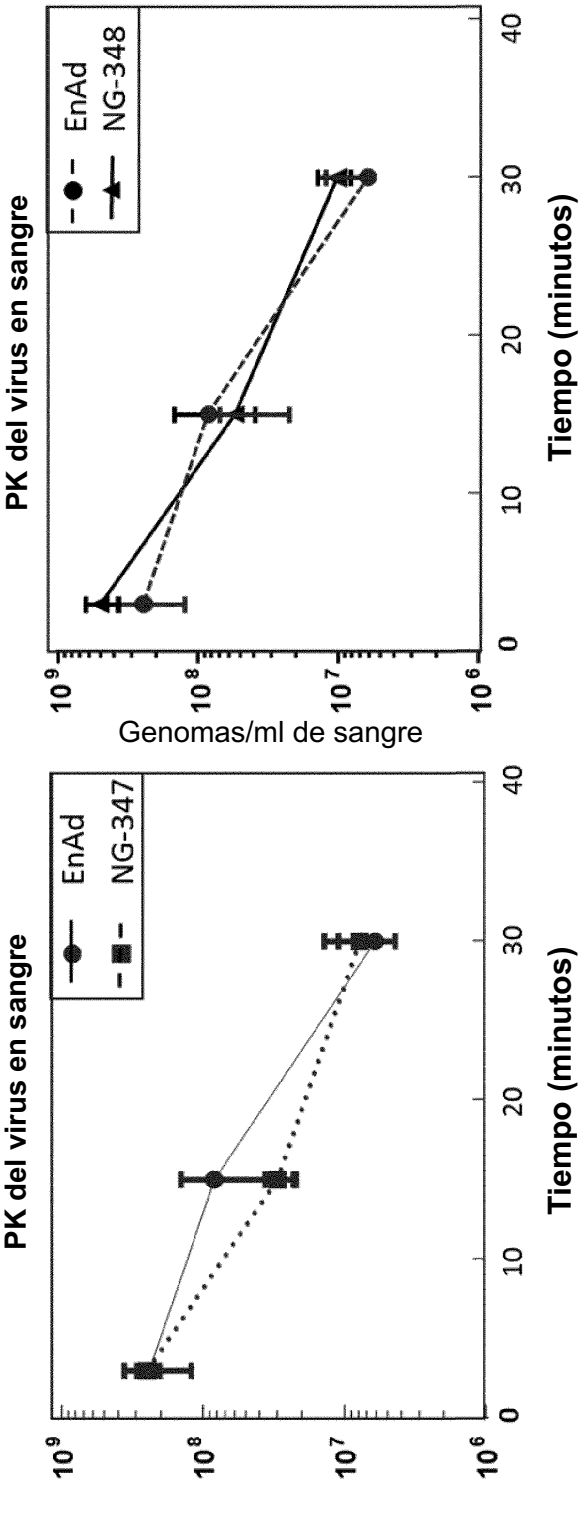

PK del virus en sangre
EnAd
NG-348
Genomas/ml de sangre
Tiempo (minutos)
PK del virus en sangre
EnAd
NG-347
Tiempo (minutos)

Figura 47

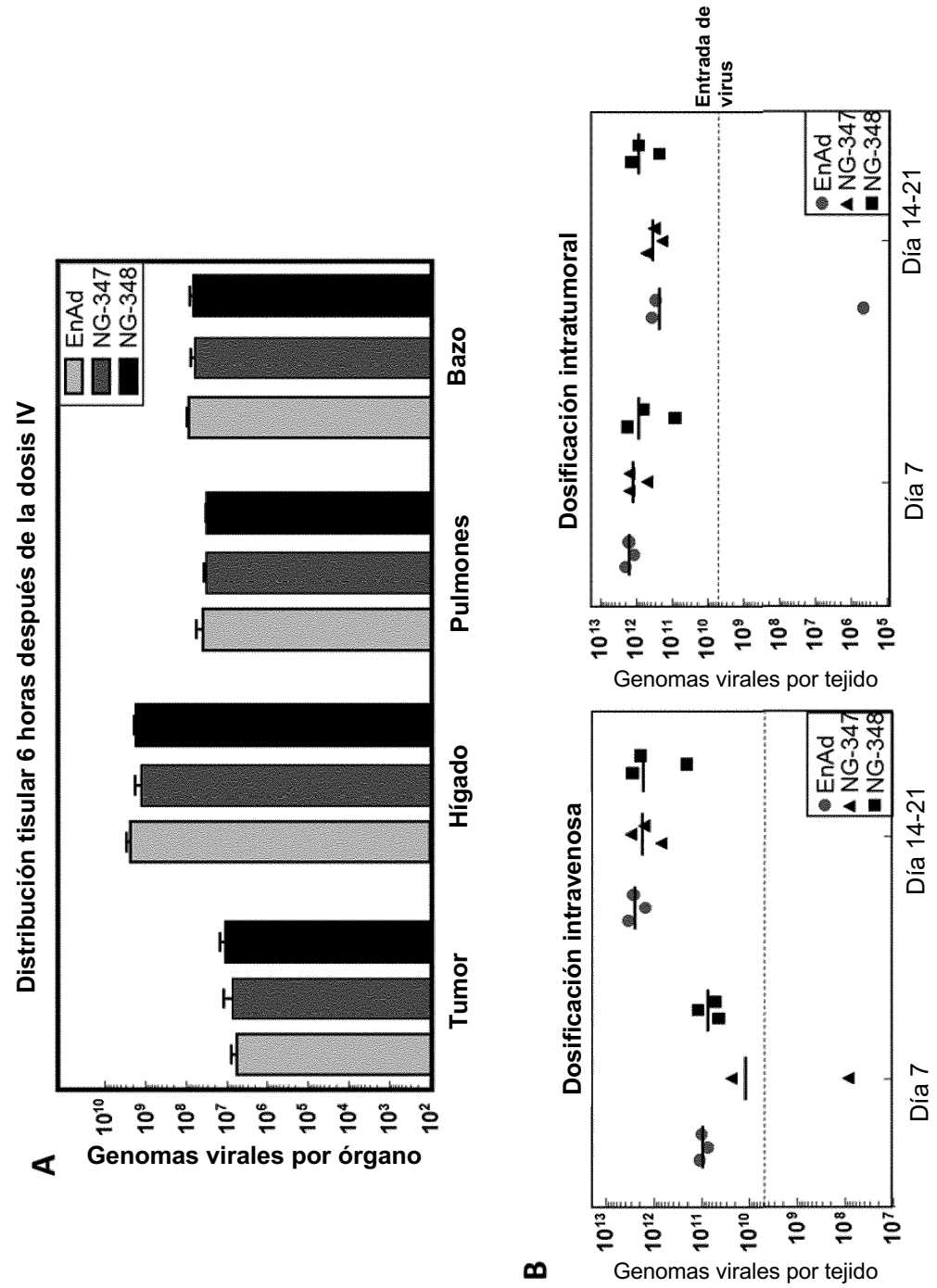

A
Distribución tisular 6 horas después de la dosis IV
EnAd
NG-347
NG-348
Tumor
Hígado
Pulmones
Bazo
Genomas virales por órgano
B
Dosificación intratumoral
Entrada de virus
Genomas virales por tejido
Día 7
Día 14-21
Dosificación intravenosa
Genomas virales por tejido
Día 7
Día 14-21

Figura 48

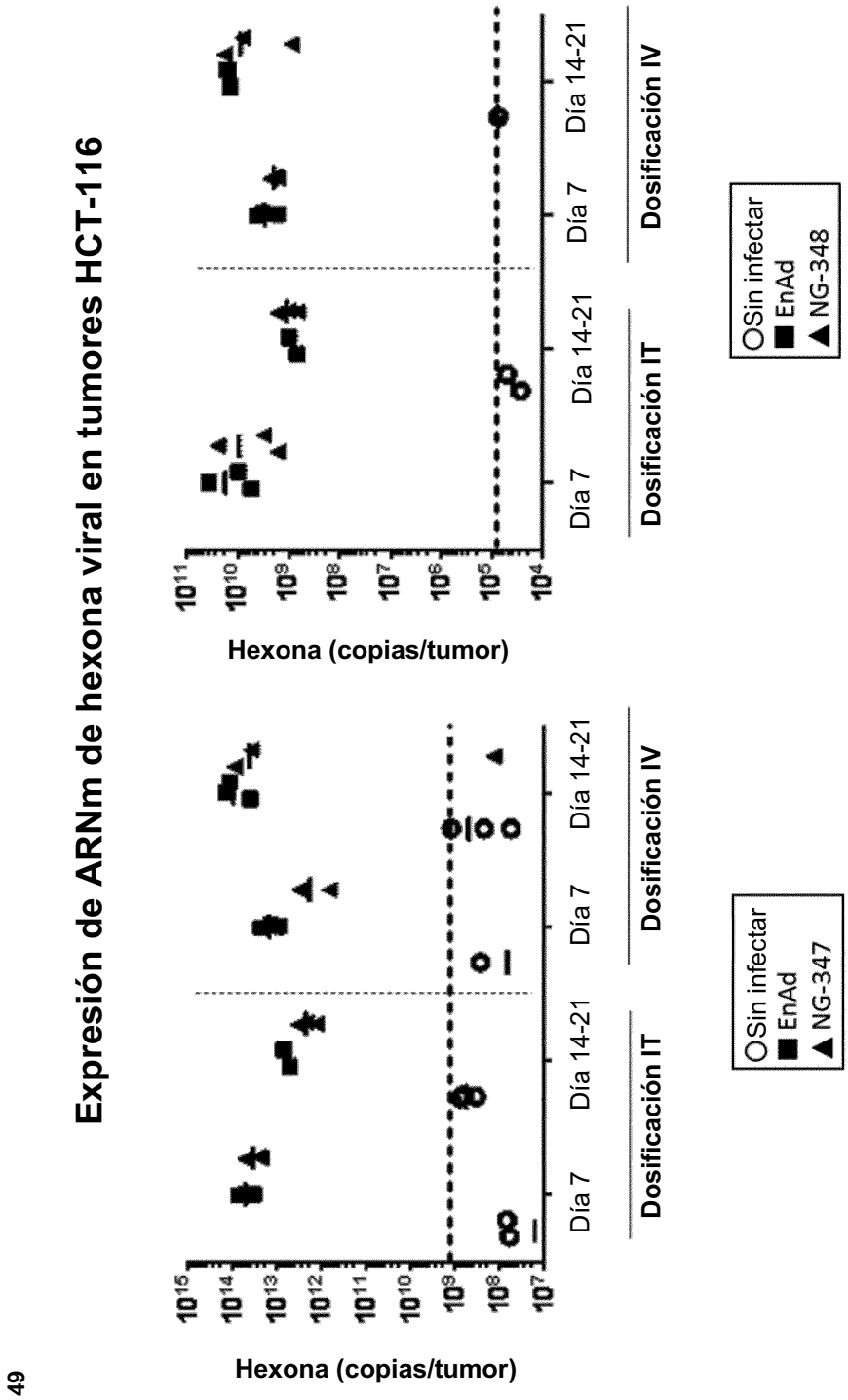

Expresión de ARNm de hexona viral en tumores HCT-116
Hexona (copias/tumor)
Día 7
Día 14-21
Día 7
Día 14-21
Dosificación IT
Dosificación IV
OSin infectar
EnAd
NG-347
Hexona (copias/tumor)
Día 7
Día 14-21
Día 7
Día 14-21
Dosificación IT
Dosificación IV
OSin infectar
EnAd
NG-348

Figura 49

Figura 50

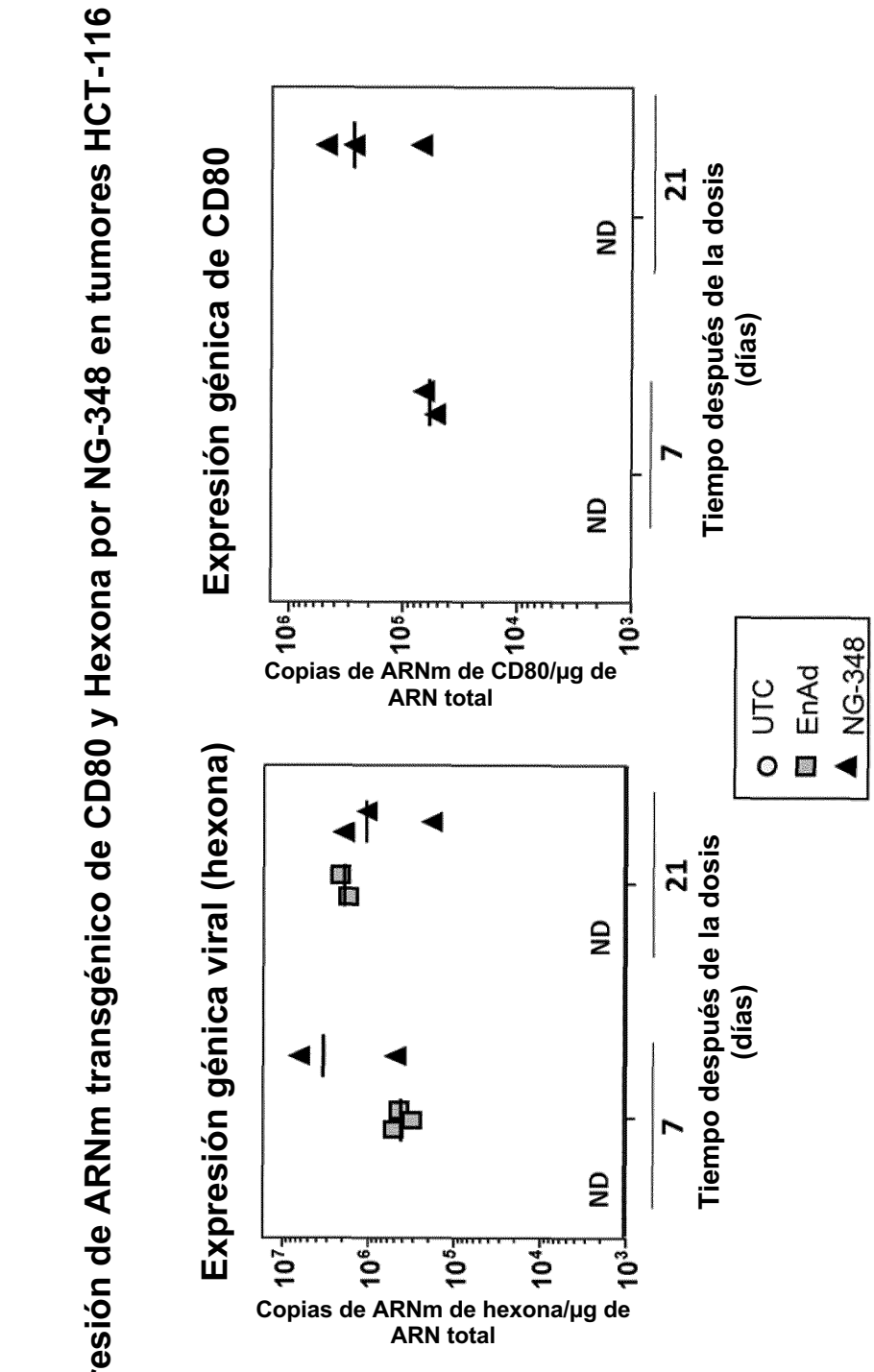

Expresión de ARNm transgénico de CD80 y Hexona por NG-348 en tumores HCT-116
Expresión génica de CD80
Copias de ARNm de CD80/µg de ARN total
10^6
10^5
10^4
10^3
ND
ND
7
21
Tiempo después de la dosis (días)
Expresión génica viral (hexona)
Copias de ARNm de hexona/µg de ARN total
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
ND
ND
7
21
Tiempo después de la dosis (días)
UTC
EnAd
NG-348

Figura 51

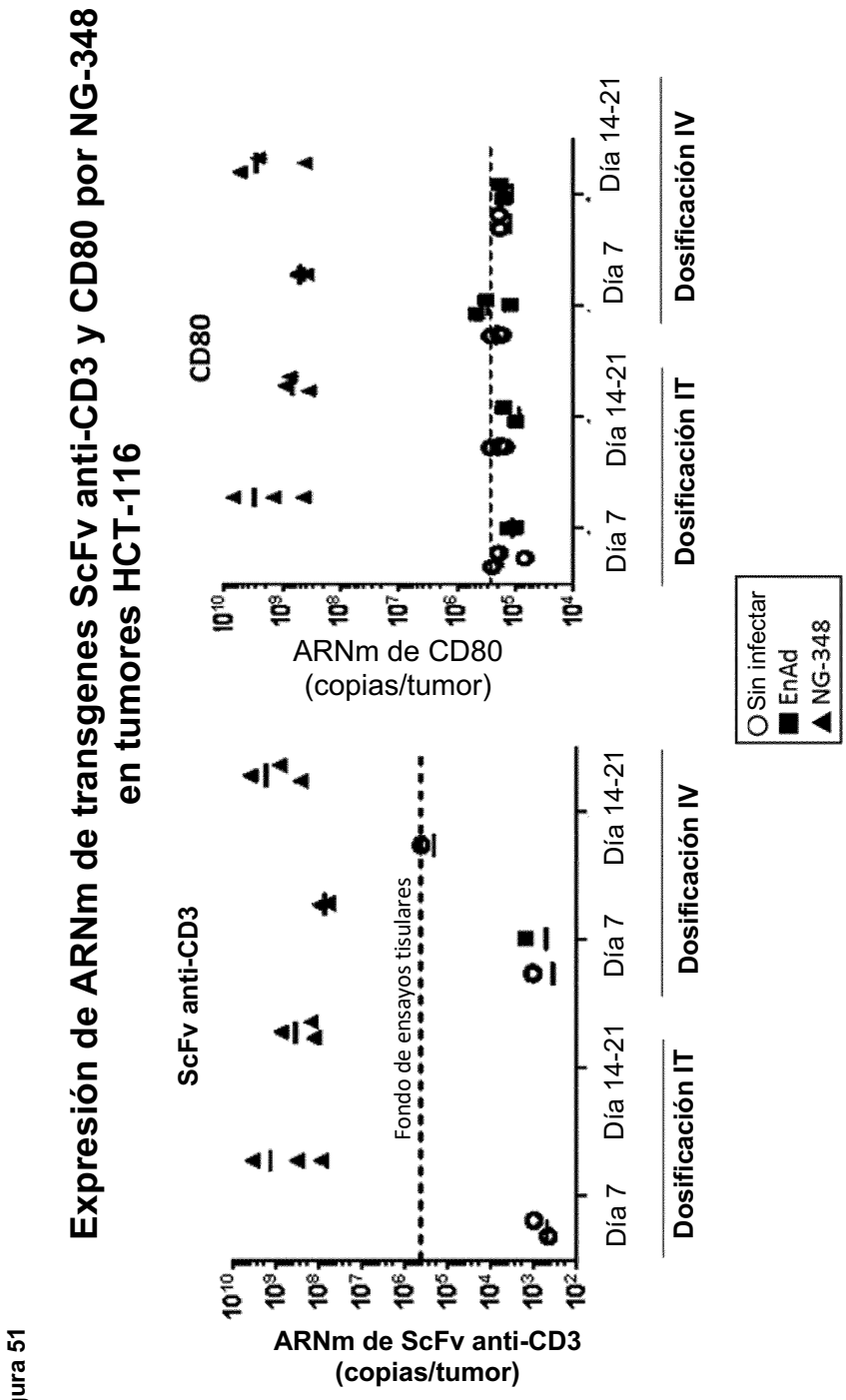
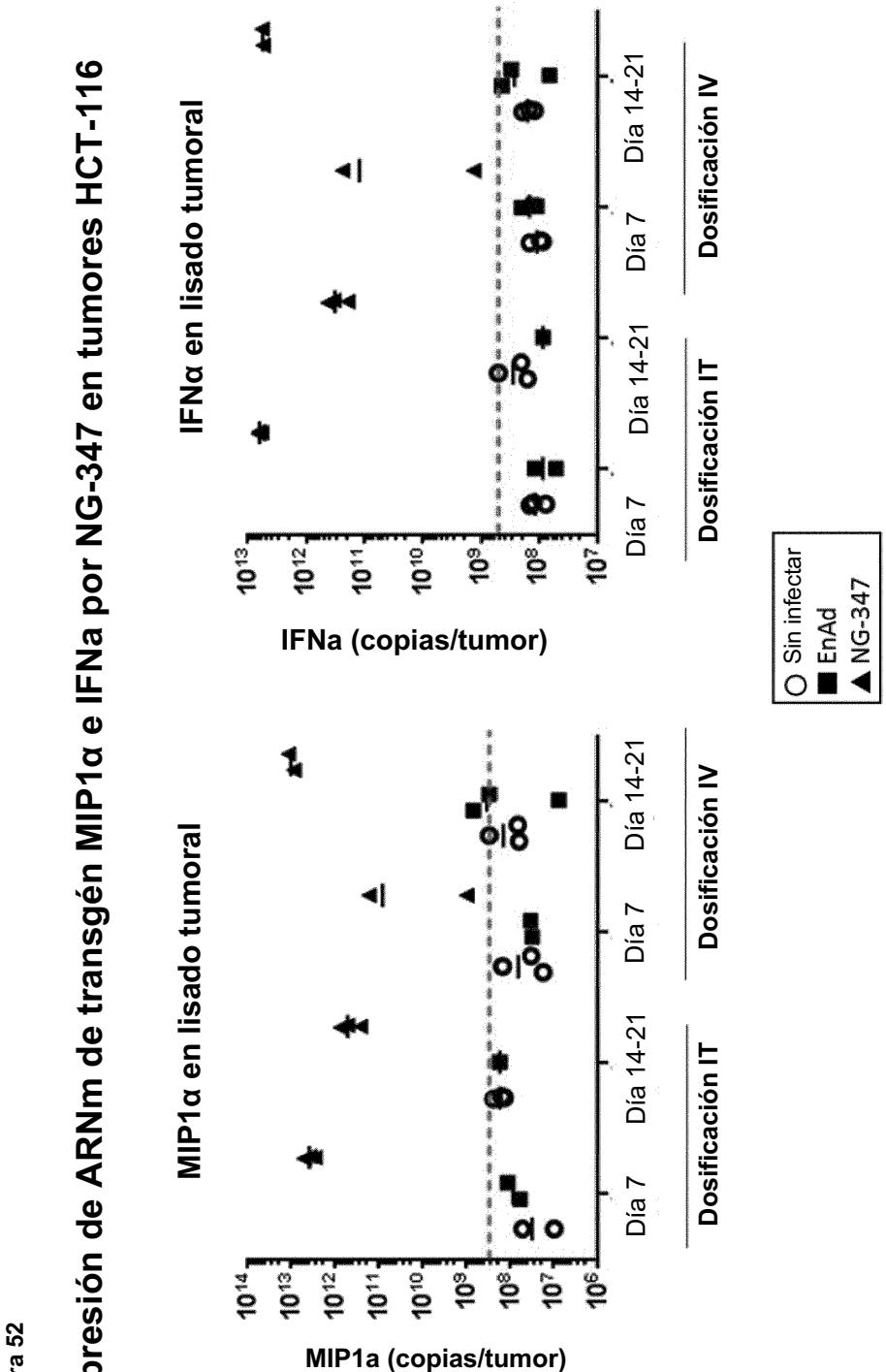

Expresión de ARNm de transgenes ScFv anti-CD3 y CD80 por NG-348 en tumores HCT-116
ScFv anti-CD3
CD80
Fondo de ensayos tisulares
ARNm de ScFv anti-CD3 (copias/tumor)
ARNm de CD80 (copias/tumor)
Día 7
Día 14-21
Dosificación IT
Dosificación IV
Sin infectar
EnAd
NG-348

Figura 52


Expresión de ARNm de transgén MIP1α e IFNa por NG-347 en tumores HCT-116
MIP1α en lisado tumoral
MIP1a (copias/tumor)
IFNα en lisado tumoral
IFNa (copias/tumor)
Día 7
Día 14-21
Dosificación IT
Dosificación IV
Sin infectar
EnAd
NG-347

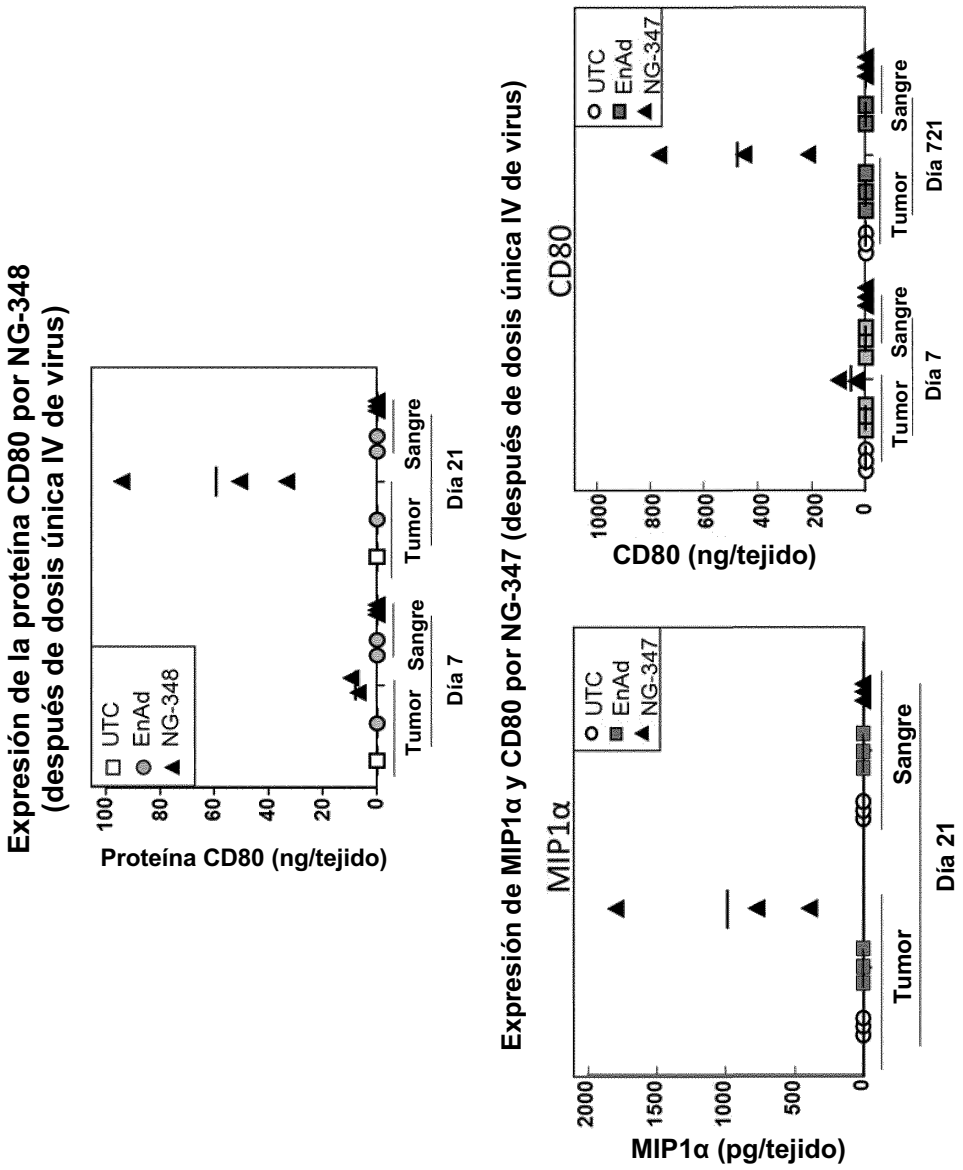

Expresión de la proteína CD80 por NG-348
(después de dosis única IV de virus)
Proteína CD80 (ng/tejido)
UTC
EnAd
NG-348
Tumor Sangre
Día 7
Tumor Sangre
Día 21
Expresión de MIP1α y CD80 por NG-347 (después de dosis única IV de virus)
CD80
CD80 (ng/tejido)
UTC
EnAd
NG-347
Tumor Sangre
Día 7
Tumor Sangre
Día 721
MIP1α
MIP1α (pg/tejido)
Tumor Sangre
Día 21

Figura 53