

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 291**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2021** **PCT/IB2021/053369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2021** **WO21214724**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2021** **E 21721995 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025** **EP 4139474**

54 Título: **Composiciones de control de diagnóstico**

30 Prioridad:

23.04.2020 GB 202005985

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

14.05.2025

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF THE WITWATERSRAND,
JOHANNESBURG (100.00%)**

**1 Jan Smuts Avenue
2050 Johannesburg, ZA**

72 Inventor/es:

**KANA, BAVESH DAVANDARA y
MACHOWSKI, EDITH ERIKA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 018 291 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de control de diagnóstico

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

En muchos casos, las pruebas de infecciones víricas requieren controles positivos basados en ARN para probar la idoneidad del instrumento, pruebas de aptitud y sistemas externos de garantía de calidad. En varios casos, se usa el virus real como control, que crea numerosos problemas de salud ocupacional y seguridad y exposición innecesaria del personal del laboratorio a patógenos humanos peligrosos. La mayoría de estos controles víricos requieren procedimientos especializados de envío y manipulación y necesitan personal e infraestructura altamente cualificados, que limita su uso. Los controles de pruebas de aptitud son fundamentales para el despliegue de cualquier prueba de diagnóstico satisfactoria y de hecho la falta de estos sigue siendo un obstáculo importante para el uso de nuevos kits de prueba a medida que estén disponibles

El recientemente emergente coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha provocado una pandemia mundial que ha llevado a la adopción de medidas radicales para contener la propagación del virus. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es la enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2. La enfermedad se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y desde entonces se ha extendido por todo el mundo, provocando una pandemia mundial. Los síntomas comunes de la COVID-19 incluyen fiebre, tos y dificultad para respirar. Otros síntomas pueden incluir fatiga, dolor muscular, diarrea, dolor de garganta, pérdida del olfato y dolor abdominal. El tiempo desde la exposición hasta la aparición de los síntomas suele ser de cinco días, pero puede variar de dos a catorce días. La mayoría de los casos presentan síntomas relativamente leves, sin embargo, algunos pacientes evolucionan a neumonía vírica y fallo multiorgánico.

La rápida propagación del SARS-CoV-2 ha creado una pandemia mundial, lo que ha dado lugar a un pronóstico sombrío para la economía global y los programas de salud pública incluso de las naciones con mayores recursos. Mientras que la mayoría de los países continúan luchando contra las furiosas epidemias locales, sin que se conozca la fórmula precisa para lograr un control rápido, se ha demostrado que las intervenciones inteligentes y agresivas de salud pública pueden reducir la tasa de nuevas infecciones. Países como China y Corea del Sur han logrado contener la propagación de nuevas infecciones mediante la rápida implementación de pruebas para detectar la infección y la enfermedad por Covid-19. Cuando estos diagnósticos se acoplaron con intervenciones eficaces de salud pública, como el aislamiento y la cuarentena, se logró un aplanamiento significativo de la curva. Las pruebas de diagnóstico pueden adoptar una de dos modalidades, ya sea dirigida a detectar el ácido nucleico (o contenido genético) del virus, un método comúnmente conocido como RT-PCR, o mediante pruebas serológicas destinadas a detectar anticuerpos contra ciertas proteínas víricas. Las pruebas de RT-PCR tienen la capacidad de detectar el virus en las primeras etapas de la infección, en individuos asintomáticos, y permiten reducir la propagación de nuevas infecciones. Un reto importante para contener la propagación del virus ha sido la identificación de las infecciones asintomáticas, que se considera que son uno de los principales impulsores de la pandemia. Como tal, la demanda de pruebas de RT-PCR ha aumentado exponencialmente en todo el mundo. Sin embargo, a medida que estas pruebas están disponibles, la necesidad de herramientas de pruebas de aptitud también se convierte en una prioridad urgente. Los controles de pruebas de aptitud permiten una evaluación de si una prueba es adecuada para su propósito y proporcionan información valiosa sobre la capacidad de los laboratorios para realizar pruebas con garantía de calidad. Estos controles suelen abarcar controles tanto positivos como negativos. En muchos casos, el agente causante de la enfermedad se usa como control positivo, por ejemplo, el virus de ARN monocatenario. En este caso, no es deseable usar el virus vivo como control positivo para evaluar el rendimiento de la prueba, ya que el coronavirus tiene una fuerza de infección rápida y explosiva y su uso en este caso crea notables preocupaciones de salud pública.

Por lo tanto, los inventores han empleado un enfoque de biomimética para diseñar un organismo de control positivo que imita el material genético del virus SARS-CoV-2 y otros virus de ARN monocatenario, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC), que son el objetivo de varios kits de diagnóstico basados en RT-PCR, para crear un control positivo seguro, no infeccioso y estable que pueda desplegarse rápidamente en cualquier entorno. El enfoque usa una célula de *Mycobacterium smegmatis* como envoltura encapsuladora, que contiene una molécula de ADN plasmídico que tiene las dianas de diagnóstico vírico que imitan el perfil de diagnóstico del patógeno clínico. Dado que el material genético que forma la base del ensayo molecular es el ARN, el ADN plasmídico incluye además elementos que permiten la expresión del ARN, la estabilización del ARN y la degradación del ADN restante, lo que garantiza que el control positivo sea un control eficaz que imita el perfil de diagnóstico del virus.

60 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a un casete nucleotídico que comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a al menos un ácido nucleico diana de una diana de diagnóstico de ARN monocatenario. Esta secuencia de nucleótidos contiene un promotor inducible, una secuencia de nucleótidos que codifica artemina, un interruptor molecular y una secuencia de nucleótidos que codifica una enzima DNasa y está bajo el control del interruptor molecular, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario se convierte en una diana de secuencia

de ARN que se detecta por un ensayo de diagnóstico molecular. La invención también se refiere a un producto de expresión de ARN del casete nucleotídico, un vector que comprende el casete nucleotídico, y a una célula que lleva el casete nucleotídico, el producto de expresión de ARN o el vector. Además, la presente invención se refiere a una composición de control de diagnóstico que comprende una bacteria recombinante no patógena que tiene un contenido genético modificado que comprende el casete nucleotídico, así como a métodos de producción de estas bacterias recombinantes. La invención también se refiere a un kit que comprende la célula, la composición de control de diagnóstico o bacteria recombinante producida según el método.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un casete nucleotídico que tiene la fórmula:

$$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5$$

en donde X_1 es un promotor inducible; X_2 es una secuencia de nucleótidos correspondiente a al menos una diana de diagnóstico de ARN monocatenario; X_3 es una secuencia de nucleótidos que codifica artemina; X_4 es un interruptor molecular; y X_5 es una secuencia de nucleótidos que codifica una enzima DNasa y está bajo el control del interruptor molecular, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una secuencia detectada por un ensayo de diagnóstico molecular. En una realización, la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una diana de virus de ARN monocatenario, tal como una diana de diagnóstico de SARS-CoV-2 detectada por un ensayo de diagnóstico molecular que detecta SARS-CoV-2.

En una primera realización del casete nucleotídico de la invención, la diana de SARS-CoV-2 se puede seleccionar del grupo que consiste en genes que codifican RdRP1, RdRP2, proteína N, proteína E, proteína de la espícula, ORF1ab y combinaciones de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden contemplar otras regiones del virus de SARS-CoV-2 si éstas se detectan en pruebas de diagnóstico molecular. Por ejemplo, la diana de SARS-CoV-2 puede ser cualquier secuencia en el genoma de SARS-CoV-2, que se representa por SEQ ID NO:18-28. En una realización alternativa, la diana puede ser una o varias de otras dianas de diagnóstico de ARN monocatenario que se detectan por un ensayo de diagnóstico molecular. Los ejemplos no limitativos de dichas dianas incluyen dianas de virus monocatenarios detectados por un ensayo de diagnóstico para VHC, VIH, virus respiratorio sincitial, virus de la gripe y virus del Ébola. Los expertos en la técnica apreciarán que se podría usar cualquier diana de diagnóstico de ARN monocatenario de un ensayo de diagnóstico molecular, que incluye el ARNm-mc humano de BRCA-ABL.

En una segunda realización del casete nucleotídico de la invención, X_2 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, o una secuencia sustancialmente idéntica o complementaria a cualquiera de SEQ ID NO:2-7, y combinaciones de las mismas.

Según una tercera realización del casete nucleotídico de la invención, el promotor inducible es un promotor inducible por calor, preferentemente Hsp60.

En una tercera realización del casete nucleotídico de la invención, el interruptor molecular puede ser un ribointerruptor de teofilina que se activa mediante la introducción y unión de teofilina, y que induce la producción de la enzima DNasa.

En una realización adicional de la invención, el casete nucleotídico comprende la secuencia de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15, o una secuencia sustancialmente idéntica o complementaria a las mismas.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un producto de expresión de ARN producido por el casete nucleotídico del primer aspecto.

Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un vector que comprende el casete nucleotídico del primer aspecto.

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una célula que comprende el casete nucleotídico del primer aspecto, el producto de expresión de ARN del segundo aspecto, o el vector del tercer aspecto.

En una segunda realización de la célula de la invención, la célula es una célula recombinante de *Mycobacterium smegmatis*.

Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de control de diagnóstico que comprende una bacteria recombinante no patógena que tiene un contenido genético modificado que comprende un casete nucleotídico que tiene la fórmula:

$$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5$$

en donde X_1 es un promotor inducible; X_2 es una secuencia de nucleótidos correspondiente a al menos una diana de diagnóstico de ARN monocatenario; X_3 es una secuencia de nucleótidos que codifica artemina; X_4 es un interruptor molecular; y X_5 es una secuencia de nucleótidos que codifica una enzima DNasa y está bajo el control del interruptor molecular, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una secuencia detectada por un ensayo de

diagnóstico molecular y en donde la composición de control de diagnóstico imita el perfil de diagnóstico de la diana de diagnóstico de ARN monocatenario. En una realización, la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una diana de virus de ARN monocatenario, tal como una diana de diagnóstico de SARS-CoV-2 detectada por un ensayo de diagnóstico molecular que detecta SARS-CoV-2.

Según una primera realización de la composición de control de diagnóstico de la presente invención, la diana de SARS-CoV-2 se puede seleccionar del grupo que consiste en genes que codifican RdRP1, RdRP2, proteína N, proteína E, proteína de la espícula, ORF1ab, y combinaciones de las mismas. Los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención puede contemplar otras regiones del virus de SARS-CoV-2 si éstas van a ser detectadas en pruebas de diagnóstico molecular. Por ejemplo, la diana de SARS-CoV-2 puede ser cualquier secuencia en el genoma de SARS-CoV-2, que se representa por SEQ ID NO:18-28. En una realización alternativa, la diana puede ser una o varias de otras dianas de diagnóstico de ARN monocatenario que se detectan por un ensayo de diagnóstico molecular. Los ejemplos no limitativos de dichas dianas incluyen dianas de virus monocatenarios detectados por un ensayo de diagnóstico para VHC, VIH, virus respiratorio sincitial, virus de la gripe y virus del Ébola. Los expertos en la técnica apreciarán que se podría usar cualquier diana de diagnóstico de ARN monocatenario de un ensayo de diagnóstico molecular, que incluye el ARNm-mc humano de BRCA-ABL.

En una segunda realización de la composición de control de diagnóstico, X₂ se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, o una secuencia sustancialmente idéntica o complementaria a cualquiera de SEQ ID NO:2-7, y combinaciones de las mismas.

Según una tercera realización de la composición de control de diagnóstico de la invención, el promotor inducible es un promotor inducible por calor, preferentemente Hsp60.

En otra realización de la composición de control de diagnóstico, el interruptor molecular puede ser un ribointerruptor de teofilina que se activa mediante la introducción y unión de teofilina, y que induce la producción de la enzima DNAsa.

En una realización adicional de la composición de control de diagnóstico de la invención, el casete nucleotídico puede comprender la secuencia de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15, o una secuencia sustancialmente idéntica o complementaria a las mismas.

En otra realización más de la composición de control de diagnóstico de la presente invención, la bacteria recombinante no patógena puede ser *Mycobacterium smegmatis*.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de producción de una bacteria recombinante que imita el perfil de diagnóstico de un ARN monocatenario de interés en un ensayo de diagnóstico molecular, comprendiendo el método:

- (i) transformar una bacteria no patógena con un vector que comprende el casete nucleotídico descrito en el presente documento y un marcador de selección para obtener una bacteria recombinante; y
- (ii) cultivar la bacteria recombinante obtenida en la etapa (i) en condiciones selectivas para seleccionar la bacteria recombinante.

En una realización del método de la invención, la bacteria no patógena es *Mycobacterium smegmatis*.

En una realización adicional del método de la invención, la bacteria recombinante imita el perfil de diagnóstico de SARS-CoV-2. En una realización alternativa, la bacteria recombinante imita uno o varios de otros virus de ARN monocatenario que se detectan por un ensayo de diagnóstico molecular. En todavía una realización adicional, el ARN monocatenario de interés puede ser ARNm-mc humano de BRCA-ABL.

En otra realización del método de la presente invención, el marcador de selección puede ser un marcador de selección antibiótico.

En todavía una realización adicional del método de la invención, la bacteria recombinante puede transformarse estable o transitoriamente con el vector.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un kit que comprende una célula de la invención, una composición de control de diagnóstico de la invención, o la bacteria recombinante producida según el método de la invención, e instrucciones para su uso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Ahora se describirán a modo de ejemplo solo realizaciones no limitativas de la invención y con referencia a las siguientes figuras:

Figura 1: mapa de plásmido para el control de la covid-19. Se transformaron células de *Mycobacterium smegmatis* usando un plásmido que comprendía los elementos 1 a 8 como se muestra. Los números indican los diferentes elementos genéticos codificados por el plásmido: 1) promotor; 2) al menos una diana de CoV-2; 3) artemina; 4) DNAsa; 5) esqueleto plasmídico que permite la replicación del plásmido con un replicón estándar pUC de *Escherichia coli*; 6) resistencia a kanamicina; 7) origen de replicación micobacteriano; y 8) ribointerruptor de teofilina.

Figura 2: el casete de ADN de SARS-CoV-2 para imitar el perfil de diagnóstico del patógeno clínico.

Figura 3: se induce la expresión de ARN del casete de ADN de SARS-CoV-2, el ribointerruptor de artemina y los genes de DNAsa aumentando la temperatura a medida que los elementos en el casete están bajo el control de un promotor micobacteriano sensible al calor. Esto da como resultado la expresión de un casete de ARN que comprende los ácidos nucleicos diana de SARS-CoV-2, artemina, el ribointerruptor de teofilina y la DNAsa. La artemina estabiliza los ácidos nucleicos diana de SARS-CoV-2. A partir de aquí, se induce la traducción de DNAsa en proteína mediante la adición de teofilina y el ADN se degrada.

Figura 4: secuencia de nucleótidos del casete de expresión para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E (SEQ ID NO:14).

Figura 5: secuencia de nucleótidos del casete de expresión para las dianas proteína de la espícula y región 5' de ORF1ab (SEQ ID NO:15).

Figura 6: secuencia de nucleótidos del producto de expresión de ARN para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E (SEQ ID NO:16).

Figura 7: secuencia de nucleótidos del producto de expresión de ARN para las dianas proteína de la espícula y región 5' de ORF1ab (SEQ ID NO:17).

LISTADO DE SECUENCIAS

Las secuencias del ácido nucleico enumeradas en el listado de secuencias adjunto se muestran usando abreviaturas de letras estándar para las bases de nucleótidos. Los expertos en la técnica entenderán que sólo se muestra una cadena de cada secuencia del ácido nucleico, pero que la cadena complementaria se incluye por cualquier referencia a la cadena mostrada. En el listado de secuencias adjunto:

SEQ ID NO:1 - Secuencia de nucleótidos del promotor Hsp60

SEQ ID NO:2 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 RdRp1

SEQ ID NO:3 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 RdRp2

SEQ ID NO:4 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 proteína N

SEQ ID NO:5 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 proteína E

SEQ ID NO:6 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 proteína de la espícula

SEQ ID NO:7 - Secuencia de nucleótidos de la diana de SARS CoV-2 región 5' de ORF1ab

SEQ ID NO:8 - Secuencia de nucleótidos de artemina

SEQ ID NO:9 - Secuencia de nucleótidos de DNAsa

SEQ ID NO: 10 - Secuencia de nucleótidos del esqueleto plasmídico

SEQ ID NO:11 - Secuencia de nucleótidos del casete de resistencia a kanamicina

SEQ ID NO:12 - Secuencia de nucleótidos del origen de replicación micobacteriano

SEQ ID NO:13 - Secuencia de nucleótidos del ribointerruptor de teofilina

SEQ ID NO:14 - Secuencia de nucleótidos del casete de expresión para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

SEQ ID NO:15 - Secuencia de nucleótidos del casete de expresión para las dianas proteína de la espícula, región 5' de ORF1ab, RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

SEQ ID NO:16 - Secuencia de nucleótidos del producto de expresión de ARN para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

SEQ ID NO:17 - Secuencia de nucleótidos del producto de expresión de ARN para las dianas proteína de la espícula, región 5' de ORF1ab, RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

SEQ ID NO:18 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 1 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:19 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 2 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:20 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 3 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:21 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 4 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:22 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 5 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:23 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 6 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:24 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 7 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:25 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 8 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:26 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 9 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:27 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 10 del genoma de SARS-CoV-2

SEQ ID NO:28 - Secuencia de nucleótidos del fragmento 11 del genoma de SARS-CoV-2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se describirá ahora más completamente en lo sucesivo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran algunas las realizaciones de la invención, pero no todas.

La invención como se describe no se debe limitar a las realizaciones específicas desveladas y las modificaciones y otras realizaciones pretenden estar incluidas dentro del alcance de la invención. Aunque se emplean términos específicos en el presente documento, se usan únicamente en un sentido genérico y descriptivo y no para los fines de limitación.

Como se usa en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen la forma en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La terminología y fraseología usada en el presente documento es con el fin de descripción y no se debe considerar como limitativa. El uso de los términos "que comprende", "que contiene", "que tiene" y "que incluye" y variaciones de los mismos usados en el presente documento pretenden englobar los artículos enumerados a partir de aquí y equivalentes de los mismos, así como artículos adicionales.

La invención se refiere a una bacteria recombinante que imita el perfil de diagnóstico de una o más dianas de diagnóstico de ARN monocatenario de interés que se detectan por un ensayo de diagnóstico molecular, en particular un virus de ARN monocatenario, que incluye SARS-CoV-2. La bacteria recombinante de la invención se basa en una bacteria no patógena que tiene un contenido genético modificado que contiene un ácido nucleico diana de una diana de diagnóstico de ARN monocatenario, tal como un virus de ARNmc como SARS-CoV-2, en donde el ácido nucleico diana se detecta por un ensayo de diagnóstico molecular. El enfoque de los inventores es cultivar en primer lugar el biomimético *Mycobacterium smegmatis* que comprende el casete de ADN para aumentar la biomasa, a continuación transferir a una alta temperatura para aumentar la expresión de ARN de las dianas de ARN monocatenario, y los genes de artemina y DNAsa. Una vez la artemina se expresa, se une y estabiliza el ARN de las dianas. A partir de aquí, se añade teofilina para inducir la producción del DNAsa, y la temperatura se aumenta para activar la DNAsa. Una vez la DNAsa se expresa, degrada el ADN, dejando solo el ARN en una célula bacteriana encapsulada. Esta sirve de organismo de control seguro y no infeccioso para la prueba de aptitud de los ensayos de diagnóstico molecular para las dianas de diagnóstico de ARN monocatenario, por ejemplo, diagnósticos de SARS-CoV-2. El proceso se expone brevemente en la Figura 3.

La bacteria recombinante de la presente invención se puede usar como control tanto interno como externo para ensayos de diagnóstico de ARN monocatenario. Específicamente, *Mycobacterium smegmatis* recombinante de la presente invención se usa como control interno para medir la eficacia de la extracción de ARN y para detectar la presencia de inhibidores de PCR, sin embargo, es sobre todo un control positivo para la unión de las sondas específicas empleadas en los ensayos de diagnóstico, es decir, si la prueba es apta para un fin, así como para la

manipulación de la muestra por personal del laboratorio. De esta forma, la presente invención representa un control externo usado para determinar el aseguramiento de la calidad del programa de pruebas. Además, según la presente invención, la muestra clínica no se enriquece con la bacteria recombinante de la invención, sino que las dos muestras se prueban juntas.

Los controles descritos en el presente documento se central en los requeridos para la prueba de validación y prueba de aptitud e incluyen controles de validación, controles de pruebas de aptitud y controles de evaluación de calidad externa (EQA). Los controles de validación se requieren por dos motivos principales (i) cuando una prueba se realiza por primera vez en un laboratorio de referencia o una red de laboratorios de referencia, los controles positivos y negativos se requieren para determinar si la prueba es apta para el fin y produce el resultado correcto y (ii) como están surgiendo nuevos kits de prueba en el mercado, su utilidad solo se puede evaluar usando controles que imitan mejor a los especímenes clínicos. Los controles de la prueba de aptitud son útiles ya que, como la prueba del Covid-19 está disponible en diferentes laboratorios de referencia, es importante evaluar la aptitud del sistema de prueba del laboratorio, que incluye personal e infraestructura, en la ejecución de los procedimientos de prueba. Para esto, los especímenes controlados, donde se conoce el resultado esperado del resultado de la prueba, son necesarios. Finalmente, se requieren controles de EQA para determinar si los laboratorios manipulan los especímenes correctamente y realizan los procedimientos de prueba apropiadamente. De nuevo, es importante desarrollar controles que imiten los especímenes clínicos.

En el caso de virus, un espécimen clínico para el ensayo de diagnóstico molecular comprendería virus intactos, por ejemplo, SARS-CoV-2. Como estos plantean numerosos problemas de seguridad, los productos de laboratorio que mejor imitan estos especímenes son más apropiados. Para pruebas genéticas, el ARN vírico (inactivado) puede servir de control apropiado. Alternativamente, el ADN de plásmido (desnudo o encapsulado) puede servir de control. En el caso de pruebas serológicas, se requieren partículas víricas vivas, o suspensiones que las imiten los más posible.

El término "recombinante" significa que algo ha sido recombinado. Cuando se usa con referencia a una construcción de ácidos nucleicos, el término se refiere a una molécula que comprende secuencias del ácido nucleico que se unen juntas o se producen por medio de técnicas biológicas moleculares. Las construcciones de ácidos nucleicos recombinantes pueden incluir una secuencia de nucleótidos que se liga a, o se manipula para ligarse a, una secuencia del ácido nucleico a la que no está ligada en la naturaleza, o a la que se liga en una localización diferente en la naturaleza. Por consiguiente, una construcción de ácidos nucleicos recombinantes indica que la molécula del ácido nucleico ha sido manipulada usando ingeniería genética, es decir, por intervención humana. Las construcciones de ácidos nucleicos recombinantes se pueden introducir en una célula hospedadora por transformación y preferentemente por transformación con un vector.

El término "vector" se refiere a medios por los que los polinucleótidos o secuencias de genes se pueden introducir en una célula. Existen diversos tipos de vectores conocidos en la técnica que incluyen plásmidos, virus, bacteriófagos y cósmidos. En general, los polinucleótidos o secuencias de genes se introducen en un vector por medio de tecnología de ADN recombinante.

La bacteria recombinante de la invención es preferentemente una bacteria *Mycobacterium smegmatis* recombinante. Se prefiere *Mycobacterium smegmatis* ya que esta bacteria no es patógena y no requiere altos niveles de bioseguridad para su propagación. Se apreciará que la bacteria recombinante de la invención tiene preferentemente un contenido genético modificado que contiene un ácido nucleico diana que se detecta por un ensayo de diagnóstico. Sin embargo, debido a la incorporación de la secuencia del ácido nucleico diana de la diana de diagnóstico de ARN monocatenario que se detecta por el ensayo de diagnóstico, *Mycobacterium smegmatis* recombinante imita el perfil de diagnóstico de la diana de diagnóstico de ARN monocatenario, por ejemplo, un virus, que incluye el patógeno SARS-CoV-2.

Como se usa en el presente documento, los términos "ácido nucleico", "molécula del ácido nucleico" o "polinucleótido" engloban tanto ribonucleótidos (ARN) como desoxirribonucleótidos (ADN), que incluyen ADNc, ADN genómico y ADN sintético. Un ácido nucleico puede ser bicatenario o monocatenario. Si el ácido nucleico es monocatenario, el ácido nucleico puede ser la cadena de sentido o la cadena de antisentido. Una molécula del ácido nucleico puede ser cualquier cadena de dos o más nucleótidos unidos covalentemente, que incluye nucleótidos que existen de forma natural o que no existen de forma natural, o análogos de nucleótidos o derivados. El término "ADN" se refiere a una secuencia de dos o más desoxirribonucleótidos unidos covalentemente, que existen de forma natural o modificados.

Mycobacterium smegmatis recombinante como se describe en el presente documento se puede usar como control para la detección en un ensayo de diagnóstico de un virus de ARN monocatenario, tal como SARS-CoV-2. Además, la bacteria recombinante se puede usar como control para la detección de otras dianas de ARN en un ensayo de diagnóstico molecular basado en la detección usando sondas o amplificación de ARN monocatenario, tal como el ARNm-mc humano de BRCA-ABL.

Particularmente, *Mycobacterium smegmatis* recombinante se puede usar para la calibración de dispositivos de diagnóstico usados para diagnosticar un virus de ARN monocatenario, tal como SARS-CoV-2, en un sujeto y para la supervisión de vigilancia activa de infecciones víricas por ARN monocatenario, incluidas infecciones por SARS-CoV-

2. Por ejemplo, se puede usar *Mycobacterium smegmatis* como control en el sistema GeneXpert®, Thermo Fisher, Cobas SARS-CoV-2, Abbot Realtime SARS-CoV-2, BGI, CDC, SeeGene, Tib Mol Bio y ensayos Ultragen ABL.

En una realización de la invención, se usa *Mycobacterium smegmatis* recombinante a efectos de evaluación de la calidad externa (EQA) del sistema de cartucho modular GeneXpert®. El sistema GeneXpert® se basa en el uso de sondas de ácido nucleico complementarias para detectar la presencia o ausencia del ARN monocatenario diana, por ejemplo, un ácido nucleico de SARS-CoV-2 o incluso el ARNm-mc humano de BRCA-ABL. La presente invención incluye los mismos ácidos nucleicos diana que el sistema GeneXpert® usando las mismas sondas de ácido nucleico complementarias.

Como se usa en el presente documento, el término "imita el perfil de diagnóstico" significa que la bacteria recombinante tiene el mismo perfil de diagnóstico que la muestra clínica que contiene el ARN monocatenario, sin distinción posible, y con la misma especificidad en un ensayo, cuando se usan las mismas sondas o cebadores de detección para tanto la muestra clínica como la bacteria recombinante. Este perfil de diagnóstico que es imitado puede ser, por ejemplo, una lectura del ensayo GeneXpert®.

Como se usa en el presente documento, el término "diana de diagnóstico de ARN monocatenario" se refiere a una región diana de ARN monocatenario que se detecta por un ensayo de diagnóstico molecular, en particular un ensayo de ácido nucleico que detecta directamente la presencia del ARN usando una sonda o cebador que se une específicamente a la región de ARN monocatenario. Preferentemente, el ensayo es un ensayo de RT-PCR.

El término "complementario" se refiere a dos moléculas del ácido nucleico, por ejemplo, ADN o ARN, que son capaces de formar pares de bases de Watson-Crick para producir una región de naturaleza de cadenas doble entre las dos moléculas del ácido nucleico. Los expertos en la técnica apreciarán que cada nucleótido en una molécula del ácido nucleico no necesita formar un par de bases de Watson-Crick emparejadas con un nucleótido en una cadena complementaria opuesta para formar un dúplex. Una molécula del ácido nucleico es así "complementaria" a una segunda molécula del ácido nucleico si se hibrida, en condiciones de alta rigurosidad, con la segunda molécula del ácido nucleico. Una molécula del ácido nucleico según la invención incluye ambas moléculas complementarias.

Como se usa en el presente documento, una secuencia "sustancialmente idéntica" es una secuencia de aminoácidos o nucleótidos que se diferencia de una secuencia de referencia únicamente por una o más sustituciones conservativas, o por una o más sustituciones no conservativas, deleciones o inserciones ubicadas en las posiciones de la secuencia que no destruyen ni reducen sustancialmente la unión de una o más de las sondas para las dianas en el ensayo de diagnóstico molecular. La alineación para los fines de determinar el porcentaje de identidad de secuencia se puede lograr de diversas formas que están dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Estas incluyen el uso, por ejemplo, de software de ordenador, tal como el software ALIGN, Megalign (DNASTAR), CLUSTALW o BLAST. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente parámetros apropiados para medir la alineación, que incluye cualquier algoritmo necesario para lograr la máxima alineación con respecto a la longitud completa de las secuencias que se comparan. En una realización de la invención se proporciona una secuencia de polinucleótidos que tiene al menos aproximadamente 80 % de identidad de secuencia, al menos aproximadamente 90 % de identidad de secuencia, o incluso mayor identidad de secuencia, tal como aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con las secuencias descritas en el presente documento.

Alternativamente, o además, dos secuencias del ácido nucleico pueden ser "sustancialmente idénticas" si se hibridan en condiciones de alta rigurosidad. La "rigurosidad" de una reacción de hibridación es fácilmente determinable por un experto habitual en la técnica, y, en general, es un cálculo empírico que depende de la longitud de la sonda, la temperatura de lavado y la concentración de sales. En general, sondas más largas requirieron temperaturas más altas para la adecuada hibridación, mientras que sondas más cortas requirieron temperaturas más bajas. La hibridación depende, en general, de la capacidad del ADN desnaturalizado para volver a hibridarse cuando las hebras complementarias están presentes en un entorno por debajo de su temperatura de fusión. Un ejemplo típico de dichas condiciones de hibridación "rigurosas" sería la hibridación llevada a cabo durante 18 horas a 65 °C con agitación suave, un primer lavado durante 12 min a 65 °C en tampón de lavado A (0,5 % de SDS; 2xSSC), y un segundo lavado durante 10 min a 65 °C en tampón de lavado B (0,1 % de SDS; 0,5 % de SSC).

En el presente documento, los inventores han generado cepas de una *Mycobacterium smegmatis* no patógena que comprenden un plásmido que incluye ácidos nucleicos diana de pruebas de diagnóstico basadas en RT-PCR insertados en el plásmido.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLO 1

Cepas bacterianas y condiciones de cultivo

Toda la clonación se realizó en la cepa DH5α de *Escherichia coli*. Los experimentos se realizaron en la cepa mc²155 de *Mycobacterium smegmatis*. Los insertos de secuencia del ácido nucleico usados en las construcciones se enumeran en la Tabla 1. El esqueleto plasmídico y el casete de resistencia a kanamicina se compraron como fragmentos sintéticos de ADN de GenScript™.

5

Tabla 1: Insertos de secuencia del ácido nucleico usados

Elemento de secuencia	Secuencia del ácido nucleico
Promotor Hsp60 (SEQ ID NO:1)	GTTAACACTAGTTGATTAGCTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGAT GGCCTTTTTGCCTTTAATACTGTTTAAACCTCTAGAGGTGTGGTA GCCGATGCCGGTGTGGCGCCGGTGACCACAACGACGCGCCCG CTTTGATCGGGGACGTCTGCGGCCGACCATTTACGGGTCTTGTT GTCGTTGGCGGTGATGGGCCGAACATACTCACCCGGATCGGAG GGCCGAGGACAAGGTGCAACGAGGGGCATGACCCGGTGCGGG GCTTCTTGCACTCGGCATAGGCGAGTGCTAAGAATAACGTTGGC ACTCGCGACCGGTGAGTGCTAGGTGCGGACGGTGAGGCCAGGC CCGTCGTGCGCAGCGAGTGGCAGCGAGGACAACCTTGAGCCGTCC GTCGCGGGCACTGCGCCCGGCCAGCGTAAGTAGCGGGGTTGCC GTCACCCGGTGACCCCCGTTTCATCCCCGATCCGCATGC
Diana de SARS CoV-2 RdRp1 (SEQ ID NO:2)	CTCCTATTGTAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACA GAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGTGC TGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTAGC TTAACAACAACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTT ATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCT
Diana de SARS CoV-2 RdRp2 (SEQ ID NO:3)	GAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATC TCAATGGTAACCTGGTATGATTTGCGGTGATTTACATAAAACCACGC CAGGTAGTGGAGTTCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAAT GCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGT TGACACTGACTTAACAAAGCCTTACA

Elemento de secuencia	Secuencia del ácido nucleico
Diana de SARS CoV-2 proteína N (SEQ ID NO:4)	TTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTAAAATGTCTGATAATGGAC CCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCC TCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGC GCGATCAAAACACGTCGGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGC GTCTTGGTTACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAA ATTCCCTCGAGGACAAGGCGTTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCC AGATGACCAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTC GTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATT TCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGT GCTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTT GAATACACCAAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAA TGCTGCAATCGTGCTACAACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCAAA AGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGCGCGCAGTCAAGCCTCTT CTCGTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTC CAGGCAGCAGTAGGGGAAGTCTCCTGCTAGAATGGCTGGCAAT GGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAA CCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAG GCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGC CTCGGCAAAAACGTAAGTCCACTAAAGCATACAATGTAACACAAG CTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAGGAAATTTTGGG GACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCC GCAAATTGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAAT GTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGA CCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATTTCA AAGATCAAGTCATTTTCTGAATAAGCATAT
Diana de SARS CoV-2 proteína E (SEQ ID NO:5)	CTCATTTCGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT ACTTCTTTTTCTTGCTTTCGTGGTATTCTTGCTAGTTACACTAGCC ATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTT AACGTGAGTCTTGTAACACCTTCTTTTTACGTTTACTCTCGTGTTA AAAATCTGAATTCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAA
Diana de SARS CoV-2 proteína de la espícula (SEQ ID NO:6)	AAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAATTC AAG ACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACCTTGGAAAACCTCAAGATG TGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAAC TTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCT TTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAATTGATAGGTT GATCAGAGGCAGACTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACA ATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGC TACTAAAATGT
Diana de SARS CoV-2 región 5' de ORF1ab (SEQ ID NO:7)	ACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCATCAAACGTTCCGGATGCTCGAAC TGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGA AGGCATTCAAGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCTTG TCCCTCATGTGGGCGAAATACCAAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTT CTTGCTGAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGG CGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGCGACGAGCTTGGCACTG ATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCA GTGGTGTACCCGTGAACATCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCA TACACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTAC

Elemento de secuencia	Secuencia del ácido nucleico
Artemina (SEQ ID NO:8)	AGGAAGGAATGTACATATGGCGACCGAGGGCGCGCGCAACATC GGCCAGTCGGCCCCGGAGGGCAAGGTGCAGATGGACTGCCCGT CGCGCCACAACCTTCGACCCGGAGTGCAGAAAGGCGTTTGTGGA GCACATCCACCTTGAGCTGGCCTCGTCTACACGCATGGTCGA TGTGGGCCTTCTACGCCCCGCGACTGCAAGGCCGCCGTGGGCAT GACCCGCCTGTGCGAGTGGGCCTCGCACGTCTCGGCCAGCGC GCCCCCGCATGGCCGCCTACGTGCTGACCCGCGCGGCCACG TGGACTACAAGGAGATCCCGGCCCGAAGAAGCAGGGCTGGGA CAACTTCGAGGACGCCTTCTCGCACTGCGTGGCGAACAAGAAGC GCATCCTGACCTCGCTCCAGTCGCTGTACCAAGTGTGCCAGTCG AAGGACGCCCACTGCTCGAAGTTCATCCAGACCGACATGATGGA CGAGGTGATCGCGTGGAACAAGTTTCTGTGCGGACTGCCTGTGGA ACCTGCACTGCATCGGCTCGCAGGGCATGGGACCGTGGGTGTT CGACCGCTGGCTGGCCCCGCATCGTGATGTGCAAGTTCAAGCACC CGAAGATCCCGTGCCTCTCGACCTCGGACCTAGAGTCGAACATC CCGAACGAGCTGTTGACGCCGAGGGCGACATGGTGCGCCGCCA TCAAGAAGCTGGACTACAAGGACCATGACGGTGACTATAAAGAT CACGATATAGATTACAAGGATGACGATGACAAGTGA
DNAsa (SEQ ID NO:9)	ATGCATACCATCTACCGCATCGAGAAGAAGGAGAACTACGTGGT GCTGGACAAGGGCTTCCTGCACGACCGCGAGCTGTCTGGCAG GCTAAGGGCCTGCTGGCCTTCATGCTGTGATGCCGAACGACTG GGTGTTCACATGAAGGACCTCCAGAACCGCTCGAAGAACGGTC GCGACGCCACCTACCGCATTATGAAGGAGCTGATCGAGGCCGG CTACGTGACCCGCGTGGAGAACCGCGACGGCGGCAAGTTCCGGC AAGGTGGAGTACGTGGTCCACGAGGTGAAGCAGTCGCCGCACA CCGAGTCGCCGGACACCGTGCCGCCCTGCACCGAGAACCCGTA CCCCGGCAACCCGTACCCCGGCAACCCGTACCCGGAGAACCCG CCGCTGCTGAACAACAACAACCAACTACAAGAACACCAACAAC GACGACGACAACAAGGACCGCCCGAAGACCAACTCGCTGAACG CCTTTCGCTTCTACGAGGAGAACTTCCAGCCGACCCTGTCTGTCG GTGGACATCGAGATCCTGAACTACTGGCTGGACCGCTTCCCGGA GGAGATCGTGCTGTGCGCCATGCCGAAGGCCCTAGAGCAGAAC GTGCGCTCGATCAAGTACATCGACCGCATCCTTGCCAACCTGGGA GATGCAGAAGGTGCAGACCCTTGAGGACGTGGCCCGCCTCGAC CGCCAGTACGAGCTGGAGAAGCAGGCCCGCAGAAGCGCGGGG GCGTGGTGAACGGCTCGGTCCACCAGCACCGCGGCTCGGACGG TCGCTCGACGAAGGAGGACGAGCGCATCTCGCACTACGAGCCG GGCAAGTGGGACGACGTGGACATCTCGCTGGACGGCCTGCTGC ACCATCACCACCATCACTGA

Elemento de secuencia	Secuencia del ácido nucleico
Esqueleto plasmídico (SEQ ID NO:10)	GATCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTT GCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGC GCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAG GCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAA GAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAA AGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGAC GAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCC GACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCC TCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTG TCCGCCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCA CGCTGTAGGTATCTCAGTTCCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCT GGGCTGTGTGCACGAACCCCGTTTCAGCCCGACCGCTCGCGC TTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGAC TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGC GAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTA ACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGC TGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCG GCAAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTCGCAAGC AGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGA TCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTT AAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGA TCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAAGCCCAATCTGAAT AATGTTACAACCAATTAACCAATTCTGA
Gen de resistencia a kanamicina (SEQ ID NO:11)	ATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAA TGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGC CCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTT GCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGAC GGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTAATCCT GATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGC ATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTT GATGCGCTGGCAGTGTTCTGCGCCGGTTGCATTGATTCCTGT TTGTAATTGTCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTGCTCTCGCTCA GGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTT TGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAG AAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTGAGTCGCTCACTC ATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTGACGAGGGGAAATT AATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATA CCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCC TTCATTACAGAAACGGCTTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCT GATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCT AA

Elemento de secuencia	Secuencia del ácido nucleico
Origen de replicación micobacteriano (SEQ ID NO:12)	GGGGCCTGTAACGGCACAACGAACCGTGCAACGAGAGTGGCCA CGGATGCCACCACAAGCACTACAACGGAGTTCGCCACGTACATC ACCACAACCACCGATTCTGGCGGTGAGCTCCACGATATTCAGCG GAAATGGCTTGGTATCGACCAAGATTCTGTAAGACCCCGTCTCGT CTGGCTGGTATTCAAAACGGACGCAACGAAACACGCAACGAGAC AGGCATGGCCCAAACCAGAAAAGTAGCGTCTACCAGGACTTTTA CCTGTCCGACCCGTTGCAACGGAACCCCCACGGAACCCCCGC GACACCCGCTCCCCAATTGCGTTAGAACAGCGGTGGATTGTGCG CTTCGTTGTGGGCTTTTGAGCCGCTTCCTGTTCTGCCGCACGC TCTTTCCTCGCCCGATAGCCGAGTCGCTTAACGGTGTCCAGATG CAGCCCGAAATGTTTGGCCGTTTGGCGCAAGAGTGGCCCTCGT CGTCGTGATAGGCGCGGATGCGTTCGCGCGGTGCAGCCTGCTC GGCGAGCCACTCGCTGCGTTCTGCGCCACGAGCCGGACGACG TGGCGTTCGGATAGTCCGGTGATTGAGCGCCTTCGGCGGCGG TCACGCGCCGCTTTTTGCGGACAGTCGGGTGCCGTTGTAGCCG TCGCTGTAGCCGTCGCTGTAGCCGTCGCTCATAGCAATGCCTCC ATGGCTGACGCGGACTTTGCGCGCCGCGCAACTGTGCTCGCCG CCGTGCGCGCTGCTGCGCCCTTCGCGAGATGGCCGAGTGGCG CGCACTGAGTGTGGCCTCGTAGACCAGATCCCGTCCGCCCAA TGCGCGACTTGGTTGTATCCAACGCCAAATGCTGTTGGCGATG GCGCGGACCTCGCTGTCCGCTAGCGGTCCGGGACACACGTCGT TGCACGGGAATTCGGCGTTTCGCGCGTGGCACTCGGCATAGATC GCGCGGCCGAGTCCGTCCACGTTCCGGGTCCGCAGGTAGATCC GCATGAGGGCGGGACGATAGGCCCAACCTGACGGAATCGAA CAGTGGCAATTCGCGCCTAGCGGCGTGGAGCCGCTTTGTACG TGGTCTGCTGACGCCAGCGCGCGGTGGCATGTTCCGCGCCGAG CTCGGCCTCGATGTGGCTGAGTGTGTAGAGATCTGAGTGGAGCC ATTCCGTTTCCAGGCGATGTGGCCGGGGTTTTTGGTCATGAGG CCTGAGTAACTGCGGTGCGCGTGCAGCGCGCGCCGAAGGCCTT CGGCGCACGCGCCCATGTATGCGAGCGGCTTACGCCGCGCGTA TTCGGTGGTGGAAACAGGGGCGTTGAGTGCCACACTGCGTGT GCGTGGCCGTTGGCGGATTGCCACGATCGCGTTGGGCAGCG GATGGGACCCCCGGGCGCTGAGCGCTCGGAGCGCTGCGTCTGG ATGGTCTACGTCCACGACCAGCAGGTTTGCCAGCGCTGTTGGGT TCGCCTCGATGTACCGGCGGCCTAGGGCCGCGCGGCTTTG GCGGTAGATCCCTCGAGCAGATCGTCGCTTGCCAGCGGCCAG TACGGCAGCCAGAGCTGCTCAAATTCGTGGCGACGTGGCTCAC GCTTGGTAGTAGACCACGATTAATCACCAGGTGTATGGTCCGACA CGAGCTCCAAGTCAGATATTTGCTGAGGGGCCACCCCAAACT GCACACTCCCCGCTCTCCCGTCGAGCCCTGATGATGAAACACC AGCGACAGCCGAGCAACCCCAACCACTGTACCAACCAGGAGG AACACATGCGTCGTTTCGAGGACGTTTCCGGGCGCGCTAAGAGCC GCTGTGGCGGCGGTACACGCCGCTTAGACCCGTTAGACCCCT GCCGCTGAATGCGCGGGTACGAGCCACACAGCACCCGAACCT ACGGAGCTGGTGGGCTACCTGGCTTTATGGCGTACGAATCGGC TGTGTGCGACCTGTTGGGCGAGGTGAGATACGCGCTACTCACGC TGGCAAGGGCGACACAGCCGCCACCGAGCCCGCACGGCCG CGCGCGGTGTCAACAACCGGTGAGTCGTGCACACCAGCAGGT GTTCCAGGCTTGGCTCGAAGTGACGACATCGTGCGAACGCC GCCCCATGAGCCGCGCCTTACGCTGGCTGCCAGCCGTTGCGCG GCTGGTTGGTGCAGCGCGTCCAGCGGTTAGAGGCCCTGCGGTG TTCCACCACCGCAGGCCTCGCCCTTTTAAAGGCTGAATTTGCTTG TCTCCGAATCCAACCTGGCTTGTCCAAGGGTGTATCTACGCTTAGT CCAAAGTTCAAACGAGGGGATTACACATGACCAACTTCGATAACG TTCTCGGCTCGATCTG
Ribointerruptor de teofilina (SEQ ID NO:13)	GGTGATACCAGCATCGTCTTGATGCCCTGGCAGCACCCCTGCTAA GGAGGCAACAAG

Se cultivaron cepas de *E. coli* a 37 °C en medio líquido estándar de Luria Bertani (LB) o 2YT o sobre medio sólido (LA) complementado con 50 µg/ml de kanamicina (kan). Se cultivaron cepas de *Mycobacterium smegmatis* a 37 °C agitando en un medio líquido 7H9 Middlebrook (Difco) complementado con NaCl al 0,085 %, glucosa al 0,2 %, glicerol al 0,2 % y Tween80 al 0,05 %, o sobre medio sólido Middlebrook 7H10 (Difco) complementado con NaCl al 0,085 %, glucosa al 0,2 % y glicerol al 0,5 %. La kanamicina se usó a una concentración de 50 µg/ml de kanamicina.

Clonación de plásmidos lanzadera para la integración en *Mycobacterium smegmatis*

Se clonaron los siguientes elementos y se prepararon en *E. coli* para obtener el plásmido mostrado en la Figura 1:

1. Promotor Hsp60 (SEQ ID NO:1): un promotor sensible al calor bien caracterizado en micobacterias que permite la inducción de altos niveles de ARN mensajero cuando la bacteria se expone a calor en forma de 42 °C.
2. Dianas de SARS-CoV-2: pAura1 que comprende las ARN polimerasas dependientes de ARN RdRp1 (SEQ ID NO:2) y RdRp2 (SEQ ID NO:3), la proteína N (SEQ ID NO:4) y la proteína E (SEQ ID NO:5). Estas son las regiones del material genético vírico que son elegidas como diana por las máquinas y pruebas de diagnóstico, tales como GeneXpert®.
3. Artemina (SEQ ID NO:8): Una proteína de unión a ARN que estabiliza la molécula de ARN. Se une a ARN y previene que se degrade. La secuencia se obtuvo del genoma de *Artemia salina* (ID de Taxonomy: 85549). La inclusión de la proteína artemina es para facilitar la estabilización de ARN a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Esto permite una distribución y uso más fáciles de los controles.
4. DNAsa (SEQ ID NO:9): DNAsa derivada del bacteriófago termófilo de *Geobacillus* GBSV1 (ID de Taxonomy: 365048). Esta DNAsa es inactiva a temperatura ambiente y a 37 °C, la temperatura a la que se cultiva la composición de control biomimética. Sin embargo, cuando la temperatura se desplaza hacia temperaturas superiores a 55 °C, con un óptimo de alrededor 60 °C, la DNAsa se vuelve activa y degrada el ADN. Esta sensibilidad a la temperatura para la actividad permite la degradación de ADN dependiente de la condición, que previene la interferencia por ADN.
5. Esqueleto del plásmido (SEQ ID NO:10): contiene los elementos básicos requeridos para mantener el plásmido en *E. coli* para las etapas de clonación, que incluyen el origen de replicación pUC57.
6. Casete de resistencia a kanamicina (NptII) (SEQ ID NO:11): El casete lleva el marco de lectura abierto para el gen de resistencia a kanamicina.
7. Origen de replicación micobacteriano de pYUB12 (SEQ ID NO:12): se clonó a partir de pYUB12 como un fragmento de EcoRv-HpaI.
8. Ribointerruptor de teofilina (SEQ ID NO:13): este es un elemento regulador que permite la traducción del ARN para la DNAsa en proteína. Facilita la estrecha regulación de la DNAsa de manera que la degradación del ADN que no está regulada pueda ser tóxica para la célula durante el crecimiento.

El plásmido resultante se sometió a electroporación en mc²155 de *M. smegmatis* por métodos estándar de laboratorio. Brevemente, se prepararon mc²155 electrocompetentes del siguiente modo: se cultivaron células hasta la fase logarítmica (DO₆₀₀ 0,5-0,9) y se recogieron por centrifugación (3.500 rpm, 10 min, 4 °C). Las células sedimentadas se lavaron entonces tres veces por resuspensión suave en 10 ml de glicerol helado al 10 % y las células se sedimentaron por centrifugación entre lavados (3.500 rpm, 10 min, 4 °C). Las células se resuspendieron en un volumen apropiado de glicerol helado al 10 % y se usaron inmediatamente. Para la transformación, se transfirieron 400 µl de células electrocompetentes a cubetas de electroporación de 0,2 cm previamente enfriadas (Bio-Rad), junto con ADN de plásmido. Se usó la celda Gene PulserX (Bio-Rad) para la electroporación fijada a 2,5 kV, 25 µF y 1000 Ω. Se rescató a las células inmediatamente con 1 ml de 2x TY durante 3 horas o durante la noche a 37 °C con agitación a 100 rpm. Las células rescatadas se sembraron en medio Middlebrooks 7H9 complementado con glucosa, NaCl y kanamicina (25 µg/ml) para el mantenimiento del plásmido lanzadera episómico.

Los cultivos se cultivaron durante la noche a 37 °C y una vez suficientemente denso (DO₆₀₀ > 2), el cultivo se transfirió a 42 °C para inducir expresión de las dianas de SARS-CoV-2, artemina y casete de DNAsa (SEQ ID NO:16) y se cultivaron mediante agitación durante 30 minutos adicionales. A continuación, se añadió teofilina a una concentración de 2 mM durante 2 horas a 37 °C. A continuación, la temperatura se subió hasta 60 °C durante 30 min para inducir la DNAsa. Los cultivos se dividieron en alícuotas de 22,5 ml, en centrífuga de fondo cónico de 50 ml, y se incubaron a 80 °C durante 70 minutos.

Las células se recogieron por centrifugación a 3080 × g durante 10 minutos. A partir de aquí, los sedimentos se resuspendieron en 15 ml de 1 × disolución de PBS con Tween-80 al 0,05 % y 32 ml de tampón SR suministrado por Cepheid® con GeneXpert® MTB/Ultra. Las células se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y las células se recogieron por centrifugación a 3080 × g durante 10 minutos. Los sedimentos se resuspendieron en 45 ml

de 1 × disolución de PBS con Tween-80 al 0,05 %. Las células se recogieron por centrifugación a 3080 × g durante 10 minutos.

Los sedimentos se resuspendieron en 15 ml de 1 × disolución de PBS con Tween-80 al 0,05 %. Los clones se almacenaron a 4 °C y se usaron para el análisis en diagnósticos estándar en GeneXpert® en paralelo con muestras clínicas.

EJEMPLO 2

Análisis de cepas por diagnósticos de laboratorio estándar GeneXpert® para el ensayo de SARS-CoV-2

Se seleccionaron colonias independientes de *Mycobacterium smegmatis* modificado y se resuspendieron en 500 µl de PBS y se calentaron durante 20 min a 60 °C. A continuación, se añadió el líquido resultante al cartucho de SARS-CoV-2 Xpert® Xpress. Se seleccionaron tres colonias diferentes y se procesaron de esta forma.

Se analizó la salida digital de las pruebas de Xpert®-MTB/RIF y los resultados se muestran en la Tabla 2. Todas las muestras dieron un resultado de prueba de "SARS-CoV-2 POSITIVO", que indica que las células de control biomiméticas no infecciosas imitan el perfil de diagnóstico de SARS-CoV-2.

Tabla 2: Resultados de los ensayos de SARS-CoV-2 Xpert®

Muestra	SARS-CoV-2 detectado	Sonda A (proteína E)			Sonda B (proteína N)			Sonda C (SPC/control interno)		
		C _t	Fin		C _t	Fin		C _t	Fin	
C12	SÍ	27,4	435	+	29,5	275	+	28,1	386	N/A
BN2	SÍ	27,6	467	+	29,6	300	+	28,3	370	N/A
C13	SÍ	23,2	440	+	25,1	294	+	28,1	435	N/A

EJEMPLO 3

Desarrollo de una biblioteca de genoma de SARS-CoV-2 para su uso como insertos de secuencia del ácido nucleico en las construcciones de control de diagnóstico

Para garantizar que las dianas de SARS-CoV-2 podrían abarcar todo el genoma de SARS-CoV-2, se construyó una biblioteca del genoma completo de SARS-CoV-2. El genoma construido incluye 11 fragmentos como se muestra en la Tabla 3 que sigue.

Brevemente, se obtuvo ARN genómico por cultivo en una instalación de BSLIII, por cultivo en tejido del virus en la estirpe celular Vero de chimpancé. Se obtuvieron once fragmentos de 3 kbp por transcripción inversa para generar el producto de ADNc. La PCR del ADNc se realizó para obtener producto de ADNbc, que se capturó en plásmido replicante de *E. coli*. Para cubrir todo el genoma de 30 kbp, se diseñaron 11 fragmentos para permitir el solapamiento entre los fragmentos, asegurando así la cobertura en caso de que la región de interés debiera encontrarse entre los fragmentos.

Cualquier diana de interés puede clonarse a partir de la biblioteca en *M. smegmatis* usando el método descrito en el Ejemplo 1 anterior.

Tabla 3: Fragmentos del genoma de SARS-CoV-2.

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
SEQ ID NO:18	ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTGATCTC TTGTAGATCTGTTCTCTAAACGAACITTTAAATCTGTGTGGCTGTCACGCGCTGCATGC TTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAACTAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTAA CTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCGTGTTGCAGCCGATCATCAGCAC ATCTAGGTTTCGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGCCCTGGTTTCA ACGAGAAAACACACGTCCAACCTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTAC GTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATG GCACTTGTGGCTTAGTAGAAGTTGAAAAAGGCGTTTTGCCTCAACTTGAACAGCCCTATG

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	TGTTTCATCAAACGTTCCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGG TAGCAGAACTCGAAGGCATTTCAGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGTCCCTTGTCC CTCATGTGGGCGAAATACCAGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTTCGTAAGAACGGTAATA AAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCATTTGACTTAGGGCAGCAGC TTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACACTAAACATAGCAGTGGTG TTACCCGTGAACCTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACA ACTTCTGTGGCCCTGATGGCTACCCCTCTTGAGTGCATTAAAGACCTTCTAGCACGTGCTG GTAAAGCTTCATGCACTTTGTCCGAACAACTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTAT ACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTGCTTGGTACACGGAAACGTTCTGAAAAGAGCT ATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAAATTGGCAAAGAAATTTGACACCTTCAATGGGG AATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAACCAAGGGTTG AAAAGAAAAAGCTTGATGGCTTTATGGGTAGAATTGATCTGTCTATCCAGTTGCCGCAC CAATGAATGCAACCAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAAA CTTCATGGCAGACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGCGAATTTGTGGCACTGAGAATT TGACTAAAGAAGGTGCCACTACTTGTGGTTACTTACCCCAAAATGCTGTGTGTTAAATTT ATTGTCCAGCATGTCACAATTCAGAACTAGGACCTGAGCATAGTCTTGCCGAATACCATA ATGAATCTGGCTTGAAGACCATCTTCGTAAGGGTGGTGGCACTATTGCCTTTGGAGGGT GTGTGTCTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCTATTGGGTTCCACGTGCTAGCG CTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGCTTAAATGACA ACCTTCTTGAAATACTCCAAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATTGTTGGTGACTTTAAAC TTAATGAAGAGATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTCTGCTTCCACAAGTGCTTTTGTGG AAACTGTGAAAGGTTTGGATTATAAAGCATTCAAACAAATTGTTGAATCCTGTGGTAATT TTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAGGTGCCTGGAATATTGGTGAACAGAAATCAA TACTGAGTCCTCTTATGCATTTGCATCAGAGGCTGCTCGTGTGTACGATCAATTTTCT CCCGCACTCTTGAAACTGCTCAAAATTCGTGCGTGTTTACAGAAGGCCGCTATAACAA TACTAGATGGAATTTACAGTATTCACTGAGACTCATTGATGCTATGATGTTTACATCTG ATTTGGCTACTAACAATCTAGTTGTAATGGCCTACATTACAGGTGGTGTGTTTCAAGTTGA CTTCGCAGTGGCTAACTAACATCTTTGGCACTGTTTATGAAAACTCAAACCCGTCTTGG ATTGGCTTGAAGAGAAGTTTAAGGAAGGTGTAGAGTTTCTTAGAGACCGTTGGGAAATTG TTAAATTTATCTCAACCTGTGCTTGTGAAATTGTGGTGGACAAATTCTCACCTGTGCAA AGGAAATTAAGGAGAGTGTTCAGACATTCTTTAAGCTTGTAATAAATTTTGGCTTTGT GTGGTGACTCTATCATTATTGGTGGAGCTAAACTTAAAGCCTTGAATTTAGGTGAAACAT TTGTCACGCACTCAAAGGGATTGTACAGAAAGTGTGTTAAATCCAGAGAAGAACTGGCC TACTCATGCCTCTAAAAGCCCCAAAAGAAATTATCTTCTTAGAGGGAGAAACACTTCCCA CAGAAGTGTTAACAGAGGAAGTTGTCTTGAAAACTGGTGATTTACAACCATTAGAACAAC CTACTACTGAAGCTGTTGAAGCTCCATTGGTTGGTACACCAGTTTGTATTAAACGGGCTTA TGTTGCTCGAAATCAAAGACACAGAAAAGTACTGTGCCCTTGACCTAATATGATGGTAA CAAACAATACCTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	CTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAAGTTGATGAAAGGA TTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAGTTGAAGTCGGTACAGAAGTAA ATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCTGAAT TACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTG ATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTCTACCCTCCAGATG AGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACT
SEQ ID NO:19	CTTCACACTCAAAGGCGGTGCACCAACAAAGGTTACTTTTGGTGATGACA CTGTGATAGAAGTGCAAGGTTACAAGAGTGTGAATATCACTTTTGAAGTTGATGAAAGGA TTGATAAAGTACTTAATGAGAAGTGCTCTGCCTATACAGTTGAAGTCGGTACAGAAGTAA ATGAGTTCGCCTGTGTTGTGGCAGATGCTGTCATAAAAACTTTGCAACCAGTATCTGAAT TACTTACACCACTGGGCATTGATTTAGATGAGTGGAGTATGGCTACATACTACTTATTTG ATGAGTCTGGTGAGTTTAAATTGGCTTCACATATGTATTGTTCTTTCTACCCTCCAGATG AGGATGAAGAAGAAGGTGATTGTGAAGAAGAAGAGTTTGAGCCATCAACTCAATATGAGT ATGGTACTGAAGATGATTACCAAGGTAAACCTTTGGAATTTGGTGCCACTTCTGCTGCTC TTCAACCTGAAGAAGAGCAAGAAGAAGATTGGTTAGATGATGATAGTCAACAACTGTTG GTCAACAAGACGGCAGTGAGGACAATCAGACAACTACTATTCAAACAATTGTTGAGGTTG AACCTCAATTAGAGATGGAACCTTACACCAGTTGTTGAGACTATTGAAGTGAATAGTTTTA GTGGTTATTTAAACTTACTGACAATGTATACATTAATAATGCAGACATTGTGGAAGAAG CTAAAAAGGTAAACCAACAGTGGTTGTTAATGCAGCCAATGTTTACCTTAAACATGGAG GAGGTGTTGCAGGAGCCTTAAATAAGGCTACTAACAATGCCATGCAAGTTGAATCTGATG ATTACATAGCTACTAATGGACCCTTAAAGTGGGTGGTAGTTGTGTTTTAAGCGGACACA ATCTTGCTAAACACTGTCTTCATGTTGTGCGGCCAAATGTTAACAAAGGTGAAGACATTC AACTTCTTAAGAGTGCTTATGAAAAATTTAATCAGCACGAAGTTCTACTTGCACCATTAT TATCAGCTGGTATTTTGGTGCTGACCCTATACATTCTTAAAGAGTTTGTGTAGATACTG TTCGCACAAATGTCTACTTAGCTGTCTTTGATAAAAATCTCTATGACAACTTGTTCAA GCTTTTTGAAATGAAGAGTGAAAAGCAAGTTGAACAAAAGATCGCTGAGATTCCTAAAG AGGAAGTTAAGCCATTTATACTGAAAGTAAACCTTCAGTTGAACAGAGAAAACAAGATG ATAAGAAAATCAAAGCTTGTGTTGAAGAAGTTACAACAACCTCTGGAAGAACTAAGTTCC TCACAGAAAACCTGTTACTTTATATTGACATTAATGCCAATCTTCATCCAGATTCTGCCA CTCTTGTTAGTGACATTGACATCACTTTCTTAAAGAAAGATGCTCCATATATAGTGGGTG ATGTTGTTCAAGAGGGTGTTTTAACTGCTGTGGTTATACCTACTAAAAAGGCTGGTGGCA CTACTGAAATGCTAGCGAAAGCTTTGAGAAAAGTGCCAACAGACAATTATATAACCACTT ACCCGGGTCAGGGTTTAAATGGTTACACTGTAGAGGAGGCAAAGACAGTGCTTAAAAAGT GTAAAAGTGCCTTTTACATTCTACCATCTATTATCTCTAATGAGAAGCAAGAAATCTTG GAAGTGTCTTGAATTTGCGAGAAATGCTTGCACATGCAGAAGAAACACGCAAAATTA TGCCCTGTCTGTGTGGAACCTAAAGCCATAGTTTCACTATACAGCGTAAATATAAGGGTA TTAAAAACAAGAGGGTGTGGTTGATTATGGTGCTAGATTTTACTTTTACACCAGTAAAA CAACTGTAGCGTCACTTATCAACACACTTAACGATCTAAATGAACTCTTGTTACAATGC

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	CACTTGGCTATGTAACACATGGCTTAAATTTGGAAGAAGCTGCTCGGTATATGAGATCTC TCAAAGTGCCAGCTACAGTTTCTGTTTCTTACCTGATGCTGTTACAGCGTATAATGGTT ATCTTACTTCTTCTTCTAAAAACACCTGAAGAACATTTTATTGAAACCATCTCACTTGCTG GTTCCCTATAAAGATTGGTCCTATTCTGGACAATCTACACAACCTAGGTATAGAATTTCTTA AGAGAGGTGATAAAAGTGTATATTACACTAGTAATCCTACCACATTCCACCTAGATGGTG AAGTTATCACCTTTGACAATCTTAAGACACTTCTTTCTTTGAGAGAAGTGAGGACTATTA AGGTGTTTACAACAGTAGACAACATTAACCTCCACACGCAAGTTGTGGACATGTCAATGA CATATGGACAACAGTTTGGTCCAACCTTATTTGGATGGAGCTGATGTTACTAAAATAAAC CTCATAATTACATGAAGGTAACATTTTATGTTTTACCTAATGATGACACTCTACGTG TTGAGGCTTTTGAGTACTACCACACAACCTGATCCTAGTTTTCTGGGTAGGTACATGTCAG CATTAAATCACACTAAAAGTGGAAATACCCACAAGTTAATGGTTTAACTTCTATTAAAT GGGCAGATAACAACCTGTTATCTTGCCACTGCATTGTTAACACTCCAACAAATAGAGTTGA AGTTTAAATCCACCTGCTCTACAAGATGCTTATTACAGAGCAAGGGCTGGTGAAGCTGCTA ACTTTTGTGCACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTA GAGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGA ACGTGGTGTGTAAAACCTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTA TGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTACAGATACCTTGTACGT GTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAG CACCACCTGCTCAGTATGAACCTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTG GTAATTACCAGTGTGGTCAC
SEQ ID NO:20	ACTTATCTTAGCCTACTGTAATAAGACAGTAGGTGAGTTAGGTGATGTTA GAGAAACAATGAGTTACTTGTTCACATGCCAATTTAGATTCTTGCAAAAGAGTCTTGA ACGTGGTGTGTAAAACCTTGTGGACAACAGCAGACAACCCTTAAGGGTGTAGAAGCTGTTA TGTACATGGGCACACTTTCTTATGAACAATTTAAGAAAGGTGTTACAGATACCTTGTACGT GTGGTAAACAAGCTACAAAATATCTAGTACAACAGGAGTCACCTTTTGTATGATGTCAG CACCACCTGCTCAGTATGAACCTTAAGCATGGTACATTTACTTGTGCTAGTGAGTACACTG GTAATTACCAGTGTGGTCACTATAAACATATAACTTCTAAAGAACTTTGTATTGCATAG ACGGTGCTTTACTTACAAAGTCCTCAGAATACAAAGGTGCTATTACGGATGTTTTCTACA AAGAAAACAGTTACACAACAACCATAAAACCAAGTTACTTATAAATTGGATGGTGTGTTT GTACAGAAATTGACCCTAAGTTGGACAATTATTATAAGAAAGACAATTCTTATTTACAG AGCAACCAATTGATCTTGTAGCAACCAACCATATCCAAACGCAAGCTTCGATAATTTTA AGTTTGTATGTGATAATATCAAATTTGCTGATGATTTAAACCAGTTAACTGGTTATAAGA AACCTGCTTCAAGAGAGCTTAAAGTTACATTTTTCCCTGACTTAAATGGTGATGTGGTGG CTATTGATTATAAACACTACACACCCTCTTTTAAAGAAAGGAGCTAAATTGTTACATAAAC CTATTGTTTGGCATGTTAACAATGCAACTAATAAAGCCACGTATAAACCAATACCTGGT GTATACGTTGTCTTTGGAGCACAAAACCAAGTTGAAACATCAAATTCGTTTGTGTAAGTGA AGTCAGAGGACGCGCAGGGAATGGATAATCTTGCTGCGAAGATCTAAACCAAGTCTCTG AAGAAGTAGTGGAAAATCCTACCATACAGAAAGACGTTCTTGAGTGTAATGTGAAAACCTA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	CCGAAGTTGTAGGAGACATTATACTTAAACCAGCAAATAATAGTTTAAAAATTACAGAAG AGGTTGGCCACACAGATCTAATGGCTGCTTATGTAGACAATTCTAGTCTTACTATTAAGA AACCTAATGAATTATCTAGAGTATTAGGTTTGAAAACCCCTTGCTACTCATGGTTTAGCTG CTGTTAATAGTGTCCCTTGGGATACTATAGCTAATTATGCTAAGCCTTTTCTTAACAAAG TTGTTAGTACAATACTAACATAGTTACACGGTGTTTAAACCGTGTTTGTACTAATTATA TGCCCTATTTCTTTACTTTATTGCTACAATTGTGTACTTTTACTAGAAGTACAAATTCTA GAATTAAGCATCTATGCCGACTACTATAGCAAAGAATACTGTTAAGAGTGTCCGTAAAT TTTGCTAGAGGCTTCATTTAATTATTTGAAGTACCTAATTTTCTAAACTGATAAATA TTATAATTTGGTTTTTACTATTAAGTGTTCCTAGGTTCTTAATCTACTCAACCGCTG CTTAGGTGTTTTAATGTCTAATTTAGGCATGCCTTCTTACTGTACTGGTTACAGAGAAG GCTATTTGAACTCTACTAATGTCACTATTGCAACCTACTGTACTGGTTCTATACCTTGTA GTGTTTGTCTTAGTGGTTTAGATTCTTTAGACACCTATCCTTCTTTAGAACTATACAAA TTACCATTTCATCTTTTAAATGGGATTTAACTGCTTTTGGCTTAGTTGCAGAGTGGTTTT TGGCATATATTCTTTTCACTAGGTTTTTCTATGTACTTGGATTGGCTGCAATCATGCAAT TGTTTTTCAGCTATTTTGCAGTACATTTTATTAGTAATTCCTTGGCTTATGTGGTTAATAA TTAATCTTGTACAAATGGCCCCGATTTAGCTATGGTTAGAATGTACATCTTCTTTGCAT CATTTTATTATGTATGGAAAAGTTATGTGCATGTTGTAGACGGTTGTAATTCATCAACTT GTATGATGTGTTACAAACGTAATAGAGCAACAAGAGTCGAATGTACAACTATTGTTAATG GTGTTAGAAGGTCCTTTTATGTCTATGCTAATGGAGGTAAAGGCTTTTGCAAACCTACACA ATTGGAATTGTGTTAATTGTGATACATTCTGTGCTGGTAGTACATTTATTAGTGATGAAG TTGCGAGAGACTTGCTACTACAGTTTAAAAGACCAATAAATCCTACTGACCAGTCTTCTT ACATCGTTGATAGTGTTACAGTGAAGAATGGTTCCATCCATCTTTACTTTGATAAAGCTG GTCAAAAGACTTATGAAAGACATTCTCTCTCATTTTGTAACTTAGACAACCTGAGAG CTAATAACACTAAAGGTTTCATTGCCATTAAATGTTATAGTTTTGATGGTAAATCAAAAT GTGAAGAATCATCTGCAAAATCAGCGTCTGTTTACTACAGTCAGCTTATGTGTCAACCTA TACTGTTACTAGATCAGGCATTAGTGTCTGATGTTGGTGATAGTGCGGAAGTTGCAGTTA AAATGTTTGATGCTTACGTTAATACGTTTTTCATCAACTTTTAACTACCAATGGAAAAAC TCAAAACACTAGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATG TCTTATCTACTTTTATTTTACGAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGAGATGTAGAACTA AAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATA GTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTG GTGCTTGATTGACTGTAGTGCGCGTCATTAATGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACA TTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACCTACGAAAACAAA TACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAACTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGAC AAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACTTAAGGGTGGTAA
SEQ ID NO:21	AGTTGCAACTGCAGAAGCTGAACTTGCAAAGAATGTGTCCTTAGACAATG TCTTATCTACTTTTATTTTACGAGCTCGGCAAGGGTTTGTGATTGAGATGTAGAACTA AAGATGTTGTTGAATGTCTTAAATTGTCACATCAATCTGACATAGAAGTTACTGGCGATA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	GTTGTAATAACTATATGCTCACCTATAACAAAGTTGAAAACATGACACCCCGTGACCTTG GTGCTTGTATTGACTGTAGTGGCGCTCATATTAATGGCGCAGGTAGCAAAAAGTCACAACA TTGCTTTGATATGGAACGTTAAAGATTTTCATGTCATTGTCTGAACAACTACGAAAACAAA TACGTAGTGCTGCTAAAAAGAATAAAGTTACCTTTTAAAGTTGACATGTGCAACTACTAGAC AAGTTGTTAATGTTGTAACAACAAAGATAGCACCTAAGGGTGGTAAAATTGTTAATAATT GGTTGAAGCAGTTAATTAAAGTTACACTTGTGTTCCCTTTTGTGCTGCTATTTTCTATT TAATAACACCTGTTTCATGTCATGTCTAAACATACTGACTTTTCAAGTGAAATCATAGGAT ACAAGGCTATTGATGGTGGTGTCACTCGTGACATAGCATCTACAGATACTTGTTTTGCTA ACAAACATGCTGATTTTGACACATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTAGTTATACTAATGACA AAGCTTGCCCATTTGATTGCTGCAGTCATAACAAGAGAAGTGGGTTTTGTCGTGCCTGGTT TGCCTGGCACGATATTACGCACAACCTAATGGTGACTTTTTGCATTTCTTACCTAGAGTTT TGTGTCAGTTGGTAACATCTGTTACACACCATCAAACTTATAGAGTACACTGACTTTG CAACATCAGCTTGTGTTTTGGCTGCTGAATGTACAATTTTAAAGATGCTTCTGGTAAGC CAGTACCATATTGTTATGATACCAATGTACTAGAAGGTTCTGTTGCTTATGAAAGTTTAC GCCCTGACACACGTTATGTGCTCATGGATGGCTCTATTATTCAATTTCTAACACCTACC TTGAAGGTTCTGTTAGAGTGGTAACAACCTTTTGATTCTGAGTACTGTAGGCACCGCACTT GTGAAAGATCAGAAGCTGGTGTGTTGTGTATCTACTAGTGGTAGATGGGTACTTAACAATG ATTATTACAGATCTTTACCAGGAGTTTTCTGTGGTGTAGATGCTGTAAATTTACTTACTA ATATGTTTACACCACTAATTCAACCTATTGGTGCTTTGGACATATCAGCATCTATAGTAG CTGGTGGTATTGTAGCTATCGTAGTAACATGCCTTGCCTACTATTTTATGAGGTTTAGAA GAGCTTTTGGTGAATACAGTCATGTAGTTGCCTTTAATACTTTACTATTCCTTATGTCAT TCACTGTACTCTGTTTAACACCAGTTTACTCATTCTTACCTGGTGTATTCTGTTATTT ACTTGTACTTGACATTTTATCTTACTAATGATGTTTCTTTTTAGCACATATTCAGTGGA TGGTTATGTTACACCTTTAGTACCTTTCTGGATAACAATTGCTTATATCATTTGATTTT CCACAAAGCATTTCTATTGGTTCTTTAGTAATTACCTAAAGAGACGTGTAGTCTTTAATG GTGTTTCCTTTAGTACTTTTGAAGAAGCTGCGCTGTGCACCTTTTTGTAAATAAAGAAA TGTATCTAAAGTTGCGTAGTGATGTGCTATTACCTCTTACGCAATATAATAGATACTTAG CTCTTTATAATAAGTACAAGTATTTTAGTGGAGCAATGGATACAACCTAGCTACAGAGAAG CTGCTTGTGTCATGTCGCAAAGGCTCTCAATGACTTCAGTAACTCAGGTTCTGATGTTG TTTACCAACCACCACAAACCTCTATCACCTCAGCTGTTTTGCAGAGTGGTTTTAGAAAAA TGGCATTCCCATCTGGTAAAGTTGAGGGTTGTATGGTACAAGTAACTTGTGGTACAACCTA CACTTAACGGTCTTTGGCTTGATGACGTAGTTTACTGTCCAAGACATGTGATCTGCACCT CTGAAGACATGCTTAACCTAATTATGAAGATTTACTCATTGTAAGTCTAATCATAATT TCTTGGTACAGGCTGGTAATGTTCAACTCAGGGTTATTGGACATTCTATGCAAAATTGTG TACTTAAGCTTAAGGTTGATACAGCCAATCCTAAGACACCTAAGTATAAGTTTGTTCGCA TTCAACCAGGACAGACTTTTTAGTGTAGCTTGTACAATGGTTCACCATCTGGTGTGTT ACCAATGTGCTATGAGGCCCAATTTCACTATTAAGGGTTCATTCTTAATGGTTCATGTG GTAGTGTGGTTTTAACATAGATTATGACTGTGTCTCTTTTGTACATGCACCATATGG

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	AATTACCAACTGGAGTTCATGCTGGCACAGACTTAGAAGGTAACCTTTTATGGACCTTTTG TTGACAGGCAAACAGCACAAAGCAGCTGGTACGGACACAACCTATTACAGTTAATGTTTTAG CTTGGTTGTACGCTGCTGTTATAAATGGAGACAGGTGGTTTCTCAATCGATTTACCACAA CTCTTAATGACTTTAACCTTGTGGCTATGAAGTACAATTATGAACCTCTAACACAAGACC ATGTTGACATACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTATAGATATGTGTG CTTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTT TATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTGA CTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAA ATGCCTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAATGATGTTTG TCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTGCCACTGT
SEQ ID NO:22	ACTAGGACCTCTTTCTGCTCAAACCTGGAATTGCCGTTTATAGATATGTGTG CTTCATTAAGAATTACTGCAAAATGGTATGAATGGACGTACCATATTGGGTAGTGCTT TATTAGAAGATGAATTTACACCTTTTGATGTTGTTAGACAATGCTCAGGTGTTACTTTCC AAAGTGCAGTGAAAAGAACAATCAAGGGTACACACCACTGGTTGTTACTCACAATTTTGA CTTCACTTTTAGTTTTAGTCCAGAGTACTCAATGGTCTTTGTTCTTTTTTTGTATGAAA ATGCCTTTTACCTTTTGCTATGGGTATTATTGCTATGTCTGCTTTTGCAATGATGTTTG TCAAACATAAGCATGCATTTCTCTGTTTGTGTTTGTACCTTCTCTTGCCACTGTAGCTT ATTTAATATGGTCTATATGCCTGCTAGTTGGGTGATGCGTATTATGACATGGTTGGATA TGGTTGATACTAGTTTGTCTGGTTTTAAGCTAAAAGACTGTGTTATGTATGCATCAGCTG TAGTGTTACTAATCCTTATGACAGCAAGAACTGTGTATGATGATGGTGCTAGGAGAGTGT GGACACTTATGAATGTCTTGACACTCGTTTATAAAGTTTATTATGGTAATGCTTTAGATC AAGCCATTTCCATGTGGGCTCTTATAATCTCTGTTACTTCTAACTACTCAGGTGTAGTTA CAACTGTCATGTTTTTGCCAGAGGTATTGTTTTATGTGTGTTGAGTATTGCCCTATTT TCTTCATAACTGGTAATACACTTCAGTGTATAATGCTAGTTTATTGTTTCTTAGGCTATT TTTGTACTTGTTACTTTGGCCTCTTTGTTTACTCAACCGCTACTTTAGACTGACTCTTG GTGTTTATGATTACTTAGTTTCTACACAGGAGTTTAGATATATGAATTCACAGGGACTAC TCCCACCCAAGAATAGCATAGATGCCTTCAAACCTCAACATTAATTTGTTGGGTGTTGGTG GCAAACCTTGTATCAAAGTAGCCACTGTACAGTCTAAAATGTCAGATGTAAAGTGACAT CAGTAGTCTTACTCTCAGTTTTGCAACAACCTCAGAGTAGAATCATCATCTAAATTGTGGG CTCAATGTGTCCAGTTACACAATGACATTCTCTTAGCTAAAGATACTACTGAAGCCTTTG AAAAAATGGTTTCACTACTTTCTGTTTTGCTTTCCATGCAGGGTGCTGTAGACATAAACA AGCTTTGTGAAGAAATGCTGGACAACAGGGCAACCTTACAAGCTATAGCCTCAGAGTTTA GTTCCCTTCCATCATATGCAGCTTTTGCTACTGCTCAAGAAGCTTATGAGCAGGCTGTTG CTAATGGTGATTCTGAAGTTGTTCTTAAAAAGTTGAAGAAGTCTTTGAATGTGGCTAAAT CTGAATTTGACCGTGATGCAGCCATGCAACGTAAGTTGGAAAAGATGGCTGATCAAGCTA TGACCCAAATGTATAAACAGGCTAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAAGTTACTAGTGCTA TGCAGACAATGCTTTTCACTATGCTTAGAAAGTTGGATAATGATGCACTCAACAACATTA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	TCAACAATGCAAGAGATGGTTGTGTTCCCTTGAACATAATACCTCTTACAACAGCAGCCA AACTAATGGTTGTCATACCAGACTATAACACATATAAAAAACGTGTGATGGTACAACAT TTACTTATGCATCAGCATTGTGGGAAATCCAACAGTTGTAGATGCAGATAGTAAAATTG TTCAACTTAGTGAAATTAGTATGGACAATTCACCTAATTTAGCATGGCCTCTTATTGTAA CAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCCTGTTGCAC TACGACAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGT TAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTAC AGGATTTGAAATGGGCTAGATTCCTAAGAGTGATGGAAGTGGTACTATCTATACAGAAC TGGAACACCTTGTAGGTTTGTACAGACACACCTAAAGGTCTAAAGTGAAGTATTTAT ACTTTATTAAGGATTAACAACCTAAATAGAGGTATGGTACTTGGTAGTTTAGCTGCCA CAGTACGTCTACAAGCTGGTAATGCAACAGAAGTGCCCTGCCAATCAACTGTATTATCTT TCTGTGCTTTTGTGTAGATGCTGCTAAAGCTTACAAAGATTATCTAGCTAGTGGGGGAC AACCAATCACTAATTGTGTTAAGATGTTGTGTACACACACTGGTACTGGTCAGGCAATAA CAGTTACACCGGAAGCCAATATGGATCAAGAATCCTTTGGTGGTGCATCGTGTGTCTGT ACTGCCGTTGCCACATAGATCATCCAAATCCTAAAGGATTTTGTGACTTAAAAGGTAAGT ATGTACAAATACCTACAACCTGTGCTAATGACCCTGTGGGTTTTACACTTAAAAACACAG TCTGTACCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGATCAACTCCGCGAAC CCATGCTTCAGTCAGCTGATGCACAATCGTTTTAAACGGGTTTGGGTGTAAGTGCAGC CCGTCTTACACCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTGCTATACAGGGCTTTTGACAT CTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTGCGTTCCA AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTT CTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGC TAAACATGACTTCCTTAAGTTTGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCA ACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGG TAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGA
SEQ ID NO:23	CCGTGCGGCACAGGCACTAGTACTGATGTGCTATACAGGGCTTTTGACAT CTACAATGATAAAGTAGCTGGTTTTGCTAAATTCCTAAAACTAATTGTTGTGCGTTCCA AGAAAAGGACGAAGATGACAATTTAATTGATTCTTACTTTGTAGTTAAGAGACACACTTT CTCTAACTACCAACATGAAGAAACAATTTATAATTTACTTAAGGATTGTCCAGCTGTTGC TAAACATGACTTCCTTAAGTTTGAATAGACGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCA ACGTCTTACTAAATACACAATGGCAGACCTCGTCTATGCTTTAAGGCATTTTGATGAAGG TAATTGTGACACATTAAGAAATACTTGTACATACAATTGTTGTGATGATGATTATTT CAATAAAAAGGACTGGTATGATTTTGTAGAAAACCCAGATATATTACGCGTATACGCCAA CTTAGGTGAACGTGTACGCCAAGCTTTGTTAAAAACAGTACAATTCTGTGATGCCATGCG AAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAAGTGGTA TGATTTCCGGTGATTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTA TTATTCATTGTTAATGCCTATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGT TGACACTGACTTAACAAAGCCTTACATTAAGTGGGATTTGTTAAATATGACTTCACGGA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	AGAGAGGTTAAACTCTTTGACCGTTATTTTAAATATTGGGATCAGACATACCACCCAAA TTGTGTTAACTGTTTGGATGACAGATGCATTCTGCATTGTGCAAACTTTAATGTTTTATT CTCTACAGTGTTCCACCTACAAGTTTTGGACCACTAGTGAGAAAAATATTTGTTGATGG TGTTCCATTTGTAGTTTCAACTGGATACCACTTCAGAGAGCTAGGTGTTGTACATAATCA GGATGTAAACTTACATAGCTCTAGACTTAGTTTTAAGGAATTACTTGTGTATGCTGCTGA CCCTGCTATGCACGCTGCTTCTGGTAATCTATTACTAGATAAACGCACTACGTGCTTTTC AGTAGCTGCACTTACTAACAATGTTGCTTTTCAAAGTGTCAAACCCGGTAATTTTAAACAA AGACTTCTATGACTTTGCTGTGTCTAAGGGTTTTCTTAAGGAAGGAAGTTCTGTTGAATT AAAACACTTCTTCTTTGCTCAGGATGGTAATGCTGCTATCAGCGATTATGACTACTATCG TTATAATCTACCAACAATGTGTGATATCAGACAACACTACTATTTGTAGTTGAAGTTGTTGA TAAGTACTTTGATTGTTACGATGGTGGCTGTATTAATGCTAACCAAGTCATCGTCAACAA CCTAGACAAAATCAGCTGGTTTTCCATTTAATAAATGGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGA TTCAATGAGTTATGAGGATCAAGATGCACTTTTCGCATATACAAAACGTAATGTCATCCC TACTATAACTCAAATGAATCTTAAGTATGCCATTAGTGCAAAGAATAGAGCTCGCACCGT AGCTGGTGTCTCTATCTGTAGTACTATGACCAATAGACAGTTTCATCAAAAATTATTGAA ATCAATAGCCGCCACTAGAGGAGCTACTGTAGTAATTGGAACAAGCAAATCTATGGTGG TTGGCACAACATGTTAAAACTGTTTATAGTGATGTAGAAAACCTCACCTTATGGGTTG GGATTATCCTAAATGTGATAGAGCCATGCCTAACATGCTTAGAATTATGGCCTCACTTGT TCTTGCTCGCAAACATACAACGTGTTGTAGCTTGTACACCGTTTTCTATAGATTAGCTAA TGAGTGTGCTCAAGTATTGAGTGAAATGGTCATGTGTGGCGGTTCACTATATGTTAAACC AGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCCACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTTTTTAACATTTG TCAAGCTGTCACGGCCAATGTTAATGCACTTTTATCTACTGATGGTAACAAAATTGCCGA TAAGTATGTCCGCAATTTACAACACAGACTTTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGAGATGT TGACACAGACTTTGTGAATGAGTTTTACGCATATTTGCGTAAACATTTCTCAATGATGAT ACTCTCTGACGATGCTGTTGTGTGTTTCAATAGCACTTATGCATCTCAAGGTCTAGTGGC TAGCATAAAGAACTTTAAGTCAGTTCTTTATTATCAAAACAATGTTTTTATGTCTGAAGC AAAATGTTGGACTGAGACTGACCTTACTAAAGGACCTCATGAATTTTGCTCTCAACATAC AATGCTAGTTAAACAGGGTGATGATTATGTGTACCTTCCTTACCCAGATCCATCAAGAAT CCTAGGGGCCGGCTGTTTTGTAGATGATATCGTAAAAACAGATGGTACACTTATGATTGA ACGGTTCGTGCTTTAGCTATAGATGCTTACCCACTTACTAAACATCCTAATCAGGAGTA TGCTGATGTCTTTCATTTGTACTTACAATACATAAGAAAAGCTACATGATGAGTTAACAGG ACACATGTTAGACATGTATTCTGTTATGCTTACTAATGATAACACTTCAAGGTATTGGGA ACCTGAGTTTTATGAGGCTATGTACACACCCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTG TGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGATACGTAGACCATTCTT ATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGT TAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTACAGATGTGACTC

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
SEQ ID NO:24	TATGAGGCTATGTACACACCGCATACAGTCTTACAGGCTGTTGGGGCTTG TGTTCTTTGCAATTCACAGACTTCATTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGACCATTCTT ATGTTGTAAATGCTGTTACGACCATGTCATATCAACATCACATAAATTAGTCTTGTCTGT TAATCCGTATGTTTGCAATGCTCCAGGTTGTGATGTCACAGATGTGACTCAACTTTACTT AGGAGGTATGAGCTATTATTGTAAATCACATAAACCACCCATTAGTTTTCCATTGTGTGC TAATGGACAAGTTTTTGGTTTATATAAAAAACATGTGTTGGTAGCGATAATGTTACTGA CTTTAATGCAATTGCAACATGTGACTGGACAAATGCTGGTGATTACATTTTAGCTAACAC CTGTA CTGAAAGACTCAAGCTTTTTGCAGCAGAAACGCTCAAAGCTACTGAGGAGACATT TAAACTGTCTTATGGTATTGCTACTGTACGTGAAGTGCTGTCTGACAGAGAATTACATCT TTCATGGGAAGTTGGTAAACCTAGACCACCACCTTAACCGAAATTATGTCTTTACTGGTTA TCGTGTA ACTAAAAACAGTAAAGTACAAATAGGAGAGTACACCTTTGAAAAAGGTGACTA TGGTGATGCTGTTGTTTACCGAGGTACAACAACTTACAAATTAATGTTGGTGATTATTT TGTGCTGACATCACATACAGTAATGCCATTAAGTGCACCTACACTAGTGCCACAAGAGCA CTATGTTAGAATTACTGGCTTATACCCAACACTCAATATCTCAGATGAGTTTTCTAGCAA TGTTGCAAATTATCAAAAGGTTGGTATGCAAAAGTATTCTACACTCCAGGGACCACTGG TACTGGTAAGAGTCATTTTGCTATTGGCCTAGCTCTCTACTACCCTTCTGCTCGCATAGT GTATACAGCTTGCTCTCATGCCGCTGTTGATGCACTATGTGAGAAGGCATTA AAATATTT GCCTATAGATAAATGTAGTAGAATTATACCTGCACGTGCTCGTG TAGAGTGTTTTGATAA ATTCAAAGTGAATTCAACATTAGAACAGTATGTCTTTGTACTGTAAATGCATTGCCTGA GACGACAGCAGATATAGTTGTCTTTGATGAAATTTCAATGGCCACAAATTATGATTTGAG TGTTGTCAATGCCAGATTACGTGCTAAGCACTATGTGTACATTGGCGACCCTGCTCAATT ACCTGCACCACGCACATTGCTAACTAAGGGCACACTAGAACCAGAATATTTCAATTCAGT GTGTAGACTTATGAAAACATAGGTCCAGACATGTTCTCGGAACCTTGTCGGCGTTGTCC TGCTGAAATTGTTGACACTGTGAGTGCTTTGGTTTATGATAATAAGCTTAAAGCACATAA AGACAAATCAGCTCAATGCTTTAAATGTTTTATAAGGGTGTTATCACGCATGATGTTTC ATCTGCAATTAACAGGCCACAAATAGGCGTGGTAAGAGAATTCCTTACACGTAACCCTGC TTGGAGAAAAGCTGTCTTTATTTACCTTATAATTCACAGAATGCTGTAGCCTCAAAGAT TTTGGGACTACCAACTCAAACCTGTTGATTATCAGAGGGCTCAGAATATGACTATGTGAT ATTCACTCAAACCACTGAAACAGCTCACTCTTGTAAATGTAAACAGATTTAATGTTGCTAT TACCAGAGCAAAAGTAGGCATACTTTGCATAATGTCTGATAGAGACCTTTATGACAAGTT GCAATTTACAAGTCTTGAAATCCACGTAGGAATGTGGCAACTTTACAAGCTGAAAATGT AACAGGACTCTTTAAAGATTGTAGTAAGGTAATCACTGGGTTACATCCTACACAGGCCACC TACACACCTCAGTGTTGACACTAAATTCAAAACCTGAAGGTTTATGTGTTGACATACCTGG CATACCTAAGGACATGACCTATAGAAGACTCATCTCTATGATGGGTTTTAAATGAATTA TCAAGTTAATGGTTACCCTAACATGTTTATCACC CGCGAAGAAGCTATAAGACATGTACG TGCATGGATTGGCTTCGATGTGAGGGGTGTCATGCTACTAGAGAAGCTGTTGGTACCAA TTTACCTTTACAGCTAGGTTTTCTACAGGTGTTAACCTAGTTGCTGTACCTACAGGTTA TGTTGATACACCTAATAATACAGATTTTTCCAGAGTTAGTGCTAAACCACCGCCTGGAGA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	TCAATTTAAACACCTCATACCACTTATGTACAAAGGACTTCCTTGGAATGTAGTGCGTAT AAAGATTGTACAAATGTTAAGTGACACACTTAAAAATCTCTCTGACAGAGTGGTATTGT CTTATGGGCACATGGCTTTGAGTTGACATCTATGAAGTATTTTGTGAAAATAGGACCTGA GCGCACCTGTTGTCTATGTGATAGACGTGCCACATGCTTTTCCACTGCTTCAGACACTTA TGCCTGTTGGCATCATTCTATTGGATTTGATTACGTCTATAATCCGTTTATGATTGATGT TCAACAATGGGGTTTTACAGGTAACCTACAAAGCAACCATGATCTGTATTGTCAAGTCCA TGGTAATGCACATGTAGCTAGTTGTGATGCAATCATGACTAGGTGTCTAGCTGTCCACGA GTGCTTTGTAAAGCGTGTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAAGTCAA GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGA CAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGC TGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAATAGA AGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATT TTGGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAG AGTGCTATCTAACCTTAACCTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATG
SEQ ID NO:25	AAGCGTGTTGACTGGACTATTGAATATCCTATAATTGGTGATGAAGTCAA GATTAATGCGGCTTGTAGAAAGGTTCAACACATGGTTGTTAAAGCTGCATTATTAGCAGA CAAATTCCCAGTTCTTCACGACATTGGTAACCCCTAAAGCTATTAAGTGTGTACCTCAAGC TGATGTAGAATGGAAGTTCTATGATGCACAGCCTTGTAGTGACAAAGCTTATAAAATAGA AGAATTATTCTATTCTTATGCCACACATTCTGACAAATTCACAGATGGTGTATGCCTATT TTGGAATTGCAATGTCGATAGATATCCTGCTAATTCCATTGTTTGTAGATTTGACACTAG AGTGCTATCTAACCTTAACCTGCCTGGTTGTGATGGTGGCAGTTTGTATGTAATAAACA TGCAATCCACACACCAGCTTTTGATAAAAGTGCTTTTGTTAATTTAAACAATTACCATT TTTCTATTACTCTGACAGTCCATGTGAGTCTCATGGAAAACAAGTAGTGTCAGATATAGA TTATGTACCACTAAAGTCTGCTACGTGTATAACACGTTGCAATTTAGGTGGTGTCTGTG TAGACATCATGCTAATGAGTACAGATTGTATCTCGATGCTTATAACATGATGATCTCAGC TGGCTTTAGCTTGTGGGTTTACAAACAATTTGATACTTATAACCTCTGGAACACTTTTAC AAGACTTCAGAGTTTAGAAAATGTGGCTTTTAATGTTGTAATAAGGGACACTTTGATGG ACAACAGGGTGAAGTACCAGTTTCTATCATTAAATAACACTGTTTACACAAAAGTTGATGG TGTTGATGTAGAATTGTTTGAATAAAACAACATTACCTGTTAATGTAGCATTGAGCT TTGGGCTAAGCGCAACATTAAACCAGTACCAGAGGTGAAAATACTCAATAATTTGGGTGT GGACATTGCTGCTAATACTGTGATCTGGGACTACAAAAGAGATGCTCCAGCACATATATC TACTATTGGTGTTTGTCTATGACTGACATAGCCAAGAAACCAACTGAAACGATTTGTGC ACCACTCACTGTCTTTTTGATGGTAGAGTTGATGGTCAAGTAGACTTATTTAGAAATGC CCGTAATGGTGTTCTTATTACAGAAGGTAGTGTTAAAGGTTTACAACCATCTGTAGGTCC CAAACAAGCTAGTCTTAATGGAGTCACATTAATTGGAGAAGCCGTAAAAACACAGTTCAA TTATTATAAGAAAGTTGATGGTGTGTCCAACAATTACCTGAAACTTACTTTACTCAGAG TAGAAATTTACAAGAATTTAAACCCAGGAGTCAAATGGAAATTGATTTCTTAGAATTAGC TATGGATGAATTCATTGAACGGTATAAATTAGAAGGCTATGCCTTCGAACATATCGTTTA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	TGGAGATTTTAGTCATAGTCAGTTAGGTGGTTTACATCTACTGATTGGACTAGCTAAACG TTTTAAGGAATCACCTTTTGAATTAGAAGATTTTATTCTATGGACAGTACAGTTAAAAA CTATTTTCATAACAGATGCGCAAACAGGTTTCATCTAAGTGTGTGTGTTCTGTTATTGATT ATTACTTGATGATTTTGTGAAATAATAAAATCCCAAGATTTATCTGTAGTTTCTAAGGT TGTCAAAGTGACTATTGACTATACAGAAATTTCAATTTATGCTTTGGTGTAAGATGGCCA TGTAGAAACATTTTACCCAAAATTACAATCTAGTCAAGCGTGGCAACCGGGTGTTGCTAT GCCTAATCTTTACAAAATGCAAAGAATGCTATTAGAAAAGTGTGACCTTCAAAATTATGG TGATAGTGCAACATTACCTAAAGGCATAATGATGAATGTGCGAAAATATACTCAACTGTG TCAATATTTAAACACATTAACATTAGCTGTACCCTATAATATGAGAGTTATACATTTTGG TGCTGGTTCTGATAAAGGAGTTGCACCAGGTACAGCTGTTTAAAGACAGTGGTTGCCTAC GGGTACGCTGCTTGTCGATTGAGATCTTAATGACTTTGTCTCTGATGCAGATTCAACTTT GATTGGTGATTGTGCAACTGTACATACAGCTAATAAATGGGATCTCATTATTAGTGATAT GTACGACCCTAAGACTAAAAATGTTACAAAAGAAAATGACTCTAAAGAGGGTTTTTTCAC TTACATTTGTGGGTTTATACAACAAAAGCTAGCTCTTGGAGGTTCCGTGGCTATAAAGAT AACAGAACATTCTTGAATGCTGATCTTTATAAGCTCATGGGACACTTCGCATGGTGGAC AGCCTTTGTTACTAATGTGAATGCGTCATCATCTGAAGCATTTTAAATTGGATGTAATTA TCTTGGCAAACACGCGAACAAATAGATGGTTATGTCATGCATGCAAATTACATATTTTG GAGGAATACAAATCCAATTCAGTTGTCTTCCTATTCTTTATTTGACATGAGTAAATTTCC CCTTAAATTAAGGGGTAAGTGTGTTATGTCTTTAAAGAAGGTCAAATCAATGATATGAT TTTATCTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTTATAATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTTATTTCT TAGTGATGTTCTTGTTAACTAAACGAACAATGTTTGTGTTTCTTGTGTTTATTGCCAC TAGTCTCTAGTCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTA ATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTGAGATCCTCAGTTTTACATT CAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATG TCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTT TAGATTGGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAG TCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATGATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACA AAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAG
SEQ ID NO:26	TCAGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCTGCATACACTA ATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGACAAAGTTTTGAGATCCTCAGTTTTACATT CAACTCAGGACTTGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGCTATACATG TCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTG TTTATTTTGCTTCCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGGTACTACTT TAGATTGGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTTAATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAG TCTGTGAATTTCAATTTTGTAAATGATCCATTTTGGGTGTTTATTACCACAAAAACAACA AAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTATTCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAAT ATGTCTCTCAGCCTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAAAAATCTTA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	GGGAATTTGTGTTTAAAGAATATTGATGGTTATTTTAAATATATTCTAAGCACACGCCTA TTAATTTAGTGCGTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGTAGATTTCG CAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACCTTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGA CTCCTGGTGATTCTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGTGGGTTATC TTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAATATAATGAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAG ACTGTGCACTTGACCCTCTCTCAGAAACAAAGTGACGTTGAAATCCTTCACTGTAGAAA AAGGAATCTATCAAACCTTCTAACTTTAGAGTCCAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCT CTAATATTACAACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATTTGCATCTG TTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAACTGTGTTGCTGATTATTCTGTCTATATA ATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATC TCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTGTGAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAA TCGCTCCAGGCGAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGATGATTTTA CAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATA ATTACCTGTATAGATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATATTTCAA CTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGTATGCTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACT TTCCTTTACAATCATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAG TAGTAGTACTTTCTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGT CTACTAATTTGGTTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAACAGGCACAG GTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTGCCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTG CTGACACTACTGATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACATTACACCAT GTTCTTTTGGTGGTGTGAGTGTATAACACCAGGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTG TTCTTTATCAGGATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTTCATGCAGATCAACTTA CTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCTAATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTT TAATAGGGGCTGAACATGTCAACAACCTCATATGAGTGTGACATACCCATTGGTGCAGGTA TATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCTCCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTC AATCCATCATTGCCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTGAGTTGCTTACTCTAATA ACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATTAGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGT CTATGACCAAGACATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAACTGAATGCA GCAATCTTTTGTGCAATATGGCAGTTTTTGTACACAATTAAACCGTGCTTTAACTGGAA TAGCTGTTCAACAAGACAAAAACACCAAGAGTTTTTGCACAAGTCAAACAAATTTACA AAACACCACCAATTAAGATTTTGGTGGTTTTAATTTTCACAAATATTACCAGATCCAT CAAAACCAAGCAAGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGACACTTGCAG ATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGCCTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCA TTTGTGCACAAAAGTTTAACGGCCTTACTGTTTGGCACCTTTGCTCACAGATGAAATGA TTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGTACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTG CAGGTGCTGCATTACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAATGGTATTG GAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTG CTATTGGCAAAATTCAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACTTCAAG

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	ATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTAGCTCCAATT TTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTG AAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGACAGACATATGTGACTC AACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGT CAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTA TGTCCTT
SEQ ID NO:27	GAATGTTCTCTATGAGAACCAAAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTG CTATTGGCAAAATTCAGACTCACTTTCTTCACAGCAAGTGCACTTGGAAAACCTCAAG ATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAACACGCTTGTTAAACAACCTAGCTCCAATT TTGGTGCAATTTCAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGTTGAGGCTG AAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGACAGACATATGTGACTC AACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGT CAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTA TGTCCTTCCCTCAGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGATGTGACTTATGTCCCTG CACAAGAAAAGAACTTCACAACCTGCTCCTGCCATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTC CTCGTGAAGGTGCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAGGAATTTTT ATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACATTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAA TAGGAATTGTCAACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTCATTCAAGG AGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACATCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCT CTGGCATTAAATGCTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAATGAGGTTG CCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTCCAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATA TAAATGGCCATGGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCATAGTAATGG TGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGCTGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTT GTGGATCCTGCTGCAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGGAGTCAAAAT TACATTACACATAAACGAACCTTATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACGT AACTTTGAAGCAAGGTGAAATCAAGGATGCTACTCCTTCAGATTTTGTTCGCGCTACTGC AACGATACCGATACAAGCCTCACTCCCTTCGGATGGCTTATTGTTGGCGTTGCACTTCT TGCTGTTTTTCAGAGCGCTTCCAAAATCATAACCCTCAAAAAGAGATGGCAACTAGCACT CTCCAAGGGTGTCACTTTGTTTGCAACTTGCTGTTGTTGTTGTAACAGTTTACTCACA CCTTTTGCTCGTTGCTGCTGGCCTTGAAGCCCCCTTTCTCTATCTTTATGCTTTAGTCTA CTTCTTGACAGAGTATAAATTTGTAAGAATAATAATGAGGCTTTGGCTTTGCTGGAAATG CCGTTCCAAAACCCATTACTTTATGATGCCAACTATTTCTTTGCTGGCATACTAATTG TTACGACTATTGTATACCTTACAATAGTGTAACCTCTTCAATTGTCATTACTTCAGGTGA TGGCACAACAAGTCCTATTTCTGAACATGACTACCAGATTGGTGGTTATACTGAAAAATG GGAATCTGGAGTAAAAGACTGTGTTGTATTACACAGTTACTTCACTTCAGACTATTACCA GCTGTACTCAACTCAATTGAGTACAGACACTGGTGTGTAACATGTTACCTTCTTCATCTA CAATAAAATTTGTTGATGAGCCTGAAGAACATGTCCAAATTCACACAATCGACGGTTCATC CGGAGTTGTTAATCCAGTAATGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGT

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	GCCTTTGTAAGCACAAAGCTGATGAGTACGAACCTTATGTA CTCTCATTGCTTTCCGGAAGAGAC AGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTTGCTTTCTGCTGATTCCTTGCTAGT TACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGT GAGTCTTGTA AAAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCTTCTAG AGTTCCTGATCTTCTGGTCTAAACGAACTAAATATTATATTAGTTTTTCTGTTTGGAAC T TTAATTTTAGCCATGGCAGATTCCAACGGTACTATTACCGTTGAAGAGCTTAAAAAGCTC CTTGAACAATGGAACCTAGTAATAGGTTTCCTATTCTTACATGGATTGTCTTCTACAA TTTGCCTATGCCAACAGGAATAGGTTTTGTATATAATTAAGTTAATTTTCTCTGGCTG TTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCTGTTACAGAATAAATTGGATC ACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTG TAGGCTTGATGTGGCTCAGCTACTTC ATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCATGTGGTCATTCAATCCAGAAACT AACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTGACCAGACCGCTTCTAGAAAGT GAACTCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTTCGTATTGCTGGACACCATCTA GGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACTGTTGCTACATCACGAACGCTT TCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGTGACTCAGGTTTTGCTGCATAC AGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGACCATTCCAGTAGCAG
SEQ ID NO:28	TCCTCTGGCTGTTATGGCCAGTAACTTTAGCTTGTTTTGTGCTTGCTGCT GTTTACAGAATAAATTGGATCACCGGTGGAATTGCTATCGCAATGGCTTGCTTG TAGGC TTGATGTGGCTCAGCTACTTCATTGCTTCTTTCAGACTGTTTGCGCGTACGCGTTCATG TGGTCATTCAATCCAGAAACTAACATTCTTCTCAACGTGCCACTCCATGGCACTATTCTG ACCAGACCGCTTCTAGAAAGTGAAC TCGTAATCGGAGCTGTGATCCTTCGTGGACATCTT CGTATTGCTGGACACCATCTAGGACGCTGTGACATCAAGGACCTGCCTAAAGAAATCACT GTTGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTGGGAGCTTCGCAGCGTGTAGCAGGT GACTCAGGTTTTGCTGCATACAGTCGCTACAGGATTGGCAACTATAAATTAACACAGAC CATTCCAGTAGCAGTGACAATATTGCTTTGCTTGTAAGTAAGTGACAACAGATGTTTCA TCTCGTTGACTTTCAGGTTACTATAGCAGAGATATTACTAATTATTATGAGGACTTTTAA AGTTTCCATTTGGAATCTTGATTACATCATAAACCTCATAATTA AAAATTTATCTAAGTC ACTAACTGAGAATAAATATTCTCAATTAGATGAAGAGCAACCAATGGAGATTGATTA AAC GAACATGAAAATTATTCTTTCTTGGCACTGATAACACTCGCTACTTGTGAGCTTTATCA CTACCAAGAGTGTGTTAGAGGTACAACAGTACTTTTAAAAGAACCTTGCTCTTCTGGAAC ATACGAGGGCAATTCACCATTTTCATCCTCTAGCTGATAACAAATTTGCACTGACTTGCTT TAGCACTCAATTTGCTTTTGCTTGCTGCTGACGGCGTAAAACACGTCTATCAGTTACGTGC CAGATCAGTTTCACCTAAACTGTTTCATCAGACAAGAGGAAGTTCAAGAACTTACTCTCC AATTTTCTTATTGTTGCGGCAATAGTGTTTATAACACTTTGCTTCACACTCAAAAGAAA GACAGAATGATTGAACTTTCATTAATTGACTTCTATTTGTGCTTTT TAGCCTTCTGCTA TTCTTGTTTTAATTATGCTTATTATCTTTTGTTCTCACTTGAAC TGAAGATCATAAT GAACTTGTCACGCCTAAACGAACATGAAATTTCTTCTTTCTTAGGAATCATCACAAC T GTAGCTGCATTTACCAAGAATGTAGTTTACAGTCATGTA CTCAACATCAACCATATGTA

SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos
	GTTGATGACCCGTGTCCTATTCACCTTCTATTCTAAATGGTATATTAGAGTAGGAGCTAGA AAATCAGCACCTTTAATTGAATTGTGCGTGGATGAGGCTGGTTCTAAATCACCCATTTCAG TACATCGATATCGGTAATTATACAGTTTCCTGTTTACCTTTTACAATTAATTGCCAGGAA CCTAAATTGGGTAGTCTTGTAGTGGGTTGTTGTTCTATGAAGACTTTTATAGATATCAT GACGTTTCGTGTTGTTTATGATTTTCATCTAAACGAACAACTAAAATGTCTGATAATGGAC CCCCAAATCAGCGAAATGCACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCCCTCAGATTCAACTGGCA GTAACCAGAATGGAGAACGCAGTGGGGCGCGATCAAAACAACGTCGGCCCCAAGGTTTAC CCAATAATACTGCGTCTTGGTTCACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAAT TCCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTGGCT ACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTC CAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTGCTA ACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACA TTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACTTCTCAAGGAACAA CATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTCGTT CCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACCTT CTCCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGCTTGGCTGCTGCTTGACA GATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCCAAACTG TCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAAGCCTCGGCAAAACGTAAGTCCACTA AAGCATACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAAACCCAAAGGAAATT TTGGGGACCAGGAATAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACATTGGCCGCAAATTGCAC AATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACAC CTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTGGATGACAAAGATCCAAATT TCAAAGATCAAGTCATTTTGCTGAATAAGCATATTGACGCATACAAAACATTTCCACCAA CAGAGCCTAAAAGGACAAAAAGAAGAAGGCTGATGAACTCAAGCCTTACCGCAGAGAC AGAAGAAACAGCAAACTGTGACTCTTCTCTCTGCTGCAGATTTGGATGATTTCTCCAAAC AATTGCAACAATCCATGAGCAGTGCTGACTCAACTCAGGCCTAACTCATGCAGACCACA CAAGGCAGATGGGCTATATAACGTTTTTCGCTTTTCCGTTTACGATATATAGTCTACTCT TGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTACATAGCACAAGTAGATGTAGTTAACTTTAATCTCA CATAGCAATCTTTAATCAGTGTGTAACATTAGGGAGGACTTGAAAGAGCCACCAATTTT CACCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGCTGCCT ATATGGAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTGATTTA AT

EJEMPLO 4

Clonación de plásmidos lanzadera con dianas de ácido nucleico del VHC y VIH e integración en *Mycobacterium smegmatis*

Se clonaron dianas de ácido nucleico para tanto VHC como VIH y se preparó una construcción en *E. coli* como se describe en el Ejemplo 1, con las dianas de ácido nucleico para VHC y VIH sustituyendo las dianas de SARS-CoV-2.

Los fragmentos de ácido nucleico derivaron de secuencias públicamente disponibles para el VIH (número de acceso de NCBI NC_001802.1) y VHC (número de acceso de NCBI NC_004102.1).

El plásmido resultante se sometió a electroporación en mc²155 de *M. smegmatis* por métodos estándar de laboratorio, como se describe en el Ejemplo 1.

Se añadió *M. smegmatis* recombinante que contenía las dianas del VIH y VHC a los cartuchos Xpert® HIV-1 Viral Load y Xpert® HCV Viral Load. Se analizó la salida digital de las pruebas Xpert® HIV-1 Viral Load y Xpert® HCV Viral Load y se obtuvo un resultado positivo usando *M. smegmatis* recombinante que contenía los fragmentos del genoma del VIH y VHC.

ES 3 018 291 T3

LISTA DE SECUENCIAS

	<110>	University of the Witwatersrand, Johannesburg	
5	<120>	Composiciones de control de diagnóstico	
	<130>	PA174081/PCT	
	<150>	GB 2005985.3	
10	<151>	2020-04-23	
	<160>	28	
	<170>	PatentIn versión 3.5	
15	<210>	1	
	<211>	474	
	<212>	ADN	
	<213>	Mycobacterium bovis	
20	<400>	1	
		gttaacacta gttgattagc taagcagaag gccatcctga cggatggcct ttttgcgttt	60
		aatactgttt aaacctctag aggtgtggta gccgatgccg gtgttggcgc cggtgaccac	120
25		aacgacgcgc ccgctttgat cggggacgtc tgcggccgac catttacggg tcttgttgtc	180
		gttggcggtc atgggccgaa catactcacc cggatcggag ggccgaggac aaggtcgaac	240
30		gaggggcatg acccgggtgcg gggcttcttg cactcggcat aggcgagtgc taagaataac	300
		gttggcactc gcgaccgggtg agtgctaggt cgggacgggtg aggccaggcc cgtcgtcgca	360
		gcgagtggca gcgaggacaa cttgagccgt ccgtcgcggg cactgcgccc ggccagcgta	420
35		agtagcgggg ttgccgtcac ccggtgaccc ccgtttcatc cccgatccgc atgc	474
	<210>	2	
40	<211>	209	
	<212>	ADN	
	<213>	SARS-CoV-2	
	<400>	2	
45		ctcttattgt aacagcttta agggccaatt ctgctgtcaa attacagaat aatgagctta	60
		gtcctgttgc actacgacag atgtcttgtg ctgccggtac tacacaaact gcttgactg	120
		atgacaatgc gttagcttac tacaacacaa caaaggagg taggtttgta cttgcactgt	180
50		tatccgattt acaggatttg aaatgggct	209
	<210>	3	
55	<211>	207	
	<212>	ADN	
	<213>	SARS-CoV-2	

ES 3 018 291 T3

	<400> 3		
	gaaatgctgg tattgttgggt gtactgacat tagataatca agatctcaat ggtaactggt	60	
5	atgatttcgg tgatttcata caaaccacgc caggtagtgg agttcctgtt gtagattcctt	120	
	attattcatt gttaatgcct atattaacct tgaccagggc tttaactgca gagtcacatg	180	
10	ttgacactga ctttaacaaag ctttaca	207	
	<210> 4		
	<211> 1100		
	<212> ADN		
15	<213> SARS-CoV-2		
	<400> 4		
	tttagatttc atctaaacga acaaactaaa atgtctgata atggacccca aaatcagcga	60	
20	aatgcacccc gcattacgtt tgggtggacc tcagattcaa ctggcagtaa ccagaatgga	120	
	gaacgcagtg gggcgcgatc aaaacaacgt cggccccaag gtttaccxaa taatactgcg	180	
25	tcttggttca cgcctctcac tcaacatggc aaggaagacc tttaaattccc tcgaggacaa	240	
	ggcgttccaa ttaacaccaa tagcagtcca gatgaccaa ttggctacta ccgaagagct	300	
	accagacgaa ttcgtgggtg tgacggtaaa atgaaagatc tcagtccaag atggtatttc	360	
30	tactacctag gaactgggcc agaagctgga cttccctatg gtgctaacia agacggcatc	420	
	atatgggttg caactgaggg agccttgaat acacaaaaag atcacattgg caccgcgaat	480	
35	cctgctaaca atgctgcaat cgtgctacia cttcctcaag gaacaacatt gccaaaaggc	540	
	ttctacgcag aaggagagc aggcggcagt caagcctctt ctcgttcctc atcacgtagt	600	
	cgcaacagtt caagaaattc aactccaggc agcagtaggg gaacttctcc tgctagaatg	660	
40	gctggcaatg gcggtgatgc tgctcttgct ttgctgctgc ttgacagatt gaaccagctt	720	
	gagagcaaaa tgtctggtaa aggccaacia caacaaggcc aaactgtcac taagaaatct	780	
45	gctgctgagg cttctaagaa gcctcggcaa aaacgtactg ccactaaagc atacaatgta	840	
	acacaagctt tcggcagacg tgggtccagaa caaacccaag gaaattttgg ggaccaggaa	900	
	ctaatcagac aaggaactga ttacaaacat tggccgcaaa ttgcacaatt tgcccccagc	960	
50	gcttcagcgt tcttcggaat gtcgcgcatt ggcatggaag tcacaccttc gggaacgtgg	1020	
	ttgacctaca caggtgccat caaattggat gacaaagatc caaatttcaa agatcaagtc	1080	
55	atthtgcctga ataagcatat	1100	
	<210> 5		
	<211> 222		

ES 3 018 291 T3

<212> ADN

<213> SARS-CoV-2

<400> 5

5	tcattcgttt cggaagagac aggtacgtta atagttaata gcgtacttct ttttcttgct	60
	ttcgtgggtat tcttgctagt tacactagcc atccttactg cgcttcgatt gtgtgcgtac	120
	tgctgcaata ttgttaacgt gagtcttgta aaaccttctt tttagcttta ctctcgtgtt	180
10	aaaaatctga attcttctag agttcctgat cttctgggtct aa	222

<210> 6

15 <211> 328

<212> ADN

<213> SARS-CoV-2

<400> 6

20	aaattgattg ccaaccaatt taatagtgct attggcaaaa ttcaagactc actttcttcc	60
	acagcaagtg cacttggaac acttcaagat gtggtcaacc aaaatgcaca agctttaaac	120
	acgcttggtta aacaacttag ctccaatttt ggtgcaattt caagtgtttt aaatgatatc	180
25	ctttcacgtc ttgacaaagt tgaggctgaa gtgcaaattg ataggttgat cacaggcaga	240
	cttcaaagtt tgcagacata tgtgactcaa caattaatta gagctgcaga aatcagagct	300
30	tctgctaatac ttgctgctac taaaatgt	328

<210> 7

35 <211> 400

<212> ADN

<213> SARS-CoV-2

<400> 7

40	acttgaacag ccctatgtgt tcatcaaacg ttcggatgct cgaactgcac ctcatgggtca	60
	tggttatgggt gagctggtag cagaactcga aggcattcag tacgggtcgta gtggtgagac	120
	acttgggtgtc cttgtccctc atgtgggcca aataaccagt gcttaccgca aggttcttct	180
45	tcgtaagaac ggtaataaag gagctgggtgg ccatagttac ggccgcatc taaagtcatt	240
	tgacttaggc gacgagcttg gcactgatcc ttatgaagat tttcaagaaa actggaacac	300
	taaacatagc agtgggtgta cccgtgaact catgcgtgag cttaacggag gggcatacac	360
50	tcgctatgtc gataacaact tctgtggccc tgatgggtac	400

<210> 8

55 <211> 775

<212> ADN

<213> Artemia salina

ES 3 018 291 T3

	<400> 8	
	aggaaggaat gtacatatgg cgaccgaggg cgcgcgcaac atcggccagt cggccccgga	60
5	gggcaagggtg cagatggact gcccgtcgcg ccacaacttc gaccgggagt gcgagaaggc	120
	gtttgtggag cacatccacc ttgagctggc ctcgtcgta cacgcatggt cgatgtgggc	180
	cttctacgcc cgcgactgca aggccgccgt ggccatgacc cgctgtgctg agtgggcctc	240
10	gcacgtctcg gccagcgcg cccgccgcat ggccgcctac gtgtgaccc gcggcggcca	300
	cgtggactac aaggagatcc cggccccgaa gaagcagggc tgggacaact tcgaggacgc	360
15	cttctcgac tgctggcg acaagaagcg catcctgacc tcgctccagt cgctgtacca	420
	gtgtgccag tcgaaggacg cccactgctc gaacttcac cagaccgaca tgatggacga	480
	ggtgatcgcg tggaacaagt ttctgtcgga ctgcctgtcg aacctgcact gcatcggctc	540
20	gcagggcattg ggaccgtggg tgttcgaccg ctggctggcc cgcatcgtga tgtcgaagtt	600
	caagcaccgc aagatcccgt cgctctcgac ctcggacct gagtcgaaca tcccgaacga	660
25	gctgttcgac gccgaggcg acatggtgct cgccatcaag aagctggact acaaggacca	720
	tgacggtgac tataaagatc acgatataga ttacaaggat gacgatgaca agtga	775
30	<210> 9	
	<211> 888	
	<212> ADN	
	<213> Bacteriófago GBSV1	
35	<400> 9	
	atgcatacca tctaccgcat cgagaagaag gagaactacg tgggtgctgga caaggccttc	60
	ctgcacgacc gcgagctgtc gtggcaggct aagggcctgc tggccttcac gctgtcgatg	120
40	ccgaacgact ggggtgtcaa catgaaggac ctccagaacc gctcgaagaa cggtcgcgac	180
	gccacctacc gcattatgaa ggagctgatc gaggccggct acgtgacccg cgtggagaac	240
	cgcgacggcg gcaagttcgg caaggtggag tacgtggtcc acgaggtgaa gcagtcgccg	300
45	cacaccgagt cgccggacac cgtgccgccc tgcaccgaga acccgtaacc cggcaaccgc	360
	taccccgga acccgtaacc ggagaacccg ccgctgctga acaacaaca caccaactac	420
50	aagaacacca acaacgacga cgacaacaag gaccgcccga agaccaactc gctgaacgcc	480
	tttcgcttct acgaggagaa cttccagccg accctgtcgt cgggtggacat cgagatcctg	540
	aactactggc tggaccgctt cccggaggag atcgtgctgt gcgccatgct gaaggcccta	600
55	gagcagaacg tgcgctcgat caagtacatc gaccgcatcc ttgccaactg ggagatgcag	660
	aaggtgcaga cccttgagga cgtggcccg ctcgaccgcc agtacgagct ggagaagcag	720

ES 3 018 291 T3

	gccccccaga agcgcggcgg cgtggtgaac ggctcgggtcc accagcaccg cggctcggac	780
	ggctcgtcga cgaaggagga cgagcgcac tcgcactacg agccgggcaa gtgggacgac	840
5	gtggacatct cgctggacgg cctgctgcac catcaccacc atcactga	888
	<210> 10	
	<211> 1005	
10	<212> ADN	
	<213> Escherichia coli	
	<400> 10	
15	gatctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgctct	60
	tccgcttcct cgctcactga ctgctgcgc tcggtcgttc ggctcggcg agcggatatca	120
	gctcactcaa aggcggtaac acggttatcc acagaatcag gggataacgc aggaaagaac	180
20	atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt	240
	ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagagggtg	300
	cgaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc	360
25	tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cttttctccc ttcgggaagc	420
	gtggcgcttt ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cgggtgtaggt cgctcgtcc	480
30	aagctgggct gtgtgcacga accccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac	540
	tatcgtcttg agtccaacc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt	600
	aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct	660
35	aactacggct acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc	720
	ttcggaaaaa gagttgtag ctcttgatcc ggcaaaaaa ccaccgctgg tagcggtggt	780
40	ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaag gatctcaaga agatcctttg	840
	atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc	900
	atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa	960
45	tcaagcccaa tctgaataat gttacaacca attaaccaat tctga	1005
	<210> 11	
50	<211> 810	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Casete de resistencia a kanamicina	
	<400> 11	
	atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat	60

ES 3 018 291 T3

	ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc	120
5	ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc	180
	aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg	240
	accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggg tactcaccac tgcgatcccc	300
10	ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa taccctgatt caggtgaaaa tattgttgat	360
	gcgctggcag tgctcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac	420
15	agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat	480
	gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg	540
	cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctactttgat	600
20	aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgatttg atgttgagc agtcggaatc	660
	gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca	720
25	ttacagaaac ggctttttca aaaatatggg attgataatc ctgatatgaa taaattgcag	780
	tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa	810
30	<210> 12 <211> 2369 <212> ADN <213> pYUB12	
35	<400> 12 ggggcctgta acggcacaac gaaccgtgca acgagagtgg ccacggatgc caccacaagc	60
	actacaacgg agttcgccac gtacatcacc acaaccaccg attctggcgg tgagctccac	120
40	gatattcagc ggaaatggct tggatcgcac caagattcgt agaaccctgt ctgctctggc	180
	tggatttcaa aacggacgca acgaaacacg caacgagaca ggcatggccc aaaccagaaa	240
	actagcgtct accaggactt ttacctgtcc gaccctgtgc aacggaaccc cccacggaac	300
45	ccccgcgaca cccgctcccc aattgcgtta gaacagcggg ggattgtcgg cttcgtttgtg	360
	ggccttttga gccgcttcct gttctgccgc acgctctttc ctgcccgat agccgagtcg	420
50	cttaacgggtg tccagatgca gcccgaatg tttggccgtt tgcggccaag agtggccctc	480
	gtcgtcgtga taggcgcgga tgcgttcgcg gcgtgcagcc tgctcggcga gccactcgtc	540
	gcgttcctgc gccacgagcc ggacgacgtg gcgttcggat agtccggtga ttcgagcgcc	600
55	ttcggcggcg gtcacgcgcc gctttttgcg gacagtcggc tgccggttgt agccgtcgtc	660
	gtagccgtcg ctgtagccgt cgctcatagc aatgcctcca tggctgacgc ggactttgcg	720

ES 3 018 291 T3

	cgccgcgcaa ctgtgctcgc cgccgtgcgc gctgctgcgc ccttccgcga gatggccgac	780
	tggcgcgcac tgagtgtggc ctctagacc acgatcccgt ccgccc aaat gcgcgacttg	840
5	gttgtgatcc aacgccc aaat gctgttggcg atggcgcgga cctcgctgtc cggtagcgg	900
	ccgggacaca cgtcgttgca cgggaattcg gcgtttcgcg cgtggcactc ggcatagatc	960
10	gcgcggccga gtccgtccac gttccgggtc ggaggtaga tcccatgag ggccggacga	1020
	taggcccaca acctgacgga atcgaacagt gcgcaattcc gccctagcgg cgtcggagcc	1080
	gctttgtacg tggctctgtg acgccagcgc ggccggtggca tgttcgcgcc gagctcggcc	1140
15	tcgatgtggc tgagtgtgta gagatctgag tggagccatt ccgtttcca ggcatgttg	1200
	ccggggtttt tggctatgag gcctgagtaa ctgcggtcgc cgtcgacggc gcgccgaagg	1260
20	ccttcggcgc acgccgccat gtatgcgagc ggcttacgcc gcgcgtattc ggtgcgtgga	1320
	acagggcggt tgagtgtcca cactgcgtgt gcgtggccgt tggcgcgatt gccacgatc	1380
	gcgttgggca gcggatggga ccccgggcg ctgagcgtc ggagcgtgc gtctggatgg	1440
25	tctacgtcca cgaccagcag gtttgccagc gctgttgggt tcgcctcgat gtaccggcgg	1500
	cctagggccg acgcgcggct ttggcggtag atcccctcga gcagatcgtc gcttgccagc	1560
30	ggccagtacg gcagccagag ctgctcaa at tcgtcggcga cgtggctcac gcttggtagt	1620
	agaccacgat taatcaccgg tgtatggtcc gacacgagct ccaagtcaga tatttcgtg	1680
	aggggccacc ccacaactgc aactcccc gctctcccgt cgagccctga tgatgaaaca	1740
35	ccagcgacag ccgagcacc ccaaccacct gtaccaacca ggaggaacac atgcgtcgtt	1800
	tcgaggacgt ttccgggccg ctaagagccg ctgtggcggc cgtacacgcc gccttagacc	1860
40	cgtagaccc cctgccgcct gaatgcgcgg gtacgagcca cacagcacc gaacttacgg	1920
	agctggtggg ctacactggc tttatggcgt acgaatcggc tgtgtgcgac ctgttggcg	1980
	aggtgagata cgcgctactc acgctggcaa gggcgacaca gccgccccac cgagcccgca	2040
45	cggccgcgcg cgggtgtcaac aaccgggtga gtcgtgcaca ccagcaggtg ttcgaggctt	2100
	ggctcgaagt gcaggacatc gtggcgaacg ccgccgatg agccgcgcct tacgctggct	2160
50	gccagccgtt cgcgggctgg ttggtgcagc gcgtcgagcg gtagaggcc ctgcggtgtt	2220
	ccaccaccgc aggcctcgcc ctttttaagg ctgaatttgc ttgtctcga atccaactgg	2280
	cttgtccaag ggtgtatcta cgcttagtcc aaagttcaaa cgaggggatt acacatgacc	2340
55	aacttcgata acgttctcgg ctcatctg	2369

<210> 13

ES 3 018 291 T3

<211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Ribointerruptor de teofilina

<400> 13
 ggtgatacca gcatcgtctt gatgccctgg cagcaccctg ctaaggaggc aacaag 56

10

<210> 14
 <211> 4022
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Casete de ADN para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

20 <400> 14
 gttaacacta gttgattagc taagcagaag gccatcctga cggatggcct ttttgcgttt 60
 aatactgttt aaacctctag aggtgtggta gccgatgccg gtgttggcgc cggtgaccac 120
 25 aacgacgcgc ccgctttgat cggggacgtc tgcggccgac catttacggg tcttgttgtc 180
 gttggcggtc atgggccgaa catactcacc cggatcggag ggccgaggac aaggtcgaac 240
 gaggggcatg acccgggtgcg gggcttcttg cactcggcat aggcgagtgc taagaataac 300
 30 gttggcactc gcgaccgggtg agtgctaggt cgggacgggtg aggccaggcc cgtcgtcgca 360
 gcgagtggca gcgaggacaa cttgagccgt ccgtcgcggg cactgcgccc ggccagcgta 420
 35 agtagcgggg ttgccgtcac ccggtgaccc ccgtttcatc cccgatccgc atgcggatcc 480
 ctgcagagta ctctcttatt gtaacagctt taagggccaa ttctgctgtc aaattacaga 540
 ataatgagct tagtcctgtt gcactacgac agatgtcttg tgctgccggt actacacaaa 600
 40 ctgcttgcac tgatgacaat gcgttagctt actacaacac aacaaaggga ggtaggtttg 660
 tacttgact gttatccgat ttacaggatt tgaaatgggc tagtactcag ctggaaatgc 720
 45 tgggtattgtt ggtgtactga cattagataa tcaagatctc aatggtaact ggtatgattt 780
 cggtgatattc atacaaacca cgccaggtag tggagttcct gttgtagatt cttattattc 840
 attgttaatg cctatattaa cttgaccag ggctttaact gcagagtcac atgttgacac 900
 50 tgacttaaca aagccttaca cagctggata tctttagatt tcatctaaac gaacaaacta 960
 aaatgtctga taatggaccc caaatcagc gaaatgcacc ccgcattacg tttggtggac 1020
 55 cctcagattc aactggcagt aaccagaatg gagaacgcag tggggcgcca tcaaaacaac 1080
 gtcggcccca aggtttaccc aataatactg cgtcttggtt caccgctctc actcaacatg 1140

ES 3 018 291 T3

	gcaaggaaga ccttaaattc cctcaggac aaggcgttcc aattaacacc aatagcagtc	1200
	cagatgacca aattggctac taccgaagag ctaccagacg aattcgtggt ggtgacggta	1260
5	aaatgaaaga tctcagtcca agatggtatt tctactacct aggaactggg ccagaagctg	1320
	gacttcccta tgggtgctaac aaagacggca tcatatgggt tgcaactgag ggagccttga	1380
	atacaccaaa agatcacatt ggcacccgca atcctgctaa caatgctgca atcgtgctac	1440
10	aacttcctca aggaacaaca ttgccaaaag gcttctacgc agaaggaggc agaggcggca	1500
	gtcaagcctc ttctcgttcc tcatcacgta gtcgcaacag ttcaagaaat tcaactccag	1560
15	gcagcagtag gggaacttct cctgctagaa tggctggcaa tggcggatgat gctgctcttg	1620
	ctttgctgct gcttgacaga ttgaaccagc ttgagagcaa aatgtctggt aaaggccaac	1680
	aacaacaagg ccaaactgtc actaagaaat ctgctgctga ggcttctaag aagcctcggc	1740
20	aaaaacgtac tgccactaaa gcatacaatg taacacaagc tttcggcaga cgtggtccag	1800
	aacaaaccca aggaaatttt ggggaccagg aactaatcag acaaggaact gattacaaac	1860
25	attggccgca aattgcacaa tttgccccca gcgcttcagc gttcttcgga atgtcgcgca	1920
	ttggcatgga agtcacacct tcgggaacgt ggttgacctt cacagggtgcc atcaaattgg	1980
	atgacaaaga tccaaatttc aaagatcaag tcatttttgct gaataagcat atgatattcta	2040
30	cgtactcatt cgtttcggaa gagacaggta cgtaaatagt taatagcgta cttctttttc	2100
	ttgctttcgt ggtattcttg ctagttacac tagccatcct tactgcgctt cgattgtgtg	2160
35	cgtactgctg caatattgtt aacgtgagtc ttgtaaaacc ttcttttttac gtttactctc	2220
	gtgttaaaaa tctgaattct tctagagttc ctgatcttct ggtctaatac gtaaagctta	2280
	ggaaggaatg tacatatggc gaccgagggc gcgcgcaaca tcggccagtc ggccccggag	2340
40	ggcaaggtgc agatggactg cccgtcgcgc cacaacttcg acccgagtg cgagaaggcg	2400
	tttgtggagc acatccacct tgagctggcc tcgtcgtacc acgcatggtc gatgtgggcc	2460
45	ttctacgccc gcgactgcaa ggccgccgtg ggcatgacct gcctgtgcga gtgggcctcg	2520
	cacgtctcgg ccagcgcgc ccgccgatg gccgcctacg tgctgacctg cggcggccac	2580
	gtggactaca aggagatccc ggccccgaag aagcagggtt gggacaactt cgaggacgcc	2640
50	ttctcgcact gcgtggcgaa caagaagcgc atcctgacct cgctccagtc gctgtaccag	2700
	tgctgccagt cgaaggacgc ccactgctcg aacttcatcc agaccgacat gatggacgag	2760
55	gtgatcgcgt ggaacaagtt tctgtcggac tgcctgtcga acctgcactg catcggctcg	2820
	cagggcattg gaccgtgggt gttcgaccgc tggctggccc gcatcgtgat gtcgaagttc	2880

ES 3 018 291 T3

	aagcaccgga agatcccgctc gctctcgacc tcggacctag agtcgaacat cccgaacgag	2940
	ctgttcgacg ccgagggcgga catggtgctg gccatcaaga agctggacta caaggaccat	3000
5	gacggtgact ataaagatca cgatatagat tacaaggatg acgatgacaa gtgacttaag	3060
	ggtaccggtg ataccagcat cgtcttgatg ccctggcagc accctgctaa ggaggcaaca	3120
	agatgcatac catctaccgc atcgagaaga aggagaacta cgtgggtgctg gacaagggct	3180
10	tcctgcacga ccgcgagctg tcgtggcagg ctaagggcct gctggccttc atgctgtcga	3240
	tgccgaacga ctgggtgttc aacatgaagg acctccagaa ccgctcgaag aacggctcgcg	3300
15	acgccaccta ccgcattatg aaggagctga tcgaggccgg ctacgtgacc cgcgtggaga	3360
	accgcgacgg cggcaagttc ggcaagggtg agtacgtggt ccacgaggtg aagcagtcgc	3420
	cgcacaccga gtcgccggac accgtgccgc cctgcaccga gaacccgtac cccggcaacc	3480
20	cgtaccccgga caacccgtac ccggagaacc cgccgtgct gaacaacaac aacaccaact	3540
	acaagaacac caacaacgac gacgacaaca aggaccgccc gaagaccaac tcgctgaacg	3600
25	cctttcgctt ctacgaggag aacttccagc cgaccctgtc gtcggtggac atcgagatcc	3660
	tgaactactg gctggaccgc ttcccgagg agatcgtgct gtgcgcatg cggaaggccc	3720
	tagagcagaa cgtgcgctcg atcaagtaca tcgaccgcat ccttgccaac tgggagatgc	3780
30	agaagggtgca gacccttgag gacgtggccc gcctcgaccg ccagtacgag ctggagaagc	3840
	aggcccgcca gaagcgggc ggctgtgtga acggctcggg ccaccagcac cgcggctcgg	3900
35	acggtcgctc gacgaaggag gacgagcgca tctcgacta cgagccgggc aagtgggacg	3960
	acgtggacat ctgctggac ggcctgctgc accatcacca ccatcactga acgcgtatcg	4020
40	at	4022
	<210> 15	
	<211> 4770	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Casete de ADN para las dianas proteína de la espícula, región 5' de ORF1ab, RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E	
50	<400> 15	
	gttaacacta gttgattagc taagcagaag gccatcctga cggatggcct ttttgcgttt	60
	aatactgttt aaacctctag aggtgtggta gccgatgccg gtgttggcgc cggtgaccac	120
55	aacgacgcgc ccgctttgat cggggacgtc tgcggccgac catttacggg tcttgttgtc	180
	gttggcggtc atgggccgaa catactcacc cggatcggag ggccgaggac aaggtcgaac	240

ES 3 018 291 T3

gaggggcatg acccggtgctg gggcttcttg cactcggcat aggcgagtgc taagaataac 300

5 gttggcactc gcgaccggtg agtgctaggt cgggacggtg aggccaggcc cgtcgtcgca 360

gcgagtggca gcgaggacaa cttgagccgt ccgtcgcggg cactgcgccc ggccagcgta 420

agtagcgggg ttgccgtcac ccggtgaccc ccgtttcatc cccgatccgc atgcggatct 480

10 cgacacttga acagccctat gtgttcatca aacgttcgga tgctcgaact gcacctcatg 540

gtcatgttat gggttgagctg gtagcagaac tcgaaggcat tcagtacggt cgtagtgggtg 600

agacacttgg tgtccttgtc cctcatgtgg gcgaaatacc agtggcttac cgcaaggttc 660

15 ttcttcgtaa gaacggtaat aaaggagctg gtggccatag ttacggcgcc gatctaaagt 720

catttgactt aggcgacgag cttggcactg atccttatga agattttcaa gaaaactgga 780

20 aactaaaca tagcagtggg gttacccgtg aactcatgct tgagcttaac ggaggggcat 840

acactcgcta tgtcgataac aacttctgtg gccctgatgg ctacaagctt aaattgattg 900

ccaaccaatt taatagtgtt atttgcaaaa ttcaagactc actttcttcc acagcaagtg 960

25 cacttggaaa acttcaagat gtggtcaacc aaaatgcaca agctttaaac acgcttgcta 1020

aacaacttag ctccaatttt ggtgcaattt caagtgtttt aaatgatata ctttcacgtc 1080

30 ttgacaaagt tgaggctgaa gtgcaaattg ataggttgat cacaggcaga cttcaaagtt 1140

tgcagacata tgtgactcaa caattaatta gagctgcaga aatcagagct tctgctaata 1200

ttgctgctac taaaatgtag atcgatccct gcagagtact ctcttattgt aacagcttta 1260

35 agggccaatt ctgctgtcaa attacagaat aatgagctta gtcctgttgc actacgacag 1320

atgtcttgtg ctgccggtac tacacaaact gcttgactg atgacaatgc gttagcttac 1380

40 tacaacacaa caaaggagg taggtttgta cttgcactgt tatccgattt acaggatttg 1440

aaatgggcta gtactcagct ggaaatgctg gtattgttgg tgtactgaca ttagataatc 1500

aagatctcaa tggtaactgg tatgatttcg gtgatttcat acaaaccacg ccaggtagtg 1560

45 gagttcctgt ttagatttct tattattcat gttaatgcc tatattaacc ttgaccaggg 1620

ctttaactgc agagtcacat gttgacactg acttaacaaa gccttacaca gctggatatc 1680

50 tttagatttc atctaaacga acaaaactaaa atgtctgata atggaccca aaatcagcga 1740

aatgcacccc gcattacgtt tgggtggacc tcagattcaa ctggcagtaa ccagaatgga 1800

gaacgcagtg gggcgcgatc aaaacaacgt cggccccaag gtttaccbaa taatactgcg 1860

55 tcttggttca ccgctctcac tcaacatggc aaggaagacc ttaaattccc tcgaggacaa 1920

ggcgttccaa ttaacaccaa tagcagtcca gatgacaaa ttggctacta ccgaagagct 1980

ES 3 018 291 T3

	accagacgaa ttcgtggtgg tgacggtaaa atgaaagatc tcagtccaag atggtatttc	2040
	tactacctag gaactgggcc agaagctgga cttccctatg gtgctaacaa agacggcatc	2100
5	atatgggttg caactgaggg agccttgaat acacaaaaag atcacattgg caccgcgaat	2160
	cctgctaaca atgctgcaat cgtgctacaa cttcctcaag gaacaacatt gccaaaaggc	2220
10	ttctacgcag aaggagcag aggcggcagt caagcctctt ctcgttcctc atcacgtagt	2280
	cgcaacagtt caagaaattc aactccaggc agcagtaggg gaacttctcc tgctagaatg	2340
	gctggcaatg gcggtgatgc tgctcttgct ttgctgctgc ttgacagatt gaaccagctt	2400
15	gagagcaaaa tgtctggtaa aggccaacaa caacaaggcc aaactgtcac taagaaatct	2460
	gctgctgagg cttctaagaa gcctcgga aaacgtactg ccactaaagc atacaatgta	2520
20	acacaagctt tcggcagacg tgggtccagaa caaacccaag gaaattttgg ggaccaggaa	2580
	ctaatacagac aaggaaactga ttacaaacat tggccgcaaa ttgcacaatt tgcccccagc	2640
	gcttcagcgt tcttcggaat gtcgcgcat ggcatggaag tcacaccttc gggaaactgg	2700
25	ttgacctaca caggtgccat caaattggat gacaaagatc caaatttcaa agatcaagtc	2760
	atthtctga ataagcatat gatattctacg tactcattcg tttcggaaga gacaggtacg	2820
30	ttaatagtta atagcgtact tctttttctt gctttcgtgg tattcttgct agttacacta	2880
	gccatcctta ctgcgcttcg attgtgtgcg tactgctgca atattgttaa cgtgagtcct	2940
	gtaaaacctt ctttttacgt ttactctcgt gttaaaaatc tgaattcttc tagagttcct	3000
35	gatcttctgg tctaatacgt aaagcttagg aaggaaatgta catatggcga ccgagggcgc	3060
	gcgcaacatc ggccagtcgg ccccgagggg caaggtgcag atggactgcc cgtcgcgcca	3120
40	caacttcgac ccggagtgcg agaaggcgtt tgtggagcac atccaccttg agctggcctc	3180
	gtcgtaccac gcatggctga tgtgggcctt ctacgccgc gactgcaagg ccgccgtggg	3240
	catgacccgc ctgtgcgagt gggcctcgca cgtctcggcc cagcgcgccc gccgcatggc	3300
45	cgcctacgtg ctgacccgcg gcggccacgt ggactacaag gagatcccgg cccgaagaa	3360
	gcagggctgg gacaacttcg aggacgcctt ctcgactgc gtggcgaaca agaagcgc	3420
50	cctgacctcg ctccagtcgc tgtaccagtg ctgccagtcg aaggacgcc actgctcgaa	3480
	cttcatccag accgacatga tggacgaggt gatcgcgtgg aacaagtttc tgtcggactg	3540
	cctgtcgaac ctgcactgca tcggctcgca gggcatggga ccgtgggtgt tcgaccgtg	3600
55	gctggccgc atcgtgatgt cgaagttcaa gcacccgaag atcccgctgc tctcgacctc	3660
	ggacctagag tcgaacatcc cgaacgagct gttcgacgcc gagggcgaca tggcgcgcgc	3720

ES 3 018 291 T3

	catcaagaag ctggactaca aggacatga cgggtgactat aaagatcacg atatagatta	3780
5	caaggatgac gatgacaagt gacttaaggg taccggtgat accagcatcg tcttgatgcc	3840
	ctggcagcac cctgctaagg aggcaacaag atgcatacca tctaccgcat cgagaagaag	3900
	gagaactacg tgggtgctgga caagggcttc ctgcacgacc gcgagctgtc gtggcaggct	3960
10	aagggcctgc tggccttcat gctgtcgatg ccgaacgact gggtgttcaa catgaaggac	4020
	ctccagaacc gctcgaagaa cggctcgcgac gccacctacc gcattatgaa ggagctgac	4080
15	gaggccggct acgtgacccg cgtggagaac cgcgacggcg gcaagttcgg caaggtggag	4140
	tacgtggtcc acgaggtgaa gcagtcgccg cacaccgagt cgccggacac cgtgccgccc	4200
	tgcaccgaga acccgtaccc cggcaacccg taccgccgca acccgtaccc ggagaacccg	4260
20	ccgctgctga acaacaacaa caccaactac aagaacacca acaacgacga cgacaacaag	4320
	gaccgcccga agaccaactc gctgaacgcc tttcgcttct acgaggagaa cttccagccg	4380
25	accctgtcgt cgggtggacat cgagatcctg aactactggc tggaccgctt cccggaggag	4440
	atcgtgctgt gcgccatgcg gaaggcccta gagcagaacg tgcgctcgat caagtacatc	4500
	gaccgcatcc ttgccaaactg ggagatgcag aaggtgcaga cccttgagga cgtggccccg	4560
30	ctcgaccgcc agtacgagct ggagaagcag gcccgccaga agcgcggcgg cgtggtgaac	4620
	ggctcgggtcc accagcaccg cggctcggac ggtcgtcga cgaaggagga cgagcgcac	4680
35	tcgcactacg agccgggcaa gtgggacgac gtggacatct cgctggacgg cctgctgcac	4740
	catcaccacc atcactgaac gcgtatcgat	4770
40	<210> 16 <211> 3554 <212> ARN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Casete de expresión de ARN para las dianas RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E	
50	<400> 16 gcaugcggau ccugcagag uacucucuua uuguaacagc uuuuagggcc aaucugcug	60
	ucaaaauaca gaauaauagag cuuaguccug uugcacuacg acagaugucu ugugcugccg	120
	guacuacaca aacugcuugc acugaugaca augcguuagc uuacuacaac acaacaagg	180
55	gagguagguu uguacuugca cuguuauccg auuuacagga uuugaaaugg gcuaguacuc	240
	agcuggaaaau gcugguauug uugguguacu gacauuagau aaucagauc ucaaugguua	300

ES 3 018 291 T3

	cugguau gau uucggugauu ucauacaaac cacgccaggu aguggaguuc cuguuguaga	360
	uucuuauuuau ucauuguuaa ugccuauuu aaccuugacc agggcuuuuaa cugcagaguc	420
5	acauguugac acugacuuaa caaagccuua cacagcugga uaucuuuaga uuucaucuaa	480
	acgaacaaac uaaaaugucu gauaauggac cccaaaauca gcgaaaugca ccccgcuuua	540
10	cguuuggugg acccucagau ucaacuggca guaacagaa uggagaacgc aguggggcgc	600
	gaucaaaaca acgucggccc caagguuuac ccaauaauac ugcgucugg uucaccgcuc	660
	ucacucaaca uggcaaggaa gaccuuuuuu ucccucgagg acaaggcguu ccauuuaca	720
15	ccaauagcag uccagauagac caaauggcu acuaccgaag agcuaccaga cgaauucgug	780
	guggugacgg uaaaaugaaa gaucucaguc caagauggua uuucuacuac cuaggaacug	840
20	ggccagaagc uggacuuccc uauggugcua acaaagacgg caucuaugg guugcaacug	900
	agggagccuu gaauacacca aaagaucaca uuggcacccg caauccugcu aacaugcug	960
	caaucgugcu acaacuuccu caaggaacaa cauugccaaa aggcuuucac gcagaaggga	1020
25	gcagaggcgg cagucaagcc ucuucucguu ccuauacacg uagucgcaac aguucaagaa	1080
	auucaacucc aggcagcagu aggggaacuu cuccugcuag aauggcuggc aauggcggug	1140
30	augcugcucu ugcuuugcug cugcuugaca gauugaacca gcuugagagc aaaaugucug	1200
	guaaaaggcca acaacaacaa ggccaaacug ucacuaagaa aucugcugcu gaggcuuua	1260
	agaagccucg gcaaaaacgu acugccacua aagcauacaa uguaacacaa gcuuucggca	1320
35	gacguggucc agaacaaacc caaggaaauu uuggggacca ggaacuauc agacaaggaa	1380
	cugauuacaa acauuggccg caaaugcac aauuugcccc cagcgcuuca gcguucucg	1440
40	gaugucgcg cauuggcaug gaagucacac cuucgggaac gugguugacc uacacaggug	1500
	ccaucauuu ggauagacaaa gauccaaauu ucaaagauca agucauuuug cugaauaagc	1560
	auaugauauc uacguacuca uucguuucgg aagagacagg uacguuaaua guuaauagcg	1620
45	uacuucuuuu ucuugcuuuc gugguauucu ugcuaguua acuaagccauc cuuacugcgc	1680
	uucgauugug ugcguacugc ugcaauauug uuaacgugag ucuuguuaaa ccuucuuuuu	1740
50	acguuuacuc ucguuuuaaa aaucugaauu cuucuaagau uccugaucuu cuggucuaau	1800
	acguaaagcu uaggaaggaa uguacauaug gcgaccgagg gcgcgcgcaa caucggccag	1860
	ucggccccgg agggcaaggu gcagauggac ugcccugcgc gccacaacuu cgacccggag	1920
55	ugcgagaagg cguuugugga gcacauccac cuugagcugg ccucgucgua ccacgcaugg	1980
	ucgauugggg ccuucucacgc ccgcgacugc aaggccgccc ugggcaugac ccgccugugc	2040

ES 3 018 291 T3

	gagugggccu cgcacgucuc ggcccagcgc gcccgccgca uggccgccua cgugcugacc	2100
	cgcgggcgcc acguggacua caaggagauc ccggccccga agaagcaggg cugggacaac	2160
5	uucgaggacg ccuucucgca cugcguggcg aacaagaagc gcauccugac cucgcuccag	2220
	ucgcuguacc agugcugcca gucgaaggac gcccacugcu cgaacuucan ccagaccgac	2280
	augauggacg aggugaucgc guggaacaag uuucugucgg acugccuguc gaaccugcac	2340
10	ugcaucggcu cgcagggcau gggaccgugg guguucgacc gcuggcuggc ccgcaucgug	2400
	augucgaagu ucaagcacc gaagaucggc ucgcucucga ccucggaccu agagucgaac	2460
15	aucgggaacg agcuguucga cggcgagggc gacauggugc gcgccaucaa gaagcuggac	2520
	uacaaggacc augacgguga cuauaaagau cacgauauag auuacaagga ugacgaugac	2580
	aagugacuua aggguaaccgg ugauaccagc aucgucuuga ugcccuggca gcaccucgcu	2640
20	aaggaggcaa caagaugcau accaucuacc gcaucgagaa gaaggagaac uacguggugc	2700
	uggacaaggg cuuccugcac gaccgagagc ugucguggca ggcuaagggc cugcuggccu	2760
25	ucaugcuguc gaugccgaac gacugggugu ucaacaugaa ggaccuccag aaccgcucga	2820
	agaacggucg cgacgccacc uaccgcauua ugaaggagcu gaucgaggcc ggcuacguga	2880
	cccgcgugga gaaccgagc ggcggcaagu ucggcaaggu ggaguacgug guccacgagg	2940
30	ugaagcaguc gccgcacacc gagucgcccgg acaccgugcc gccucgacc gagaaccgcu	3000
	acccggcaa cccguacccc ggcaaccgcu acccgagaa cccgccgug cugaacaaca	3060
35	acaacaccaa cuacaagaac accaacaacg acgacgaaa caaggaccgc ccgaagacca	3120
	acucgcugaa cgccuuucg uucucagagg agaacuucca gccgaccug ucgucggugg	3180
	acaucgagau ccugaacuac uggcuggacc gcuucccgga ggagaucgug cugucgcca	3240
40	ugcggaaggc ccuagagcag aacgucgcu cgaucaagua caucgaccgc auccuugcca	3300
	acugggagau gcagaaggug cagaccuug aggacguggc ccgccugac cgccaguacg	3360
45	agcuggagaa gcaggccgc cagaagcgc ggcguggu gaacggcucg guccaccagc	3420
	accgcguc gcagggucg ucgacgaagg aggacgagc caucugcac uacgagccg	3480
	gcaaguggga cgacguggac aucucgugg acggccugcu gcaccaucac caccaucacu	3540
50	gaacgcuau cgau	3554
	<210> 17	
55	<211> 4302	
	<212> ARN	
	<213> Secuencia artificial	

ES 3 018 291 T3

<220>

<223> Casete de expresión de ARN para las dianas proteína de la espícula, región 5' de ORF1ab, RdRp1, RdRp2, proteína N y proteína E

5 <400> 17
gcaugcggau cugcacacuu gaacagcccu auguguuau caaacguucg gaugcucgaa 60
cugcaccuca uggucauguu augguugagc ugguagcaga acucgaaggc auucaguacg 120
10 gucguagugg ugagacacuu gguguccuug ucccucaugu gggcgaaaau ccaguggcuu 180
accgcaaggu ucuucuucgu aagaacggua auaaaggagc ugguggccau aguuacggcg 240
ccgaucuaaa gucauuugac uuaggcgacg agcuuggcac ugauccuuau gaagauuuuc 300
15 aagaaaacug gaacacuaaa cauagcagug guguuacccg ugaacucaug cgugagcuua 360
acggaggggc auacacucgc uaugucgaua acaacuucug uggcccugau ggcuacaagc 420
20 uuaaaugau ugccaacca uuaauagug cuauuggcaa aaaucaagac ucacuuucuu 480
ccacagcaag ugcacuugga aaacucaag auguggucaa ccaaaugca caagcuuaa 540
acacgcuugu uaaacaacuu agcuccaauu uggugcaau uucaaguguu uaaaugaua 600
25 uccuuucacg ucuugacaaa guugaggcug aagugcaau ugauagguug aucacaggca 660
gacuucaaag uuugcagaca uaugugacuc aacaauaa uagagcugca gaaucagag 720
30 cuucugcuua ucuugcugcu acuaaaaugu agaucgaucc cugcagagua cucucuauu 780
guaacagcuu uaagggccaa uucugcuguc aaauacaga auaaugagcu uaguccuguu 840
gcacuacgac agaugucuug ugcugccggu acuaacaaa cugcuugcac ugaugacaau 900
35 gcguuagcuu acuacaacac acaaaggga gguagguuug uacuugcacu guuauccgau 960
uuacaggauu ugaauugggc uaguacucag cuggaaugc ugguaauuguu gguguacuga 1020
40 cauugauaa ucaagaucuc aaugguaacu gguaugauu cggugauuuc auacaaacca 1080
cgccagguag uggaguuccu guuguagauu cuuuuuuuc auuguuaug ccuauuuua 1140
ccuugaccag ggcuuaacu gcagagucac auguugacac ugacuuaaca aagccuuaa 1200
45 cagcuggaua ucuuuagauu ucaucuaaac gaacaaacua aaauugucuga uaauggaccc 1260
caaaucagc gaaugcacc ccgcauuacg uuugguggac ccucagauuc aacuggcagu 1320
50 aaccagaug gagaacgcag uggggcgcg acaaaacaac gucggcccca agguuuaccc 1380
aaauuacug cgucuugguu caccgcucuc acucaacaug gcaaggaaga ccuuuuuuc 1440
ccucgaggac aaggcguucc aaauaacacc aaugcaguc cagaugacca aauggcuac 1500
55 uaccgaagag cuaccagacg aaucguggu ggugacggua aaugaaaga ucucagucca 1560
agaugguauu ucuacuaccu aggaacuggg ccagaagcug gacuuccua uggugcuac 1620

ES 3 018 291 T3

	aaagacggca ucauauugggu ugcaacugag ggagccuuga auacaccaaa agaucacauu	1680
5	ggcacccgca auccugcuua caaugcugca aucgugcuac aacuuccuca aggaacaaca	1740
	uugccaaaag gcuucucgagc agaagggagc agaggcggca gucaagccuc uucucguucc	1800
	ucaucacgua gucgcaacag uucaagaaau ucaacuccag gcagcaguag gggaacuucu	1860
10	ccugcuagaa uggcuggcaa uggcggugau gcugcucuug cuuugcugcu gcuugacaga	1920
	uugaaccagc uugagagcaa aaugucuggu aaaggccaac aacaacaagg ccaaacuguc	1980
15	acuaagaaau cugcugcuga ggcuucuaag aagccucggc aaaaacguac ugccacuaaa	2040
	gcuaacaauug uaacacaagc uuucggcaga cgugguccag aacaaaccca aggaaauuuu	2100
	ggggaccagg aacuaaucag acaaggaacu gauuacaaac auuggccgca aaugcacaoa	2160
20	uuugccccc ggcguucagc guucucgga augucgcgca uuggcaugga agucacaccu	2220
	ucgggaacgu gguugaccua cacaggugcc aucaauugg augacaaaga uccaaauuuc	2280
25	aaagaucaag ucauuuugcu gaauaagcau augauaucua cguacucauu cguuucggaa	2340
	gagacaggua cguaauagu uauuagcgu cuucuuuuu uugcuuucgu gguauucuug	2400
	cuaguuacac uagccauccu uacugcgcuu cgauugugug cguacugcug caauauuguu	2460
30	aacgugaguc uuguaaaacc uucuuuuuac guuuacucuc guguuaaaaa ucugaauucu	2520
	ucuagaguuc cugaucuucu ggucuaauac guaaagcuua ggaagggaug uacauauggc	2580
35	gaccgagggc gcgcgcaaca ucggccaguc ggccccggag ggcaaggugc agauggacug	2640
	cccugcgcgc cacaacuucg acccgagug cgagaaggcg uuuguggagc acauccaccu	2700
	ugagcuggcc ucgucguacc acgcaugguc gaugugggcc uucucgccc gcgacugcaa	2760
40	ggccgcccug ggcaugaccc gccugugcga gugggccucg cacgucucgg cccagcgcgc	2820
	ccgccgcaug gccgccuacg ugcugacccg cggcggccac guggacuaca aggagauccc	2880
45	ggccccgaag aagcagggcu gggacaacuu cgaggacgcc uucucgcacu gcguggcgaa	2940
	caagaagcgc auccugaccu cgcuccaguc gcuguaccag ugcugccagu cgaaggacgc	3000
	ccacugcucg aacuucucc agaccgacau gauggacgag gugaucgcu ggaacaaguu	3060
50	ucugucggac ugccugucga accugcacug caucggcucg cagggaugg gaccgugggu	3120
	guucgaccgc uggcuggccc gcaucgugau gucgaaguuc aagcaccga agauccguc	3180
55	gcucucgacc ucggaccuag agucgaacau cccgaacgag cuguucgacg ccgagggcga	3240
	cauggugcgc gccaucaaga agcuggacua caaggaccu gacggugacu auaaagauca	3300
	cgauauagau uacaaggau acgaugacaa gugacuuaag gguaccggug auaccagcau	3360

ES 3 018 291 T3

	cgucuugaug cccuggcagc acccugcuua ggaggcaaca agaugcauac caucuaccgc	3420
5	aucgagaaga aggagaacua cguggugcug gacaagggcu uccugcacga ccgcgagcug	3480
	ucguggcagg cuaagggccu gcuggccuuc augcugucga ugccgaacga cuggguguuc	3540
	aacaugaagg accuccagaa ccgcucgaag aacggucgcg acgccaccua ccgcauuug	3600
10	aaggagcuga ucgaggccgg cuacgugacc cgcguggaga accgcgacgg cggcaaguuc	3660
	ggcaaggugg aguacguggu ccacgaggug aagcagucgc cgcacaccga gucgccggac	3720
15	accgugccgc ccugcaccga gaacccguac cccggcaacc cguaccccgg caacccguac	3780
	ccggagaacc cgccgcugcu gaacaacaac aacaccaacu acaagaacac caacaacgac	3840
	gacgacaaca aggaccgccc gaagaccaac ugcugaacg ccuuucgcuu cuacgaggag	3900
20	aacuuccagc cgaccucguc gucgguggac aucgagauc ugaacuacug gcuggaccgc	3960
	uucccgagg agaucgugcu gugcgccaug cggaaggccc uagagcagaa cgugcgucg	4020
25	aucaaguaca ucgaccgcau ccuugccaac ugggagauc agaaggugca gacccuugag	4080
	gacguggccc gccucgaccg ccaguacgag cuggagaagc agggccgcca gaagcgcggc	4140
	ggcgugguga acggcucggg ccaccagcac cgcggcucgg acggucgcuc gacgaaggag	4200
30	gacgagcgca ucucgcacua cgagccgggc aagugggacg acguggacau cucgcuggac	4260
	ggccugcugc accaucacca ccaucacuga acgcguaucg au	4302
35	<210> 18 <211> 3100 <212> ADN <213> SARS-CoV-2	
40	<400> 18 attaaaggtt tataccttcc caggtaacaa accaaccaac tttcgatctc ttgtagatct	60
	gttctctaaa cgaactttaa aatctgtgtg gctgtcactc ggctgcatgc ttagtgact	120
45	cacgcagtat aattaataac taattactgt cgttgacagg acacgagtaa ctctgtatc	180
	ttctgcaggc tgcttacggg ttcgtccgtg ttgcagccga tcatcagcac atctagggtt	240
50	cgtccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga gagccttgtc cctggtttca acgagaaaac	300
	acacgtccaa ctgagtttgc ctgttttaca ggttcgcgac gtgctcgtac gtggctttgg	360
	agactccgtg gaggaggtct tatcagaggc acgtcaacat cttaaagatg gcacttgtgg	420
55	cttagtagaa gttgaaaaag gcgttttgcc tcaacttgaa cagccctatg tggtcatcaa	480
	acgttcggat gctcgaactg cacctcatgg tcatgttatg gttgagctgg tagcagaact	540

ES 3 018 291 T3

	cgaaggcatt cagtacggtc gtagtggtga gacacttggg gtccttgtcc ctcatgtggg	600
	cgaaatacca gtggccttacc gcaagggttct tcttcgtaag aacggtaata aaggagctgg	660
5	tggccatagt tacggcgccg atctaaagtc atttgactta ggcgacgagc ttggcactga	720
	tccttatgaa gattttcaag aaaactggaa cactaaacat agcagtgggtg ttacccgtga	780
	actcatgcgt gagcttaacg gaggggcata cactcgctat gtcgataaca acttctgtgg	840
10	ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa agaccttcta gcacgtgctg gtaaagcttc	900
	atgcactttg tccgaacaac tggactttat tgacactaag aggggtgtat actgctgccg	960
15	tgaacatgag catgaaattg cttggtacac ggaacgttct gaaaagagct atgaattgca	1020
	gacacctttt gaaattaaat tggcaaagaa atttgacacc ttcaatgggg aatgtccaaa	1080
	ttttgtattt cccttaaatt ccataatcaa gactattcaa ccaagggttg aaaagaaaaa	1140
20	gcttgatggc tttatgggta gaattcgatc tgtctatcca gttgcgtcac caaatgaatg	1200
	caaccaaagtg tgcctttcaa ctctcatgaa gtgtgatcat tgtggtgaaa cttcatggca	1260
25	gacgggcatg tttgttaaag ccacttgcca attttgtggc actgagaatt tgactaaaga	1320
	aggtgccact acttgtggtt acttacccca aaatgctgtt gttaaaattt attgtccagc	1380
	atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca tagtcttgcc gaataccata atgaatctgg	1440
30	cttgaaaacc attcttcgta aggggtggcgc cactattgcc tttggaggct gtgtgttctc	1500
	ttatgttggt tgccataaca agtgtgccta ttgggttcca cgtgctagcg ctaacatagg	1560
35	ttgtaacat acagggtgtg ttggagaagg ttccgaaggc cttaatgaca accttcttga	1620
	aatactccaa aaagagaaag tcaacatcaa tattgttggg gactttaaac ttaatgaaga	1680
	gatcgccatt attttggcat ctttttctgc ttccacaagt gcttttgtgg aaactgtgaa	1740
40	aggtttggat tataaagcat tcaaacaaat tgttgaatcc tgtggttaatt ttaaagttac	1800
	aaaaggaaaa gctaaaaaag gtgcctggaa tattggtgaa cagaaatcaa tactgagtcc	1860
45	tctttatgca ttgcatcag aggctgctcg tgtgtacga tcaattttct cccgcactct	1920
	tgaaactgct caaaattctg tgcgtgtttt acagaaggcc gctataacaa tactagatgg	1980
	aatttcacag tattcactga gactcattga tgctatgatg ttcacatctg atttggctac	2040
50	taacaatcta gttgtaatgg cctacattac aggtggtgtt gttcagttga cttcgcagtg	2100
	gctaactaac atctttggca ctgtttatga aaaactcaaa cccgtccttg attggcttga	2160
55	agagaagttt aaggaagggt tagagtttct tagagacggg tgggaaattg ttaaatttat	2220
	ctcaacctgt gcttgtgaaa ttgtcggtgg acaaattgtc acctgtgcaa aggaaattaa	2280

ES 3 018 291 T3

	ggagagtgtt cagacattct ttaagcttgt aaataaattt ttggctttgt gtgctgactc	2340
	tatcattatt ggtggagcta aacttaaagc cttgaattta ggtgaaacat ttgtcacgca	2400
5	ctcaaaggga ttgtacagaa agtgtgttaa atccagagaa gaaactggcc tactcatgcc	2460
	tctaaaagcc ccaaaagaaa ttatcttctt agaggagaa acacttccca cagaagtgtt	2520
	aacagaggaa gttgtcttga aaactgggtga tttacaacca ttagaacaac ctactagtga	2580
10	agctgttgaa gctccattgg ttggtacacc agtttgtatt aacgggctta tgttgctcga	2640
	aatcaaagac acagaaaagt actgtgccct tgcacctaat atgatggtaa caaacaatac	2700
15	cttcacactc aaaggcgggtg caccaacaaa ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga	2760
	agtgcaaggt tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga ttgataaagt	2820
	acttaatgag aagtgctctg cctatacagt tgaactcggg acagaagtaa atgagttcgc	2880
20	ctgtgttgtg gcagatgctg tcataaaaaac tttgcaacca gtatctgaat tacttacacc	2940
	actgggcatt gatttagatg agtggagtat ggctacatac tacttatttg atgagtctgg	3000
25	tgagtttaaa ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga	3060
	agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact	3100
30	<210> 19 <211> 3070 <212> ADN <213> SARS-CoV-2	
35	<400> 19 cttcacactc aaaggcgggtg caccaacaaa ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga	60
	agtgcaaggt tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga ttgataaagt	120
40	acttaatgag aagtgctctg cctatacagt tgaactcggg acagaagtaa atgagttcgc	180
	ctgtgttgtg gcagatgctg tcataaaaaac tttgcaacca gtatctgaat tacttacacc	240
	actgggcatt gatttagatg agtggagtat ggctacatac tacttatttg atgagtctgg	300
45	tgagtttaaa ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga	360
	agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact caatatgagt atggtactga	420
50	agatgattac caaggtaaac ctttggattt tgggtgccact tctgctgctc ttcaacctga	480
	agaagagcaa gaagaagatt ggtagatga tgatagtcaa caaactgttg gtcaacaaga	540
	cggcagttag gacaatcaga caactactat tcaaacaatt gttgaggttc aacctcaatt	600
55	agagatggaa cttacaccag ttgttcagac tattgaagtg aatagtttta gtggttattt	660
	aaaacttact gacaatgtat acattaaaaa tgcagacatt gtggaagaag ctaaaaagggt	720

ES 3 018 291 T3

	aaaaccaaca gtggttggtta atgcagccaa tgtttacctt aaacatggag gaggtgttgc	780
5	aggagcctta aataaggcta ctaacaatgc catgcaagtt gaatctgatg attacatagc	840
	tactaatgga ccacttaaag tgggtggttag ttgtgtttta agcggacaca atcttgctaa	900
	acactgtctt catgttgtcg gccc aaatgt taacaaaggt gaagacattc aacttcttaa	960
10	gagtgccttat gaaaatttta atcagcacga agttctactt gcaccattat tatcagctgg	1020
	tatTTTTTggt gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa	1080
15	tgtctactta gctgtctttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga	1140
	aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa	1200
	gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat	1260
20	caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa actaagttcc tcacagaaaa	1320
	cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag	1380
25	tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca	1440
	agaggggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctgggtggca ctactgaaat	1500
	gctagcga aa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccggtca	1560
30	gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc	1620
	cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc	1680
35	ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg	1740
	tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggtta ttaaaataca	1800
	agaggggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc	1860
40	gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggtca	1920
	tgtaacacat ggcttaaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc	1980
45	agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc	2040
	ttcttctaaa acacctgaag aacattttat tgaaaccatc tcacttgctg gttcctataa	2100
	agattgggtcc tattctggac aatctacaca actaggtata gaatttctta agagaggtga	2160
50	taaaagtgtg tattacacta gtaatcctac cacattccac ctagatgggtg aagtatcac	2220
	ctttgacaat cttgaagacac ttctttcttt gagagaagtg aggactatta aggtgtttac	2280
55	aacagtagac aacattaacc tccacacgca agttgtggac atgtcaatga catatggaca	2340
	acagtttgggt ccaacttatt tggatggagc tgatgttact aaaataaaac ctcataattc	2400
	acatgaagggt aaaacatttt atgttttacc taatgatgac actctacgtg ttgaggcttt	2460

ES 3 018 291 T3

	tgagtactac cacacaactg atcctagttt tctgggtagg tacatgtcag cattaaatca	2520
	cactaaaaag tggaaatacc cacaagttaa tggtttaact tctattaaat gggcagataa	2580
5	caactgttat cttgccactg cattgttaac actccaacaa atagagttga agtttaatcc	2640
	acctgctcta caagatgctt attacagagc aagggtggt gaagctgcta acttttgtgc	2700
10	acttatctta gcctactgta ataagacagt aggtgagtta ggtgatgtta gagaaacaat	2760
	gagttacttg tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga acgtgggtgtg	2820
	taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct taagggtgta gaagctgtta tgtacatggg	2880
15	cacactttct tatgaacaat ttaagaaagg tgttcagata ccttgtagct gtggtaaaca	2940
	agctacaaaa tatctagtagc aacaggagtc accttttgtt atgatgtcag caccacctgc	3000
20	tcagtatgaa cttaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg gtaattacca	3060
	gtgtgggtcac	3070
25	<210> 20 <211> 3156 <212> ADN <213> SARS-CoV-2	
30	<400> 20 acttatctta gcctactgta ataagacagt aggtgagtta ggtgatgtta gagaaacaat	60
	gagttacttg tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga acgtgggtgtg	120
35	taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct taagggtgta gaagctgtta tgtacatggg	180
	cacactttct tatgaacaat ttaagaaagg tgttcagata ccttgtagct gtggtaaaca	240
	agctacaaaa tatctagtagc aacaggagtc accttttgtt atgatgtcag caccacctgc	300
40	tcagtatgaa cttaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg gtaattacca	360
	gtgtgggtcac tataaacata taacttctaa agaaactttg tattgcatag acggtgcttt	420
45	acttacaaag tcctcagaat acaaagggtcc tattacggat gttttctaca aagaaaacag	480
	ttacacaaca accataaaac cagttactta taaattggat ggtgttggtt gtacagaaat	540
	tgaccctaag ttggacaatt attataagaa agacaattct tatttcacag agcaaccaat	600
50	tgatcttgta ccaaaccaac catatccaaa cgcaagcttc gataatttta agtttgtagt	660
	tgataatatc aaatttgctg atgatttaaa ccagttaact ggttataaga aacctgcttc	720
55	aagagagctt aaagttacat ttttccctga cttaaatggt gatgtgggtg ctattgatta	780
	taaacactac acaccctctt ttaagaaagg agctaaattg ttacataaac ctattgtttg	840

ES 3 018 291 T3

	gcatgttaac aatgcaacta ataaagccac gtataaacca aatacctggt gtatacgttg	900
	tcttttgagc acaaaaccag ttgaaacatc aaattcgttt gatgtactga agtcagagga	960
5	cgcgcaggga atggataatc ttgcctgcga agatctaaaa ccagtctctg aagaagtagt	1020
	ggaaaatcct accatacaga aagacgttct tgagtgtaat gtgaaaacta ccgaagtgtg	1080
	aggagacatt atacttaaac cagcaaataa tagtttaaaa attacagaag aggttggcca	1140
10	cacagatcta atggctgctt atgtagacaa ttctagtctt actattaaga aacctaatga	1200
	attatctaga gtattagggt tgaaaaccct tgctactcat ggtttagctg ctgttaatag	1260
15	tgtcccttgg gatactatag ctaattatgc taagcctttt cttaacaaag ttgttagtac	1320
	aactactaac atagttacac ggtgtttaaa ccgtgtttgt actaattata tgccttattt	1380
	ctttacttta ttgctacaat tgtgtacttt tactagaagt acaaattcta gaattaaagc	1440
20	atctatgccg actactatag caagaatac tgtaagagt gtcggtaaat tttgtctaga	1500
	ggcttcattt aattatttga agtcacctaa tttttctaaa ctgataaata ttataatttg	1560
25	gtttttacta ttaagtgtt gcctagggtt ttaaatctac tcaaccgctg ctttaggtgt	1620
	tttaatgtct aatttaggca tgccttctta ctgtactggt tacagagaag gctatttgaa	1680
	ctctactaat gtcactattg caacctactg tactggttct ataccttgta gtgtttgtct	1740
30	tagtggttta gattcttttag acacctatcc ttcttttagaa actatacaaa ttaccatttc	1800
	atcttttaaa tgggatttaa ctgcttttgg cttagttgca gagtggtttt tggcatatat	1860
35	tcttttcact aggtttttct atgtacttgg attggctgca atcatgcaat tgtttttcag	1920
	ctattttgca gtacatttta ttagtaattc ttggcttatg tggttaataa ttaatcttgt	1980
	acaaatggcc ccgatttcag ctatggttag aatgtacatc ttctttgcat cattttatta	2040
40	tgtatggaaa agttatgtgc atgtttaga cggttgtaat tcatcaactt gtatgatgtg	2100
	ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga atgtacaact attgttaatg gtgttagaag	2160
45	gtccttttat gtctatgcta atggaggtaa aggcttttgc aaactacaca attggaattg	2220
	tgtaatttgt gatacattct gtgctggtag tacatttatt agtgatgaag ttgcgagaga	2280
	cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa tcctactgac cagtcttctt acatcgttga	2340
50	tagtgttaca gtgaagaatg gttccatcca tctttacttt gataaagctg gtcaaaagac	2400
	ttatgaaaga cattctctct ctcatTTTTgt taacttagac aacctgagag ctaataacac	2460
55	taaaggttca ttgcctatta atgttatagt ttttgatggt aaatcaaaat gtgaagaatc	2520
	atctgcaaaa tcagcgtctg ttactacag tcagcttatg tgtcaaccta tactgttact	2580

ES 3 018 291 T3

	agatcaggca ttagtgctg atgttggtga tagtgcggaa gttgcagtta aaatgtttga	2640
	tgcttacgtt aatacgtttt catcaacttt taacgtacca atggaaaaac tcaaaacact	2700
5	agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa gaatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac	2760
	ttttatttca gcagctcggc aagggtttgt tgattcagat gtagaaacta aagatgttgt	2820
	tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga catagaagtt actggcgata gttgtaataa	2880
10	ctatatgctc acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg gtgcttgat	2940
	tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca ggtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat	3000
15	atggaacgtt aaagatttca tgtcattgtc tgaacaacta cgaaaacaaa tacgtagtgc	3060
	tgctaaaaag aataacttac cttttaagtt gacatgtgca actactagac aagttgttaa	3120
20	tgttgtaaca acaaagatag cacttaaggg tggtaa	3156
	<210> 21	
	<211> 3105	
	<212> ADN	
25	<213> SARS-CoV-2	
	<400> 21	
	agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa gaatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac	60
30	ttttatttca gcagctcggc aagggtttgt tgattcagat gtagaaacta aagatgttgt	120
	tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga catagaagtt actggcgata gttgtaataa	180
	ctatatgctc acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg gtgcttgat	240
35	tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca ggtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat	300
	atggaacgtt aaagatttca tgtcattgtc tgaacaacta cgaaaacaaa tacgtagtgc	360
40	tgctaaaaag aataacttac cttttaagtt gacatgtgca actactagac aagttgttaa	420
	tgttgtaaca acaaagatag cacttaaggg tggtaaaatt gttaataatt ggttgaagca	480
	gttaattaaa gttacacttg tgttcctttt tgttgctgct attttctatt taataacacc	540
45	tgttcatgtc atgtctaaac atactgactt ttcaagtga atcataggat acaaggctat	600
	tgatgggtgg gtcactcgtg acatagcatc tacagatact tgttttgcta acaaacatgc	660
50	tgattttgac acatggttta gccagcgtgg tggtagttat actaatgaca aagcttgccc	720
	attgattgct gcagtcataa caagagaagt gggttttgtc gtgcctgggt tgcctggcac	780
	gatattacgc acaactaatg gtgacttttt gcatttctta cctagagttt ttagtgcagt	840
55	tggtaacatc tggtacacac catcaaaact tatagagtac actgactttg caacatcagc	900
	ttgtgttttg gctgctgaat gtacaatttt taaagatgct tctggtaagc cagtaccata	960

ES 3 018 291 T3

	ttgttatgat accaatgtac tagaaggttc tgttgcttat gaaagtttac gccctgacac	1020
5	acgttatgtg ctcatggatg gctctattat tcaatttcct aacacctacc ttgaaggttc	1080
	tgtttagagt gtaacaactt ttgattctga gtactgtagg cacggcactt gtgaaagatc	1140
	agaagctggg gtttgtgtat ctactagtgg tagatgggta cttacaatg attattacag	1200
10	atctttacca ggagttttct gtgggtgtaga tgctgtaaat ttacttacta atatgtttac	1260
	accactaatt caacctattg gtgcttttga catatcagca tctatagtag ctgggtgtat	1320
	tgtagctatc gtagtaacat gccttgccca ctattttatg aggttttagaa gagcttttgg	1380
15	tgaatacagt catgtagttg cttttaatac tttactattc cttatgtcat tcactgtact	1440
	ctgtttaaca ccagtttact cattcttacc tgggtgtttat tctgttattt acttgtactt	1500
20	gacattttat cttactaatg atgtttcttt tttagcacat attcagtggg tggttatggt	1560
	cacaccttta gtacctttct ggataacaat tgcttatatc atttgtattt ccacaaagca	1620
	tttctattgg ttcttttagta attacctaaa gagacgtgta gtctttaatg gtgtttcctt	1680
25	tagtactttt gaagaagctg cgctgtgcac ctttttgta aataaagaaa tgtatctaaa	1740
	gttgcgtagt gatgtgctat tacctcttac gcaatataat agatacttag ctctttataa	1800
30	taagtacaag tatttttagtg gagcaatgga tacaactagc tacagagaag ctgcttggtg	1860
	tcattctgca aaggctctca atgacttcag taactcaggt tctgatgttc tttaccaacc	1920
	accacaaacc tctatcacct cagctgtttt gcagagtggg tttagaaaaa tggcattccc	1980
35	atctggtaaa gttgaggggt gtatggtaca agtaacttgt ggtacaacta cacttaacgg	2040
	tctttggctt gatgacgtag tttactgtcc aagacatgtg atctgcacct ctgaagacat	2100
40	gcttaaccct aattatgaag atttactcat tcgtaagtct aatcataatt tcttgggtaca	2160
	ggctggtaat gttcaactca gggttatttg acattctatg caaaattgtg tacttaagct	2220
	taagggtgat acagccaatc ctaagacacc taagtataag tttgttcgca ttcaaccagg	2280
45	acagactttt tcagtgttag cttgttacaa tgggtcacca tctgggtgtt accaatgtgc	2340
	tatgaggccc aatttcacta ttaagggttc attccttaat gggtcatgtg gtagtgttgg	2400
50	ttttaacata gattatgact gtgtctcttt ttgtttacatg caccatatgg aattaccaac	2460
	tggagtcat gctggcacag acttagaagg taacttttat ggaccttttg ttgacaggca	2520
	aacagcacia gcagctggta cggacacaa tattacagtt aatgttttag cttgggtgta	2580
55	cgctgctgtt ataaatggag acaggtggtt tctcaatcga tttaccacia ctcttaatga	2640
	ctttaacctt gtggctatga agtacaatta tgaacctcta acacaagacc atgttgacat	2700

ES 3 018 291 T3

	actaggacct ctttctgctc aaactggaat tgccgtttta gatatgtgtg cttcattaaa	2760
5	agaattactg caaaatggta tgaatggacg taccatattg ggtagtgctt tattagaaga	2820
	tgaatttaca ctttttgatg ttgttagaca atgctcaggt gttactttcc aaagtgcagt	2880
	gaaaagaaca atcaagggtg cacaccactg gttgttactc acaattttga cttcactttt	2940
10	agtttttagtc cagagtactc aatgggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt	3000
	accttttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg tcaaacataa	3060
15	gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc ttctcttgcc actgt	3105
	<210> 22	
	<211> 3101	
	<212> ADN	
20	<213> SARS-CoV-2	
	<400> 22	
	actaggacct ctttctgctc aaactggaat tgccgtttta gatatgtgtg cttcattaaa	60
25	agaattactg caaaatggta tgaatggacg taccatattg ggtagtgctt tattagaaga	120
	tgaatttaca ctttttgatg ttgttagaca atgctcaggt gttactttcc aaagtgcagt	180
	gaaaagaaca atcaagggtg cacaccactg gttgttactc acaattttga cttcactttt	240
30	agtttttagtc cagagtactc aatgggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt	300
	accttttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg tcaaacataa	360
35	gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc ttctcttgcc actgtagctt attttaatat	420
	ggcttatatg cctgctagtt gggtagatgcg tattatgaca tggttggata tggttgatac	480
40	tagtttgtct ggttttaagc taaaagactg tgttatgtat gcatcagctg tagtgttact	540
	aatccttatg acagcaagaa ctgtgtatga tgatgggtgct aggagagtgt ggacacttat	600
	gaatgtcttg acactcgttt ataaagttaa ttatggtaat gcttttagatc aagccatttc	660
45	catgtgggct cttataatct ctgttacttc taactactca ggtgtagtta caactgtcat	720
	gtttttggcc agaggtattg tttttatgtg tgttgagtat tgccctatct tcttcataac	780
50	tggtaataca cttcagtgtg taatgctagt ttattgtttc ttaggctatt tttgtacttg	840
	ttactttggc ctcttttgtt tactcaaccg ctactttaga ctgactcttg gtgtttatga	900
	ttacttagtt tctacacagg agtttagata tatgaattca cagggactac tcccacccaa	960
55	gaatagcata gatgccttca aactcaacat taaattgttg ggtgttggtg gcaaacccttg	1020
	tatcaaagta gccactgtac agtctaaaat gtcagatgta aagtgcacat cagtagtctt	1080

ES 3 018 291 T3

	actctcagtt ttgcaacaac tcagagtaga atcatcatct aaattgtggg ctcaatgtgt	1140
	ccagttacac aatgacattc tcttagctaa agatactact gaagcctttg aaaaaatggt	1200
5	ttcactactt tctgttttgc tttccatgca ggggtgctgta gacataaaca agctttgtga	1260
	agaaatgctg gacaacaggg caaccttaca agctatagcc tcagagtta gttcccttcc	1320
	atcatatgca gctttttgcta ctgctcaaga agcttatgag caggctgttg ctaatgggta	1380
10	ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaa gtctttgaat gtggctaaat ctgaatttga	1440
	ccgtgatgca gccatgcaac gtaagttgga aaagatggct gatcaagcta tgacccaaat	1500
15	gtataaacag gctagatctg aggacaagag ggcaaaagtt actagtgccta tgcagacaat	1560
	gcttttcact atgcttagaa agttggataa tgatgcactc aacaacatta tcaacaatgc	1620
	aagagatggg tgtgttccct tgaacataat acctcttaca acagcagcca aactaatggg	1680
20	tgtcatacca gactataaca catataaaaa tacgtgtgat ggtacaacat ttacttatgc	1740
	atcagcattg tgggaaatcc aacaggttgt agatgcagat agtaaaattg ttcaacttag	1800
25	tgaaattagt atggacaatt cacctaattt agcatggcct cttattgtaa cagctttaag	1860
	ggccaattct gctgtcaaata tacagaataa tgagcttagt cctgttgcac tacgacagat	1920
	gtcttgtgct gccgggtacta cacaaactgc ttgcactgat gacaatgcgt tagcttacta	1980
30	caacacaaca aaggagggta ggtttgtact tgcactgtta tccgatttac aggatttgaa	2040
	atgggctaga ttccctaaga gtgatggaac tgggtactatc tatacagaac tggaaccacc	2100
35	ttgtaggttt gttacagaca cacctaaagg tcctaaagtg aagtatttat actttattaa	2160
	aggattaaac aacctaaata gaggtatggg acttggtagt ttagctgcca cagtacgtct	2220
	acaagctggg aatgcaacag aagtgccctgc caattcaact gtattatctt tctgtgcttt	2280
40	tgctgtagat gctgctaaag cttacaaaga ttatctagct agtgggggac aaccaatcac	2340
	taattgtgtt aagatgttgt gtacacacac tgggtactggg caggcaataa cagttacacc	2400
45	ggaagccaat atggatcaag aatcctttgg tgggtgcatcg tgttgtctgt actgccgttg	2460
	ccacatagat catccaaatc ctaaaggatt ttgtgactta aaaggtaagt atgtacaaat	2520
	acctacaact tgtgctaata accctgtggg ttttacactt aaaaacacag tctgtaccgt	2580
50	ctgcggtatg tggaaggtt atggctgtag ttgtgatcaa ctccgcgaac ccatgcttca	2640
	gtcagctgat gcacaatcgt ttttaaacgg gtttgcggtg taagtgcagc cgtctttaca	2700
55	ccgtgcggca caggcactag tactgatgtc gtatacaggg cttttgacat ctacaatgat	2760
	aaagtagctg gttttgctaa attcctaaaa actaattgtt gtcgcttcca agaaaaggac	2820

ES 3 018 291 T3

	gaagatgaca atttaattga ttcttacttt gtagttaaga gacacacttt ctctaactac	2880
	caacatgaag aaacaattta taatttactt aaggattgtc cagctgttgc taaacatgac	2940
5	ttctttaagt ttagaataga cgggtgacatg gtaccacata tatcacgtca acgtcttact	3000
	aaatacacaa tggcagacct cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac	3060
10	acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg a	3101
	<210> 23	
	<211> 2940	
	<212> ADN	
15	<213> SARS-CoV-2	
	<400> 23	
	gcgcggatcc ccgtgcggca caggcactag tactgatgtc gtatacaggg cttttgacat	60
20	ctacaatgat aaagtagctg gttttgctaa attcctaaaa actaattggt gtcgcttcca	120
	agaaaaggac gaagatgaca atttaattga ttcttacttt gtagttaaga gacacacttt	180
	ctctaactac caacatgaag aaacaattta taatttactt aaggattgtc cagctgttgc	240
25	taaacatgac ttctttaagt ttagaataga cgggtgacatg gtaccacata tatcacgtca	300
	acgtcttact aaatacacaa tggcagacct cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg	360
30	taattgtgac acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg atgattat	420
	caataaaaag gactggtatg attttgtaga aaaccagat atattacgcg tatacgccaa	480
	cttaggtgaa cgtgtacgcc aagctttgtt aaaaacagta caattctgtg atgccatgcg	540
35	aaatgctggt attgttggtg tactgacatt agataatcaa gatctcaatg gtaactggta	600
	tgatttcggt gatttcatac aaaccacgcc aggtagtga gttcctgttg tagattctta	660
40	ttattcattg ttaatgccta tattaacctt gaccagggct ttaactgcag agtcacatgt	720
	tgacactgac ttaacaaagc cttacattaa gtgggatttg ttaaaatatg acttcacgga	780
	agagagggtta aaactctttg accgttattt taaatattgg gatcagacat accacccaaa	840
45	ttgtgttaac tgtttggatg acagatgcat tctgcattgt gcaaacttta atgttttatt	900
	ctctacagtg ttccaccta caagttttgg accactagtg agaaaaatat ttgttgatgg	960
50	tgttccattt gtagtttcaa ctggatacca cttcagagag ctaggtgttg tacataatca	1020
	ggatgtaaac ttacatagct ctagacttag ttttaaggaa ttacttgtgt atgctgctga	1080
	ccctgctatg cacgctgctt ctggtaatct attactagat aaacgcacta cgtgcttttc	1140
55	agtagctgca cttactaaca atgttgcttt tcaaactgtc aaaccggta attttaacaa	1200
	agacttctat gactttgctg tgtctaaggg tttctttaag gaaggaagtt ctgttgaatt	1260

ES 3 018 291 T3

	aaaacacttc ttctttgctc aggatggtaa tgctgctatc agcgattatg actactatcg	1320
5	ttataatcta ccaacaatgt gtgatatcag acaactacta tttgtagttg aagttgttga	1380
	taagtacttt gattgttacg atgggtggctg tattaatgct aaccaagtca tcgtcaacaa	1440
	cctagacaaa tcagctgggt ttccatttaa taaatggggg aaggctagac tttattatga	1500
10	ttcaatgagt tatgaggatc aagatgcact tttcgcatat acaaaacgta atgtcatccc	1560
	tactataact caaatgaatc ttaagtatgc cattagtgc aagaatagag ctgcaccgt	1620
15	agctggtgtc tctatctgta gtactatgac caatagacag tttcatcaaa aattattgaa	1680
	atcaatagcc gccactagag gagctactgt agtaattgga acaagcaa atctatgggtgg	1740
	ttggcacaac atgttaaaaa ctgtttatag tgatgtagaa aaccctcacc ttatgggttg	1800
20	ggattatcct aaatgtgata gagccatgcc taacatgctt agaattatgg ctcacttgt	1860
	tcttgctcgc aaacatacaa cgtgtttag ctgtcacac cgtttctata gattagctaa	1920
25	tgagtgtgct caagtattga gtgaaatggg catgtgtggc ggttcactat atgttaaac	1980
	aggtggaacc tcatcaggag atgccacaac tgcttatgct aatagtgtt ttaacatttg	2040
	tcaagctgtc acggccaatg ttaatgcact tttatctact gatggtaaca aaattgccga	2100
30	taagtatgtc cgcaatttac aacacagact ttatgagtgt ctctatagaa atagagatgt	2160
	tgacacagac tttgtgaatg agttttacgc atatttgct aaacatttct caatgatgat	2220
35	actctctgac gatgctgttg tgtgtttcaa tagcacttat gcatctcaag gtctagtggc	2280
	tagcataaag aactttaagt cagttcttta ttatcaaac aatgttttta tgtctgaagc	2340
	aaaatgttgg actgagactg accttactaa aggacctcat gaattttgct ctcaacatac	2400
40	aatgctagtt aaacaggggtg atgattatgt gtaccttcct taccagatc catcaagaat	2460
	cctaggggcc ggctgttttg tagatgatat cgtaaaaaca gatggtacac ttatgattga	2520
45	acggttcgtg tcttttagcta tagatgctta cccacttact aaacatccta atcaggagta	2580
	tgctgatgtc tttcatttgt acttacaata cataagaaag ctacatgatg agttaacagg	2640
	acacatgtta gacatgtatt ctgttatgct tactaatgat aacacttcaa ggtattggga	2700
50	acctgagttt tatgaggcta tgtacacacc gcatacagtc ttacaggctg ttggggcttg	2760
	tgttctttgc aattcacaga cttcattaag atgtggtgct tgcatacgta gaccattctt	2820
55	atgttgtaaa tgctgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tcttgtctgt	2880
	taatccgtat gtttgcaatg ctccagggtg tgatgtcaca gatgtgactc tcgcgaggcc	2940

ES 3 018 291 T3

<210> 24
 <211> 3110
 <212> ADN
 <213> SARS-CoV-2

5

<400> 24
 tatgaggcta tgtacacacc gcatacagtc ttacaggctg ttggggcttg tgttctttgc 60
 aattcacaga cttcattaag atgtggtgct tgcatacgta gaccattctt atgttgtaaa 120
 10 tgctgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tcttgtctgt taatccgtat 180
 gtttgcaatg ctccagggtg tgatgtcaca gatgtgactc aactttactt aggagggtatg 240
 15 agctattatt gtaaatacaca taaaccaccc attagttttc cattgtgtgc taatggacaa 300
 gtttttggtt tatataaaaa tacatgtgtt ggtagcgata atgttactga ctttaatgca 360
 attgcaacat gtgactggac aaatgctggg gattacattt tagctaacac ctgtactgaa 420
 20 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctc aaagctactg aggagacatt taaactgtct 480
 tatggatttg ctactgtacg tgaagtgtg tctgacagag aattacatct ttcattgggaa 540
 25 gttggtaaac ctagaccacc acttaaccga aattatgtct ttactgggta tcgtgtaact 600
 aaaaacagta aagtacaaat aggagagtac acctttgaaa aaggtagacta tggtagtgct 660
 gttgtttacc gaggtacaac aacttacaaa ttaaattgtt gtgattattt tgtgctgaca 720
 30 tcacatacag taatgccatt aagtgcacct acactagtgc cacaagagca ctatgttaga 780
 attactggct tatacccaac actcaatatc tcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat 840
 35 tatcaaaagg ttggtatgca aaagtattct acactccagg gaccacctgg tactggtaag 900
 agtcattttg ctattggcct agctctctac tacccttctg ctcgcatagt gtatacagct 960
 tgctctcatg ccgctgttga tgcactatgt gagaaggcat taaaatattt gcctatagat 1020
 40 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgct cgtgtagagt gttttgataa attcaaagtg 1080
 aattcaacat tagaacagta tgtcttttgt actgtaaatg cattgcctga gacgacagca 1140
 45 gatatagttg tctttgatga aatttcaatg gccacaaatt atgatttgag tgttgtcaat 1200
 gccagattac gtgctaagca ctatgtgtac attggcgacc ctgctcaatt acctgcacca 1260
 cgcacattgc taactaaggg cacactagaa ccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt 1320
 50 atgaaaacta taggtccaga catgttcctc ggaacttgct ggcgttgtcc tgctgaaatt 1380
 gttgacactg tgagtgcctt ggtttatgat aataagctta aagcacataa agacaaatca 1440
 55 gctcaatgct ttaaaatgtt ttataagggt gttatcacgc atgatgtttc atctgcaatt 1500
 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaa ttccttacac gtaaccctgc ttggagaaaa 1560

ES 3 018 291 T3

	gctgtcttta tttcacctta taattcacag aatgctgtag cctcaaagat tttgggacta	1620
	ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggc tcagaatatg actatgtcat attcactcaa	1680
5	accactgaaa cagctcactc ttgtaatgta aacagattta atgttgctat taccagagca	1740
	aaagtaggca tactttgcat aatgtctgat agagaccttt atgacaagtt gcaatttaca	1800
	agtcttgaaa ttccacgtag gaatgtggca actttacaag ctgaaaatgt aacaggactc	1860
10	tttaaagatt gtagtaaggt aatcactggg ttacatccta cacaggcacc tacacacctc	1920
	agtgttgaca ctaaattcaa aactgaaggt ttatgtgttg acatacctgg catacctaag	1980
15	gacatgacct atagaagact catctctatg atgggtttta aaatgaatta tcaagttaat	2040
	ggttacccta acatgtttat cccccgcgaa gaagctataa gacatgtacg tgcattggatt	2100
	ggcttcgatg tcgaggggtg tcatgctact agagaagctg ttggtaccaa tttaccttta	2160
20	cagctagggt tttctacagg tgttaaccta gttgctgtac ctacaggtta tgttgataca	2220
	cctaataata cagatttttc cagagttagt gctaaaccac cgcctggaga tcaatttaaa	2280
25	cacctcatat cacttatgta caaaggactt ccttggaatg tagtgcgtat aaagattgta	2340
	caaatgttaa gtgacacact taaaaatctc tctgacagag tcgtatttgt cttatgggca	2400
	catggctttg agttgacatc tatgaagtat tttgtgaaaa taggacctga gcgcacctgt	2460
30	tgtctatgtg atagacgtgc cacatgcttt tccactgctt cagacactta tgcctgttgg	2520
	catcattcta ttggatttga ttacgtctat aatccgttta tgattgatgt tcaacaatgg	2580
35	ggttttacag gtaacctaca aagcaaccat gatctgtatt gtcaagtcca tggtaatgca	2640
	catgtagcta gttgtgatgc aatcatgact aggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt	2700
	aagcgtgttg actggactat tgaatatcct ataattggtg atgaactgaa gattaatgcg	2760
40	gctttagaaa aggttcaaca catggttggt aaagctgcat tattagcaga caaattccca	2820
	gttcttcacg acattggtaa ccctaaagct attaagtgtg tacctcaagc tgatgtagaa	2880
45	tggaagttct atgatgcaca gcctttagat gacaaagctt ataaaataga agaattattc	2940
	tattcttatg ccacacattc tgacaaattc acagatggtg tatgcctatt ttggaattgc	3000
	aatgtcgata gatatcctgc taattccatt gttttagatg ttgacactag agtgctatct	3060
50	aaccttaact tgcctgggtg tgatgggtggc agtttgtatg tcgagggcc	3110
	<210> 25	
55	<211> 3167	
	<212> ADN	
	<213> SARS-CoV-2	

ES 3 018 291 T3

<400> 25
gcgcggatcc aagcgtgttg actggactat tgaatatacct ataattggtg atgaactgaa 60
5 gattaatgcg gcttgtagaa aggttcaaca catggttggt aaagctgcat tattagcaga 120
caaattccca gttcttcacg acattggtaa ccctaaagct attaagtgtg tacctcaagc 180
tgatgtagaa tggaagttct atgatgcaca gccttgtagt gacaaagctt ataaaaataga 240
10 agaattattc tattcttatg ccacacattc tgacaaattc acagatggtg tatgcctatt 300
ttggaattgc aatgtcgata gatatacctgc taattccatt gttttagat ttgacactag 360
15 agtgctatct aaccttaact tgcctggttg tgatggtggc agtttgtatg taaataaaca 420
tgcatccac acaccagctt ttgataaaag tgcttttggt aatttaaaac aattaccatt 480
tttctattac tctgacagtc catgtgagtc tcatggaaaa caagtagtgt cagatataga 540
20 ttatgtacca cttaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgc aatttaggtg gtgctgtctg 600
tagacatcat gctaagtgtg acagattgta tctcgatgct tataacatga tgatctcagc 660
25 tggctttagc ttgtgggttt acaacaatt tgatacttat aacctctgga acacttttac 720
aagacttcag agtttagaaa atgtggcttt taatgttgta aataaggac actttgatgg 780
acaacagggt gaagtaccag tttctatcat taataacact gtttacacaa aagttgatgg 840
30 tgttgatgta gaattgttg aaaataaaac aacattacct gttaatgtag catttgagct 900
ttgggctaag cgcaacatta aaccagtacc agagggtgaaa atactcaata atttgggtgt 960
35 ggacattgct gctaatactg tgatctggga ctacaaaaga gatgctccag cacatatatc 1020
tactattggt gtttgttcta tgactgacat agccaagaaa ccaactgaaa cgatttgtgc 1080
accactcact gtcttttttg atggtagagt tgatggtcaa gtagacttat ttagaaatgc 1140
40 ccgtaatggt gttcttatta cagaaggtag tgttaaagggt ttacaacat ctgtaggtcc 1200
caaacaagct agtcttaatg gagtcacatt aattggagaa gccgtaaaaa cacagttcaa 1260
45 ttattataag aaagttgatg gtgttgcca acaattacct gaaacttact ttactcagag 1320
tagaaattta caagaattta aaccaggag tcaaatggaa attgatttct tagaattagc 1380
tatggatgaa ttcattgaac ggtataaatt agaaggctat gccttcgaac atatcgttta 1440
50 tggagatttt agtcatagtc agttaggtgg ttacatcta ctgattggac tagctaaacg 1500
ttttaaggaa tcaccttttg aattagaaga ttttattcct atggacagta cagttaaaaa 1560
55 ctatttcata acagatgcgc aaacagggtc atctaagtgt gtgtgttctg ttattgattt 1620
attacttgat gattttgttg aaataataaa atcccaagat ttatctgtag tttctaaggt 1680
tgtcaaagtg actattgact atacagaaat ttcatttatg ctttgggtgta aagatggcca 1740

ES 3 018 291 T3

	tgtagaaaca ttttacccaa aattacaatc tagtcaagcg tggcaaccgg gtgttgctat	1800
5	gcctaattctt tacaaaaatgc aaagaatgct attagaaaag tgtgaccttc aaaattatgg	1860
	tgatagtgcac acattacctt aaggcataat gatgaatgtc gcaaaatata ctcaactgtg	1920
	tcaatatatta aacacattaa cattagctgt accctataat atgagagtta tacatatttg	1980
10	tgctgggttct gataaaggag ttgcaccagg tacagctgtt ttaagacagt gggtgcctac	2040
	gggtacgctg cttgtcgatt cagatcttaa tgactttgtc tctgatgcag attcaacttt	2100
15	gattgggtgat tgtgcaactg tacatacagc taataaatgg gatctcatta ttagtgatat	2160
	gtacgacctt aagactaaaa atgttacaaa agaaaatgac tctaaaggagg gttttttcac	2220
	ttacatttgtt ggggtttatac aacaaaagct agctcttgga gggtccgtgg ctataaagat	2280
20	aacagaacat tcttggaatg ctgatcttta taagctcatg ggacacttcg catggtggac	2340
	agcctttgtt actaatgtga atgcgtcatc atctgaagca tttttaattg gatgtaatta	2400
25	tcttggaaca ccacgcgaac aaatagatgg ttatgtcatg catgcaaatt acatattttg	2460
	gaggaatata aatccaattc agttgtcttc ctattcttta ttgacatga gtaaatcttc	2520
	ccttaaatta aggggtactg ctgttatgtc tttaaaagaa ggtcaaatca atgatatgat	2580
30	tttatctctt cttagtaaaag gtagacttat aattagagaa aacaacagag ttgttatttc	2640
	tagtgatgtt cttgttaaca actaaacgaa caatgtttgt tttctttgtt ttattgccac	2700
35	tagtctctag tcagtgtgtt aatcttataa ccagaactca attaccccct gcatacacta	2760
	attctttcac acgtgggtgtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt	2820
	caactcagga cttgttctta cttttctttt ccaatgttac ttggttccat gctatacatg	2880
40	tctctgggac caatgggtact aagagggtttg ataaccctgt cctaccattt aatgatgggtg	2940
	tttatatttg ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt ggtactactt	3000
45	tagattcgaa gaccagtcct ctacttattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag	3060
	tctgtgaatt tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca	3120
	aaagtgggat ggaaagtgag ttcagagttt attctagtac gtaggcc	3167
50	<210> 26 <211> 3117 <212> ADN <213> SARS-CoV-2	
55	<400> 26 tcagtgtgtt aatcttataa ccagaactca attaccccct gcatacacta attctttcac	
		60

ES 3 018 291 T3

	acgtggtggtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt caactcagga	120
	cttgttctta cctttctttt ccaatgttac ttggttccat gctatacatg tctctgggac	180
5	caatggtact aagaggtttg ataaccctgt cctaccattt aatgatggtg tttattttgc	240
	ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggatTTTTT ggtagtactt tagattcgaa	300
	gaccagtgcc ctacttattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt	360
10	tcaatTTTgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca aaagttggat	420
	ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc gaataattgc acttttgaat atgtctctca	480
15	gcTTTTtctt atggaccttg aaggaaaaca gggtaatTTTc aaaaatctta gggaatttgt	540
	gtttaagaat attgatgggtt atTTTaaaat atattctaag cacacgccta ttaatttagt	600
	gcgtgatctc cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc caataggtat	660
20	taacatcact aggtttcaaa ctttacttgc ttacataga agttatttga ctctgggtga	720
	ttcttcttca gggttgacag ctggtgctgc agcttattat gtgggttatc ttcaacctag	780
25	gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg aaccattaca gatgctgtag actgtgcact	840
	tgacctctc tcagaaacaa agtgtacgtt gaaatccttc actgtagaaa aaggaatcta	900
	tcaaacttct aacttttagag tccaaccaac agaatctatt gttagatttc ctaatattac	960
30	aaacttgtgc ccttttgggtg aagTTTTTaa cgccaccaga tttgcatctg tttatgcttg	1020
	gaacaggaag agaatcagca actgtgttgc tgattattct gtcctatata attccgcac	1080
35	atTTTccact ttttaagtgtt atggagtgtc tcctactaaa ttaaattgatc tctgctttac	1140
	taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa gtcagacaaa tcgctccagg	1200
	gcaaactgga aagattgctg attataatta taaattacca gatgatttta caggctgcgt	1260
40	tatagcttgg aattctaaca atcttgattc taaggttgggt ggtaattata attacctgta	1320
	tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc ttttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta	1380
45	tcaggccggt agcacacctt gtaatgggtgt tgaaggTTTT aattgttact ttcttttaca	1440
	atcatatggt ttccaacca ctaatgggtgt tggttacca ccatagag tagtagtact	1500
	ttcttttgaa ctctacatg caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt	1560
50	ggttaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggTTTt acaggcacag gtgttcttac	1620
	tgagtctaac aaaaagtTTc tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac	1680
55	tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac attacacat gttcttttgg	1740
	tggtgtcagt gttataacac caggaacaaa tacttctaac caggttgctg ttctttatca	1800

ES 3 018 291 T3

	ggatgttaac tgcacagaag tccctgttgc tattcatgca gatcaactta ctcctacttg	1860
	gcgtgtttat tctacagggt ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc	1920
5	tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga cataccatt ggtgcaggta tatgctgtag	1980
	ttatcagact cagactaatt ctcctcggcg ggacagtagt gtagctagtc aatccatcat	2040
	tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata actctattgc	2100
10	catacccaca aattttacta ttagtggttac cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa	2160
	gacatcagta gattgtacaa tgtacatttg tgggtgattca actgaatgca gcaatctttt	2220
15	gttgcaatat ggacgttttt gtacacaatt aaaccgtgct ttaactggaa tagctgttga	2280
	acaagacaaa aacacccaag aagtttttgc acaagtcaaa caaatattaca aaacaccacc	2340
	aattaaagat tttgggtggtt ttaatttttc acaaatatta ccagatccat caaaaccaag	2400
20	caagagggtca tttattgaag atctactttt caacaaagt acacttgacag atgctggctt	2460
	catcaaacia tatgggtgatt gccttggtga tattgctgct agagacctca tttgtgcaca	2520
25	aaagttaaac ggccttactg ttttgccacc tttgctcaca gatgaaatga ttgctcaata	2580
	cacttctgca ctgttagcgg gtacaatcac ttctgggttg accttggtg cagggtgctgc	2640
	attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc ttatagggtt aatgggtattg gagttacaca	2700
30	gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa ttaaatagtg ctattggcaa	2760
	aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa	2820
35	ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat	2880
	ttcaagtgtt ttaaatagata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat	2940
	tgatagggtg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat	3000
40	tagagctgca gaaatcagag cttctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt	3060
	acttgacaaa tcaaaaagag ttgatttttg tggaaagggc tatcatctta tgtcctt	3117
45	<210> 27 <211> 2863 <212> ADN <213> SARS-CoV-2	
50	<400> 27 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa ttaaatagtg ctattggcaa	
	aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa	120
55	ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat	180
	ttcaagtgtt ttaaatagata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat	240

ES 3 018 291 T3

	tgataggttg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat	300
5	tagagctgca gaaatcagag cttctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt	360
	acttggacaa tcaaaaagag ttgatttttg tggaaagggc tatcatctta tgccttccc	420
	tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa	480
10	gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg	540
	tgtctttgtt tcaaattggca cacactgggt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca	600
15	aatcattact acagacaaca ctttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt	660
	caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga	720
	taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa	780
20	tgcttcagtt gtaaaccattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt	840
	aatgaatct ctcacgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc	900
25	atggtacatt tggctagggt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat	960
	gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg	1020
	ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac	1080
30	ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag	1140
	caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg	1200
35	atacaagcct cactcccttt cggatggcct attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt	1260
	cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt	1320
	gttcactttg tttgcaactt gctgttggtg tttgtaacag ttactcaca cttttgctc	1380
40	gttgctgctg gccttgaagc cccttttctc tatctttatg ctttagtcta cttcttgag	1440
	agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggcttt gctggaaatg ccgttccaaa	1500
45	aaccattac tttatgatgc caactatttt ctttgcctggc atactaattg ttacgactat	1560
	tgtatacctt acaatagtgt aacttcttca attgtcatta cttcaggtga tggcacaaca	1620
	agtcctatct ctgaacatga ctaccagatt ggtgggttata ctgaaaaatg ggaatctgga	1680
50	gtaaaagact gtgttgattt acacagttac ttcacttcag actattacca gctgtactca	1740
	actcaattga gtacagacac tgggtgttgaa catgttacct tcttcattca caataaaatt	1800
55	gttgatgagc ctgaagaaca tgtccaaatt cacacaatcg acggttcac cggagttgtt	1860
	aatccagtaa tggaaccaat ttatgatgaa ccgacgacga ctactagcgt gcctttgtaa	1920
	gcacaagctg atgagtacga acttatgtac tcattcgctt cggaagagac aggtacgtta	1980

ES 3 018 291 T3

atagttaata gcgtacttct ttttcttgct ttcgtggtat tcttgctagt tacactagcc 2040
 atccttactg cgcttcgatt gtgtgcgtac tgctgcaata ttgttaacgt gagtcttgta 2100
 5 aaaccttctt ttacgttta ctctcgtgtt aaaaatctga attcttctag agttcctgat 2160
 cttctggctt aaacgaacta aatattatat tagtttttct gtttggaact ttaatttttag 2220
 10 ccatggcaga ttccaacggt actattaccg ttgaagagct taaaaagctc cttgaacaat 2280
 ggaacctagt aataggtttc ctattcctta catggatttg tcttctacaa tttgcctatg 2340
 ccaacaggaa taggtttttg tatataatta agttaatttt cctctggctg ttatggccag 2400
 15 taacttttagc ttgttttggt cttgctgctg tttacagaat aaattggatc accggtggaa 2460
 ttgctatcgc aatggcttgt cttgtaggct tgatgtggct cagctacttc attgcttctt 2520
 20 tcagactggt tgcgcgtagc cgttccatgt ggatcattcaa tccagaaact aacattcttc 2580
 tcaacgtgcc actccatggc actattctga ccagaccgct tctagaaagt gaactcgtaa 2640
 tcggagctgt gatccttcgt ggacatcttc gtattgctgg acaccatcta ggacgctgtg 2700
 25 acatcaagga cctgcctaaa gaaatcactg ttgctacatc acgaacgctt tcttattaca 2760
 aattgggagc ttcgcagcgt gtagcagggtg actcagggtt tgctgcatac agtcgctaca 2820
 30 ggattggcaa ctataaatta aacacagacc attccagtag cag 2863

 <210> 28
 <211> 3172
 35 <212> ADN
 <213> SARS-CoV-2

 <400> 28
 tcctctggct gttatggcca gtaacttttag cttgttttgt gcttgctgct gtttacagaa 60
 40 taaattggat caccggtgga attgctatcg caatggcttg tcttgtaggc ttgatgtggc 120
 tcagctactt cattgcttct ttcagactgt ttgcgcgtac gcgttccatg tggatcattca 180
 45 atccagaaac taacattctt ctcaacgtgc cactccatgg cactattctg accagaccgc 240
 ttctagaaag tgaactcgta atcggagctg tgatccttcg tggacatctt cgtattgctg 300
 gacacatctt aggacgctgt gacatcaagg acctgcctaa agaaatcact gttgctacat 360

ES 3 018 291 T3

	cacgaacgct ttcttattac aaattgggag cttcgagcg ttagcaggt gactcaggtt	420
	ttgctgcata cagtcgctac aggattggca actataaatt aaacacagac cattccagta	480
5	gcagtgacaa tattgctttg cttgtacagt aagtgacaac agatgtttca tctcgttgac	540
	tttcagggtta ctatagcaga gatattacta attattatga ggacttttaa agtttccatt	600
	tggaatcttg attaccatcat aaacctcata attaaaaatt tatctaagtc actaactgag	660
10	aataaatatt ctcaattaga tgaagagcaa ccaatggaga ttgattaaac gaacatgaaa	720
	attattcttt tcttggcact gataacactc gctacttggt agctttatca ctaccaagag	780
15	tgtgttagag gtacaacagt acttttaaaa gaaccttgct cttctggaac atacgagggc	840
	aattcaccat ttcatcctct agctgataac aaatttgac tgacttgctt tagcactcaa	900
	tttgcttttg cttgtcctga cggcgtaaaa cacgtctatc agttacgtgc cagatcagtt	960
20	tcacctaaac tgttcatcag acaagaggaa gttcaagaac ttactctcc aatttttctt	1020
	attgttgcgg caatagtgtt tataacactt tgcttcacac tcaaagaaa gacagaatga	1080
25	ttgaactttc attaatgac ttctatttgt gctttttagc ctttctgcta ttccttggtt	1140
	taattatgct tattatcttt tggttctcac ttgaactgca agatcataat gaaacttgct	1200
	acgcctaaac gaacatgaaa tttcttggtt tcttaggaat catcacaact gtagctgcat	1260
30	ttcaccaaga atgtagttta cagtcagta ctcaacatca accatatgta gttgatgacc	1320
	cgtgtcctat tcacttctat tctaaatggg atattagagt aggagctaga aaatcagcac	1380
35	ctttaattga attgtgcgtg gatgaggctg gttctaaatc acccattcag tacatcgata	1440

ES 3 018 291 T3

	tcggttaatta tacagtttcc tgtttacctt ttacaattaa ttgccaggaa cctaaattgg	1500
	gtagtcttgt agtgcgttgt tcgttctatg aagacttttt agagtatcat gacgttcgtg	1560
5	ttgttttaga tttcatctaa acgaacaaac taaaatgtct gataatggac cccaaaatca	1620
	gcgaaatgca ccccgcatTA cgtttgggtgg accctcagat tcaactggca gtaaccagaa	1680
10	tggagaacgc agtggggcgc gatcaaaaca acgtcggccc caaggtttac ccaataatac	1740
	tgcgtcttgg ttcaccgctc tcactcaaca tggcaaggaa gaccttaaAT tccctcgagg	1800
	acaaggcgtt ccaattaaca ccaatagcag tccagatgac caaattggct actaccgaag	1860
15	agctaccaga cgaattcgtg gtggtgacgg taaaatgaaa gatctcagtc caagatggta	1920
	tttctactac ctaggaactg ggccagaagc tggacttccc tatggtgcta acaaagacgg	1980
20	catcatatgg gttgcaactg agggagcctt gaatacacca aaagatcaca ttggcacccg	2040
	caatcctgct aacaatgctg caatcgtgct acaacttcct caaggaacaa cattgccaaa	2100
	aggcttctac gcagaaggga gcagaggcgg cagtcaagcc tcttctcgtt cctcatcacg	2160
25	tagtcgcaac agttcaagaa attcaactcc aggcagcagt aggggaactt ctctgctag	2220
	aatggctggc aatggcggtg atgctgctct tgctttgctg ctgcttgaca gattgaacca	2280
30	gcttgagagc aaaatgtctg gtaaaggcca acaacaacaa ggccaaactg tcactaagaa	2340
	atctgctgct gaggcttcta agaagcctcg gcaaaaacgt actgccacta aagcatacaa	2400
	tgtaacacaa gctttcggca gacgtggtcc agaacaaacc caaggaaatt ttggggacca	2460

35

ES 3 018 291 T3

	ggaactaatc agacaaggaa ctgattacaa acattggccg caaattgcac aatttgcccc	2520
	cagcgcttca gcgttcttcg gaatgtcgcg cattggcatg gaagtcacac cttcggaac	2580
5	gtggttgacc tacacaggtg ccatcaaatt ggatgacaaa gatccaaatt tcaaagatca	2640
	agtcattttg ctgaataagc atattgacgc atacaaaaca ttcccaccaa cagagcctaa	2700
	aaaggacaaa aagaagaagg ctgatgaaac tcaagcctta ccgcagagac agaagaaaca	2760
10	gcaaactgtg actcttcttc ctgctgcaga tttggatgat ttctccaaac aattgcaaca	2820
	atccatgagc agtgctgact caactcaggc ctaaactcat gcagaccaca caaggcagat	2880
15	gggctatata aacgttttcg cttttccgtt tacgatatat agtctactct tgtgcagaat	2940
	gaattctcgt aactacatag cacaagtaga tgtagttaac tttaatctca catagcaatc	3000
	tttaatcagt gtgtaacatt agggaggact tgaaagagcc accacatttt caccgaggcc	3060
20	acgcggagta cgatcgagtg tacagtgaac aatgctaggg agagctgcct atatggaaga	3120
	gccctaattgt gtaaaattaa ttttagtagt gctatcccca tgtgatttta at	3172

25

REIVINDICACIONES

1. Un casete nucleotídico que tiene la siguiente fórmula:

$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5$

en donde,

X_1 es un promotor inducible;

X_2 es una secuencia de nucleótidos correspondiente a al menos una diana de diagnóstico de ARN monocatenario;

X_3 es una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína artemina de *Artemia salina*;

X_4 es un interruptor molecular; y

X_5 es una secuencia de nucleótidos que codifica una enzima DNAsa y está bajo el control del interruptor molecular, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una secuencia detectada por un ensayo de diagnóstico molecular.

2. El casete nucleotídico de la reivindicación 1, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una diana de SARS-CoV-2, preferentemente en donde la diana de SARS-CoV-2 se selecciona del grupo que consiste en RdRP1, RdRP2, proteína N, proteína E, proteína de la espícula, ORF1ab, y combinaciones de las mismas.

3. El casete nucleotídico de la reivindicación 1 o 2, en donde X_2 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, y combinaciones de las mismas.

4. El casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el promotor inducible es Hsp60.

5. El casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el interruptor molecular es un ribointerruptor de teofilina y en donde la enzima DNAsa se produce en presencia de teofilina.

6. El casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la secuencia de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15.

7. Un producto de expresión de ARN producido por el casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:16 o SEQ ID NO:17.

8. Un vector que comprende el casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Una célula que comprende el casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el producto de expresión de ARN de la reivindicación 7, o el vector de la reivindicación 8, preferentemente en donde la célula hospedadora es una célula recombinante de *Mycobacterium smegmatis*.

10. Una composición de control de diagnóstico que comprende una bacteria recombinante no patógena, preferentemente *Mycobacterium smegmatis*, que tiene un contenido genético modificado que comprende un casete nucleotídico que tiene la siguiente fórmula:

$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5$

en donde,

X_1 es un promotor inducible;

X_2 es una secuencia de nucleótidos correspondiente a al menos una diana de diagnóstico de ARN monocatenario;

X_3 es una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína artemina de *Artemia salina*;

X_4 es un interruptor molecular; y

X_5 es una secuencia de nucleótidos que codifica una enzima DNAsa y está bajo el control del interruptor molecular, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una secuencia detectada por un ensayo de diagnóstico molecular y en donde la composición de control de diagnóstico imita el perfil de diagnóstico de una muestra clínica en el ensayo de diagnóstico molecular.

11. La composición de control de diagnóstico de la reivindicación 10, en donde la diana de diagnóstico de ARN monocatenario es una diana de SARS-CoV-2, preferentemente en donde la diana de SARS-CoV-2 se selecciona del grupo que consiste en RdRP1, RdRP2, proteína N, proteína E, proteína de la espícula, ORF1ab, y combinaciones de las mismas.

12. La composición de control de diagnóstico de la reivindicación 10 u 11, en donde X_2 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, y combinaciones de las mismas.

13. La composición de control de diagnóstico de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el promotor inducible es Hsp60.

14. La composición de control de diagnóstico de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el interruptor molecular es un ribointerruptor de teofilina y en donde la enzima DNAsa se produce en presencia de teofilina.

15. La composición de control de diagnóstico de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el casete nucleotídico comprende la secuencia de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15.
- 5 16. Un método de producción de una bacteria recombinante que imita el perfil de diagnóstico de un ARN monocatenario de interés en un ensayo de diagnóstico molecular, comprendiendo el método:
- (i) transformar una bacteria no patógena, preferentemente *Mycobacterium smegmatis*, con un vector que comprende el casete nucleotídico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un marcador de selección, preferentemente un marcador de selección antibiótico, para obtener una bacteria recombinante; y
- 10 (ii) cultivar la bacteria recombinante obtenida en la etapa (i) en condiciones selectivas para seleccionar la bacteria recombinante.
17. El método de la reivindicación 16, en donde la bacteria recombinante imita el perfil de diagnóstico de SARS-CoV-2, y/o en donde la bacteria recombinante se transfecta estable o transitoriamente con el vector.
- 15 18. Un kit que comprende la célula de la reivindicación 9, la composición de control de diagnóstico de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, o la bacteria recombinante producida según el método de la reivindicación 16 o 17, e instrucciones para su uso.

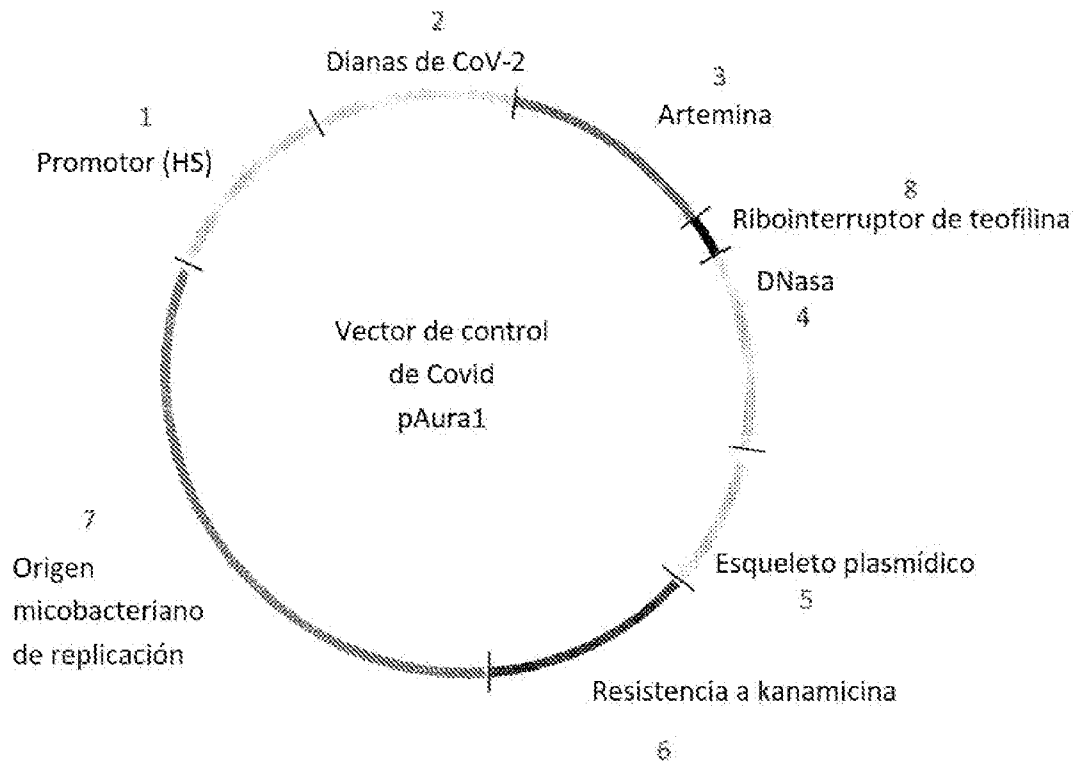


Figura 1



Figura 2

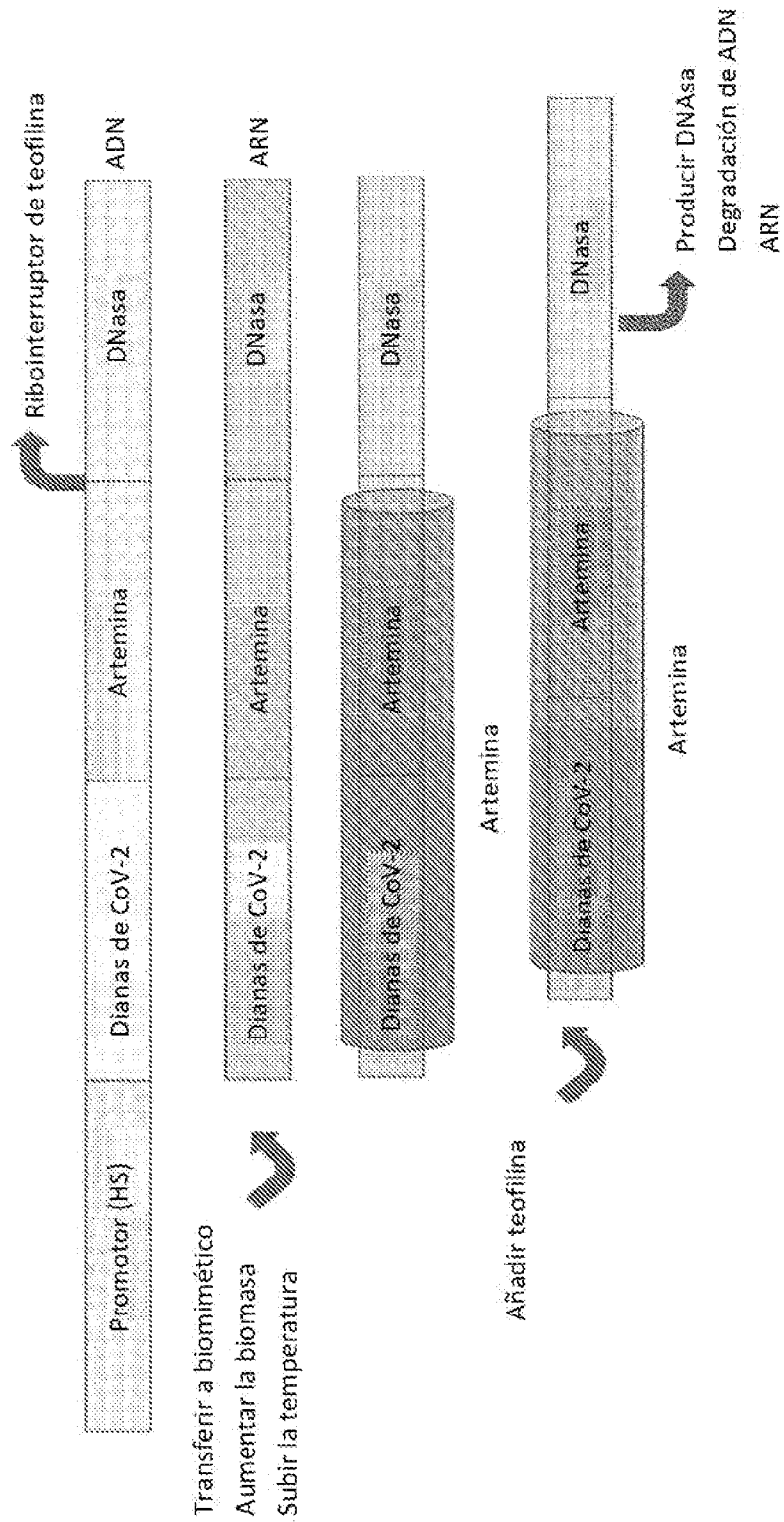


Figura 3

GTTAACACTAGTTGATTAGCTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTGGCGTTTAATACTGTTTAA
 ACCTCTAGAGGTGTGGTAGCCGATGCCGGTGTGGCGCCGGTGACCACAACGACGCGCCCGCTTTGATCGG
 GGACGTCTGCGGCCGACCATTTACGGGTCTTGTGTGCTTGGCGGTCATGGGCCGAACATACTCACCCGGAT
 CGGAGGGCCGAGGACAAGGTCGAACGAGGGGCATGACCCGGTGCGGGGCTTCTTGCCTCGGCATAGGC
 GAGTGCTAAGAATAACGTTGGCACTCGCGACCGGTGAGTGCTAGGTGCGGACGGTGAGGCCAGGCCGTC
 GTCGCAGCGAGTGGCAGCGAGGACAACCTTGAGCCGTCCGTGCGGGGCACTGCGCCCGGCCAGCGTAAGTA
 GCGGGGTTGCCGTACCCGGTGACCCCGTTTCATCCCGATCCGCATGCGGATCCCTGCAGAGTACTCTCT
 TATTGTAACAGCTTAAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAATAATGAGCTTAGTCTGTGCACTACGA
 CAGATGTCTTGTGCTGCCGGTACTACACAACTGCTTGCACTGATGACAATGCGTTAGCTTACTACAACACA
 ACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTTACAGGATTTGAAATGGGCTAGTACTCAGCTG
 GAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATCTCAATGGTAAGTGGTATGATTTCCGTG
 ATTTACATACAAACACGCCAGGTAGTGGAGTTCCTGTTGTAGATTCTTATTATTCATTGTTAATGCCTATATTA
 ACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGACTTAACAAAGCCTTACACAGCTGGATAT
 CTTTAGATTTCATCTAAACGAACAACTAAAATGTCTGATAATGGACCCCAAAATCAGCGAAATGCACCCCG
 CATTACGTTTGGTGGACCCCTCAGATTCACTGGCAGTAACCAGAATGGAGAACGCACTGGGGGCGCGATCAA
 AACAACGTGCGCCCCAAGGTTTACCCAATAATACTGCGTCTTGGTTACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGG
 AAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCGTTCCAATTAACACCAATAGCAGTCCAGATGACCAAATTTGGCT
 ACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAATGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTAT
 TTCTACTACCTAGGAAGTGGGCCAGAAGCTGGCACTTCCCTATGGTGCTAACAAAGACGGGCATCATATGGGTT
 GCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCACATTGGCACCCGCAATCCTGCTAACAAATGCTGCAATC
 GTGCTACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTACGCAGAAGGGAGCAGAGGCCGCGAGTCA
 AGCCTCTTCTCGTTCTCATCACGTAGTCGCAACAGTTCAAGAAATTCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAAC
 TTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTGTCTTGTCTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCA
 GCTTGAGAGCAAAATGTCTGGTAAAGGCCAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGCTG
 AGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAAACGTACTGCCACTAAAGCATACAATGTAAACAAGCTTTCGGCAGAC
 GTGGTCCAGAACAAACCAAGGAAATTTGGGGACCAGGAAGTAATCAGACAAGGAAGTATTACAAACAT
 TGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTCGGAATGTGCGCGATTGGCATGGAAGTC
 ACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATTTGGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGAT
 CAAGTCATTTTGTGAATAAGCATATGATATCTACGTACTCATTCTGTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATA
 GTTAATAGCGTACTTCTTTTCTTGTCTTTCGTGGTATTCTTGTCTAGTTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGA
 TTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAAGCTGAGTCTTGTAACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAA
 AAATCTGAATTCCTTAGAGTTCTGATCTTCTGGTCTAATACGTAAAGCTTAGGAAGGAATGTACATATGGC
 GACCGAGGGGCGCGCAACATCGGCCAGTCGGCCCCGAGGGCAAGGTGCAGATGGACTGCCCGTCGCGC
 CACAACCTCGACCCGGAGTGGGAGAAGGCGTTTGTGGAGCACATCCACCTTGAGCTGGCCTCGTCGTACCA
 CGCATGGTCGATGTGGGCCTTCTACGCCCCGCACTGCAAGGCCGCGGTGGGCATGACCCGCTGTGCGAGT
 GGGCCTCGCACGTCTCGGCCAGCGCGCCGCCGCATGGCCGCTACGTGCTGACCCGCGGCGGCCACGTG
 GACTACAAGGAGATCCCGCCCCGAAGAAGCAGGGCTGGGACAACCTTCAGGACGCCTTCTCGCACTGCGT
 GGCGAACAAGAAGCGCATCTGACCTCGCTCCAGTCGCTGTACCAGTGCTGCCAGTCGAAGGACGCCACT
 GCTCGAAGTTCATCCAGACCGACATGATGGACGAGGTGATCGCGTGGAAACAAGTTTCTGTGCGACTGCCTG
 TCGAACCTGCACTGCATCGGCTCGCAGGGCATGGGACCCTGGGTGTTGACCGCTGGCTGGCCCGCATCGT
 GATGTGCAAGTTCAAGCACCCGAAGATCCCGTCGCTCTCGACCTCGGACCTAGAGTGAACATCCCGAACG
 AGCTGTTGACGCGCGAGGGGACATGGTGCGGCCATCAAGAAGCTGGACTACAAGGACCATGACGGTGA
 CTATAAAGATCACGATATAGATTACAAGGATGACGATGACAAGTGACTTAAGGGTACCGGTGATACCA
 TCGTCTTGATGCCCTGGCAGCACCTGCTAAGGAGGCAACAAGATGCATACCATCTACCGCATCGAGAAGA
 AGGAGAACTACGTGGTGTGGACAAGGGCTTCTGCACGACCGGAGCTGTCTGTGGCAGGCTAAGGGCCT

Figura 4

GTTAACACTAGTTGATTAGCTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCCTTTTTCGCTTAATACTGTTTAA
 ACCTCTAGAGGTGTGGTAGCCGATGCCGTGTTGGCGCCGGTGACCACAACGACGCGCCCGCTTTGATCGG
 GGACGCTCTGCGGCCGACCATTTACGGGCTTGTGTCTGTTGGCGGTCATGGGCCGAACATACTCACCCGGAT
 CCGAGGGCCGAGGACAAGGTCGAACGAGGGGCGATGACCCGGTGGCGGGCTTCTTGCACTCGGCATAGGC
 GAGTGCTAAGAATAACGTTGGCACTCGCGACCGGTGAGTGCTAGGTGCGGACGGTGAGGCCAGGCCCGTC
 GTCGCAGCGAGTGCCAGCGAGGACAACCTTGAGCCGTCCGTGCGGGCACTGCGCCCGGCCAGCGTAAGTA
 GCGGGGTTGCCGTACCCCGGTGACCCCGTTTCATCCCGATCCGCATGCGGATCTCGACACTTGAACAGCC
 CTATGTGTTTCATCAAAACGTTCCGGATGCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGA
 ACTCGAAGGCATTACGTACGGTCGTAGTGGTGAGACACTTGGTGCTCTTGTCCTCATGTGGGCGAAATACC
 AGTGGCTTACCGCAAGGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGCCATAGTTACGGCGCCG
 ATCTAAAGTCATTGACTTAGGGCAGCAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAACCTGGAACA
 CTAAACATAGCAGTGGTGTACCCGTGAACCTCATGCGTGAGCTTAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTC
 GATAACAACCTTCTGTGGCCCTGATGGCTACAAGCTTAAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCA
 AAATTCAAGACTCACTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGAAAACTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCAC
 AAGCTTTAAACACGCTTGTAAACAACCTAGCTCCAATTTGGTGCAATTTCAAGTGTTTAAATGATATCCTT
 TCACGCTTGACAAAGTTGAGGCTGAAGTGCAAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGACTTCAAAGTTTGCA
 GACATATGTGACTCAACAATTAATTAGAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAT
 GTAGATCGATCCCTGCAGAGTACTCTTATTGTAAACAGCTTTAAGGGCCAATTCTGCTGTCAAATTACAGAA
 TAATGAGCTTAGTCTGTTGCACTACGACAGATGTCTTGCTGCTGCCGTTACTACACAACTGCTTGCACTGAT
 GACAATGCGTTAGCTTACTACAACACAACAAAGGGAGGTAGGTTTGTACTTGCACTGTTATCCGATTTACAG
 GATTTGAAATGGCTAGTACTCAGCTGGAAATGCTGGTATTGTTGGTGTACTGACATTAGATAATCAAGATC
 TCAATGGTAACCTGGTATGATTTCGGTGATTTTCATACAAACCACGCCAGGTAGTGGAGTTTCTGTTGTAGATT
 CTTATTATTCATTGTTAATGCCATATTAACCTTGACCAGGGCTTTAACTGCAGAGTCACATGTTGACACTGAC
 TTAACAAAGCCTTACACAGCTGGATATCTTTAGATTTTCATCTAAACGAACAACTAAAAATGCTGATAATGGA
 CCCCCAAATCAGCGAAATGCACCCGCAATTACGTTTGGTGGACCTCAGATTCAACTGGCAGTAACCAGAAT
 GGAGAACGCAGTGGGGCGGATCAAAACAACGTCCGCCCCAAGGTTTACCCAATAACTGCGTCTTGTT
 CACCGCTCTCACTCAACATGGCAAGGAAGACCTTAAATTCCTCGAGGACAAGGCCCTTCCAATTAACACCAA
 TAGCAGTCCAGATGACCAAAATTGGCTACTACCGAAGAGCTACCAGACGAATTCGTGGTGGTGACGGTAAAA
 TGAAAGATCTCAGTCCAAGATGGTATTTCTACTACCTAGGAACCTGGGCCAGAAGCTGGACTTCCCTATGGTG
 CTAACAAAGACGGCATCATATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCAAAAGATCATTGGCACC
 CGCAATCCTGCTAACAATGCTGCAATCGTGCTACAACCTTCTCAAGGAACAACATTGCCAAAAGGCTTCTAC
 GCAGAAGGGAGCAGAGGGCGGCAGTCAAGCCTCTTCTGTTCCCTCATCACGTAGTCGAACAGTTCAAGAAA
 TTCAACTCCAGGCAGCAGTAGGGGAACCTTCTCTGCTAGAATGGCTGGCAATGGCGGTGATGCTGCTCTTG
 TTTGCTGCTGCTTGACAGATTGAACCAGCTTGAGAGCAAAATGCTGGTAAAGGCCAACAAACAAGGCC
 AAATGTCACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCTTCTAAGAAGCCTCGGCAAAACGTAAGTCCACTAAAGCAT
 ACAATGTAACACAAGCTTTCGGCAGACGTGGTCCAGAACAACCCAAAGGAAATTTGGGGACCAGGAATA
 ATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCGCAAAATGCACAATTTGCCCCAGCGCTTCAGCGTTCTTC
 GGAATGTCGCGCATTGGCATGGAAGTCACACCTTCGGGAACGTGGTTGACCTACACAGGTGCCATCAAATT
 GGATGACAAAGATCCAAATTTCAAAGATCAAGTCATTTTGTGAATAAGCATATGATATCTACGTACTCATTC
 GTTTCGGAAGAGACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGTACTTCTTTTCTTGCTTTCTGTTGTTCTTGCTAG
 TTACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCGATTGTGTGCGTACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTCTTGTA
 ACCTTCTTTTACGTTTACTCTCGTGTTAAAAATCTGAATTCCTTCTAGAGTTCCTGATCTTCTGGTCTAATACGT
 AAAGCTTAGGAAGGAATGTACATATGGCGACCGAGGGCGCGCGCAACATCGGCCAGTGGCCCCGGAGGG
 CAAGGTGCAGATGGACTGCCCGTCGCGCCACAACCTTCGACCCGGAGTGCGGAGAAGGGCTTTGTGGAGCAC
 ATCCACCTTGAGCTGGCCTCGTCGTACACGCATGGTCGATGTGGGCTTCTACGCCCGCGACTGCAAGGCC

Figura 5

GCAUGCGGAUCCCCUGCAGAGUACUCUCUUAUUGUAAACAGCUUUAAGGGCCAAUUCUGCUGUCAAAU
 ACAGAAUAAUGAGCUUAGUCCUGUUGCAGUACGACAGAUUGUCUUGUGCUGCCGUAUACACAAACU
 GCUUGCAGUAGUACAAUGCGUAGCUUACUACAACACAACAAAGGGAGGUAGGUUUGUACUUGCAC
 UGUUAUCCGAUUAACAGGAUUGAAUUGGCUAGUACUCAGCUGGAAUUGCUGGUUUGUUGGUGU
 ACUGACAUUAGAUAAUCAAGAUUCUAAUGGUAACUGGUUAGAUUUCGGUGAUUUAUACAACACAG
 CCAGGUAGUGGAGUUCUGUUGUAGAUUCUUAUUAUUAUUGUUAUUGCCUUAUUAACCUUGACC
 AGGGCUUUAACUGCAGAGUCACAUUGUAGACUAGACUUAACAAAGCCUUAACACAGCUGGAUUCU
 AGAUUUAUCUAAACGAACAAACUAAAAUGUCUGAUAAUGGACCCCAAAUUCAGCGAAUUGCACCCCG
 CAUUAACGUUUGGUGGACCCUCAGAUUACAACUGGCAGUAACCAGAAUGGAGAACCGCAGUGGGGCGCGA
 UCAAAACAACGUCGGCCCCAAGGUUUAACCAUAAUACUGCGUCUUGGUUACCCGCUCUCACUCAACA
 UGGCAAGGAAGACCUUAAAUUCCUUCGAGGACAAGGCGUUCCAAUUAACACCAAUAGCAGUCCAGAUG
 ACCAAAUUGGCUACUACCGAAGAGCUACAGACGAAUUCGUGGUGGUGACGGUAAAAUGAAAGAUUCU
 CAGUCCAAGAUUGGUUUAUUCUACUACCUAGGAACUGGGCCAGAGCUGGACUUCUUAUGGUGCUAAC
 AAAGACGGCAUCAUAUGGGUUGCAACUGAGGGAGCCUUGAAUACACCAAAAGAUACAUUGGCACCCG
 CAAUCCUGCUAACAAUGCUGCAUUCGUGCUACAACUUCUUAAGGAACAACAUUGCCAAAAGGCUUCU
 ACGCAGAAAGGAGCAGAGGGCGCAGUCAAGCCUUCUUCGUGUCCUUAUCAGUAGUCGCAACAGUUA
 AGAAAUUAACUCCAGGCAGCAGUAGGGGAACUUCUCCUGCUAGAAUGGUGGCAUUGGCGGUGAUG
 CUGCUUCUGCUUUGCUGCUGCUUGACAGAUUGAACAGCUUGAGAGCAAAUUGCUGGUAAAGGCCA
 ACAACAACAAGGCCAAACUGUCACUAAGAAUUCUGCUUGCUGAGGCUUCUAAGAAGCCUUGGCAAAAC
 GUACUGCCACUAAAGCAUACAAUGUAACACAAGCUUUCGGCAGACGUGGUCAGAAACAAACCCAAAGGA
 AAUUAUUGGGGACCAGGAACUAAUCAGACAAGGAACUGAUUACAACAUAUUGGCCGCAAAUUGCACAUA
 UUGCCCCCAGCGCUUCAGCGUUCUUCGGAAUGUCGCGCAUUGGCAUGGAAGUCACACCUUCGGGAAC
 GUGGUUGACCUACACAGGUGCCAUCAAAUUGGAUGACAAGAUCCAAAUUUAAGAUAAGUUAU
 UUGCUGAAUAAGCAUAUGAUUUCUACGUACUUAUUGUUAACGUGAGUCUUGUAAAACCUUCUUAUACGUUU
 AAUAGCGUACUUCUUAUUCUUGCUUUCGUGGUUAUUCUUGCUAGUUAACUAGCCAUCCUUAUCUGCGC
 UUCGSAUUGUGUGCGUACUGCGCAUAUUGUUAACGUGAGUCUUGUAAAACCUUCUUAUACGUUU
 ACUCUCGUGUUAUAAAUUCUGAAUUCUUCUAGAGUUCUGAUUCUUGGUCUAAUACGUAAAGCUUAG
 GAAGGAUUGUACAUUUGGCGACCGAGGGGCGCGCAACUUGGCCAGUCGGCCCCGAGGGCAAGGU
 GCAGAUUGGACUGCCGUGCGGCCACAACUUGGACCCGGAGUGCGGAGAAGGCGUUGUGGAGCACAUC
 ACCUUGAGCUGGCCUUGUUGUACACGCAUGGUCGAUGUGGGCCUUCUACGCCCGCGACUGCAAGGCC
 GCGUGGGCAUGACCCGCCUGUGCGAGUGGGCCUCGCACGUCUCGGCCAGCGCGCCCGCCGCAUGGC
 CGCCUACGUGCUGACCCGCGCGGCCACGUGGACUACAAGGAGAUCCCGGCCCGAAGAAGCAGGGCU
 GGGACAACUUCGAGGACGCCUUCUUGCAGUGCGUGGCGAACAGAAGCGCAUCCUGACCUCGCUCCAG
 UCGCUGUACCAUGCUGCCAGUCGAAGGACGCCACUGCUGCAACUUAUCCAGACCGACAUGAUGGA
 CGAGGUGAUCGCGUGGAACAAGUUCUUGUGGACUGCCUGUGCAACCUUGCACUGCAUCGGCUCGCG
 GGC AUGGGACCGUGGGUGUUCGACCGCUGGCGUGGCCCGCAUCUGAUGUGAAGUUAAGCACCCGA
 AGAUCCCGUCGCUUCGACCUUGGACCUAGAGUCGAACAUCGGAACGAGCUGUUGACCGCGAGGGC
 GACAUGGUGCGCGCAUCAAGAAGCUGGACUACAAGGACCAUGACGGUGACUUAUAAAGAUACAGUA
 UAGAUUACAAGGAUGACGAUGACAAGUGACUUAAGGGUACCGGUGAUACCAGCAUCGUCUUGAUGCC
 CUGGCAGCACCCUGCUAAGGAGGCAACAAGAUUGCAUACCAUCUACCGCAUCGAGAAGAAAGGAGACUA
 CGUGGUGCUGGACAAGGGCUUCCUGCACGACCGCGAGCUGUGGCGAGGCUAAGGGCCUGCGGCC
 UUCAUGCUGUGCAUGCCGAACGACUGGGUGUUAACAUGAAGGACCUCCAGAACCGCUCGAAGAACGG
 UCGGACGCGCACCUACCGCAUUAUGAAGGAGCUGAUUGAGGGCGGCUACGUGACCGCGUGGAGAAC
 GCGACGCGCGCAAGUUCGGCAAGGUGGAGUACGUGGUCCACGAGGUGAAGCAGUCGCGCACACCGA
 GUCGCGGACACCGUGCCGCCUUGCACCGAGAACCGUACCCCGGCAACCCGUACCCCGCAACCCGUAC

Figura 6

[illegible]

Figura 7