

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 165**

21 Número de solicitud: 201430956

51 Int. Cl.:

A01N 63/02 (2006.01)

C12N 7/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

24.06.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.12.2015

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA (40.0%)
Campus de Arrosadia s/n (OTRI) Edificio del
Rectorado
31006 Pamplona (Navarra) ES;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (40.0%) y
INSTITUTO DE ECOLOGÍA, A.C. (20.0%)

72 Inventor/es:

ARRIZUBIETA, Maite;
OIHANE, Simón;
CABALLERO MURILLO, Primitivo y
WILLIAMS, Trevor

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico**

57 Resumen:

Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico.

Se describen dos nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera, HearSNPV, HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6, cada uno procedente de mezclas de genotipos obtenidas de localizaciones y cultivos diferentes. Cada uno de ellos tiene una actividad insecticida específica frente a larvas de H. armigera comparable a la de los insecticidas comerciales habituales. Además, la mezcla de los dos genotipos, particularmente en proporción 1:1 con viriones co-ocuidos de genotipos mezclados, es capaz de controlar las plagas de H. armigera en cultivo de tomate, siendo tan eficaz como los insecticidas utilizados habitualmente, químicos o biológicos. Su uso como bioinsecticida representa una tecnología segura para los vertebrados, por ser específico de artrópodos. Además puede producirse con facilidad y buen rendimiento por inoculación oral de larvas de H. armigera con cuerpos de oclusión de HearSNPV.

ES 2 555 165 A1

DESCRIPCIÓN

Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV), procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico

Campo de la invención

- 5 La invención se adscribe al sector técnico de los plaguicidas biológicos de aplicación al control de plagas de insectos. Concretamente, la invención se refiere a dos nuevos genotipos de un nucleopoliedrovirus que es capaz de infectar a larvas del lepidóptero *Helicoverpa armigera* (Hübner, 1809), a composiciones que comprendan uno o varios de los nuevos genotipos, a un procedimiento para su producción y su uso para el control de plagas del mencionado insecto.

10 Antecedentes de la invención

- En España el cultivo del tomate ocupa 59.300 hectáreas, con una producción mayor de 4,3 millones de toneladas al año, es el cuarto país productor de tomate, sólo por detrás de Estados Unidos (California), China e Italia (http://www.magrama.gob.es/estadistica/pags/anuario/2011/AE_2011_13_06_27_01.pdf). La mayor parte del tomate se cultiva en Extremadura (73%), Andalucía (13%) y valle del Ebro (10%) (<http://www.navarraagraria.com/n184/artoma11.pdf>). En Portugal, el cultivo de tomate también ocupa un lugar importante, con 15.300 hectáreas y una producción de más de 1,1 millones de toneladas (http://www.ine.pt/ine_novidades/Estatisticas_Agricolas_2011/index.html#). Entre las plagas que afectan al cultivo del tomate, la más importante es el taladro del tomate, *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) (Torres-Vila et al., 2003). A escala mundial, pocas plagas causan tantas pérdidas económicas como el noctúido *H. armigera* (Cunningham et al., 1999; Reed y Pawar, 1982). En España *H. armigera* ha sido una de las plagas clave en cultivos extensivos como el algodón y el maíz, pero desde hace algo más de una década está cobrando igual grado de importancia en los invernaderos hortícolas del Levante español, desde donde se ha extendido al resto de las regiones españolas y a Portugal (Torres-Vila et al., 2003). Actualmente está considerada como la especie fitófaga más problemática en gran parte de los cultivos de tomate al aire libre de la región mediterránea (Torres-Vila et al., 2003). Las larvas pueden atacar al cultivo en cualquier estado fenológico, sin embargo, el periodo preferido por las hembras para ovipositar es el de la floración. Su preferencia por las partes de la planta con alta concentración en nitrógeno, como las estructuras reproductivas (flor y fruto) y los puntos de crecimiento, hace que su acción influya de forma muy directa en la cosecha. Además, es una especie muy polífaga, y posee una gran movilidad, alta fecundidad y multivoltismo, por lo que sus niveles de población pueden variar rápidamente en el espacio y en el tiempo. Los controles de calidad de las empresas conserveras de tomate establecen el límite de daños entre el 2 y el 5% de los tomates cosechados. Si hay larvas presentes, este límite se reduce al 0-2% (Torres-Vila et al., 2003). Estos reducidos límites de calidad ponen de manifiesto la necesidad de un método de control eficaz contra la plaga *H. armigera*.

- El control de *H. armigera* se realiza habitualmente mediante la aplicación de insecticidas químicos (Torres-Vila et al., 2003). Sin embargo, el uso indiscriminado de los insecticidas de síntesis ha acarreado diversos problemas, como el incremento de los costes de producción, aparición de resistencias a distintas materias activas, reducción de la fauna útil, disminución de la calidad por el incremento de los residuos químicos en frutos y derivados (Torres-Vila et al., 2000). Estos hechos han favorecido la búsqueda de otros métodos de control, entre ellos virus y otros microorganismos entomopatógenos (Moscardi, 1999).

La familia Baculoviridae (baculovirus) es la más ampliamente estudiada de todas las que afectan a insectos por su utilidad para el hombre, ya que presentan características muy deseables como bioinsecticidas: elevada patogenicidad, compatibilidad con los enemigos naturales de las plagas, alta especificidad (infectan específicamente a artrópodos) (Gröner,

- 1986), persistencia duradera en lugares protegidos de la luz ultravioleta, elevada transmisión horizontal y, por lo tanto, capacidad para originar epizootias (Caballero et al., 1992; Gelernter y Federici, 1986). Además se pueden formular de igual manera que los insecticidas químicos de síntesis, son perfectamente compatibles con éstos y pueden ser aplicados con equipos convencionales (Cherry y Williams, 2001). Se han recogido aislados de baculovirus en distintos lugares del mundo, los cuales han sido caracterizados a nivel biológico y bioquímico (Gelernter y Federici, 1986; Caballero et al., 1992; Hara et al., 1995). Además, algunos de ellos se encuentran actualmente registrados como insecticidas en varias partes del mundo y se utilizan en el control de plagas (Moscardi, 1999).
- 10 Antiguamente los baculovirus se clasificaban en base a la morfología de los cuerpos de oclusión virales (OBs por sus siglas en inglés), comprendiendo dos géneros: *Nucleopolyhedrovirus*, en los que los cuerpos de oclusión están formados por poliedrina, con forma de poliedro irregular, y *Granulovirus* (GV), en los que los cuerpos de oclusión están formados por granulina, con forma de gránulo (Theilmann et al., 2005). Sin embargo, una clasificación más actual, basada en la filogenia (homología a nivel genómico), divide la familia Baculoviridae en cuatro géneros: *Alphabaculovirus* (los nucleopoliedrovirus [NPV] específicos de lepidópteros), *Betabaculovirus* (GV específicos de lepidópteros), *Deltabaculovirus* (NPV específicos de dípteros) y *Gammabaculovirus* (NPV específicos de himenópteros) (Jehle et al., 2006).
- 20 Los baculovirus poseen un genoma circular de ADN de doble cadena envuelto por una cápsida de naturaleza proteica, formando la nucleocápsida, que a su vez queda rodeada por una envuelta trilaminar compuesta por una capa de proteínas entre dos capas de lípidos, la cual es adquirida durante la replicación del virus, constituyendo el virión (Caballero et al., 2001). Dicha membrana lipoproteica puede ser adquirida de dos maneras diferentes, constituyendo a su vez dos tipos de viriones. Si las nucleocápsidas permanecen en la misma célula en la que han sido formadas adquieren una membrana sintetizada *de novo*, dando lugar a los viriones derivados de cuerpos de oclusión (occlusion derived virus, ODV), los cuáles quedan después envueltos en una matriz formada por una única proteína dando lugar al cuerpo de oclusión (occlusion body, OB). Sin embargo, otras nucleocápsidas, una vez han sido sintetizadas, se mueven y abandonan la célula huésped, adquiriendo la membrana a partir de la membrana del citoplasma de la célula huésped cuando la atraviesa por puntos concretos donde se encuentra insertada una glicoproteína codificada por el virus (GP64 o proteína F, dependiendo del virus). A estos viriones se les denomina viriones brotados (budded virus, BV) y se encuentran libres en la cavidad hemocélica del huésped, siendo los responsables de propagar la infección a las células de distintos tejidos. En esta fase todos los baculovirus sintetizan grandes cantidades de poliedrina (en el caso de los nucleopoliedrovirus, NPVs) o granulina (en el caso de los granulovirus, GVs), las cuales cristalizan formando una matriz o cuerpo de oclusión (OB) con forma de poliedro irregular (poliedrina) o de gránulo (granulina). Por esa razón, a los OB de poliedrina se les conoce también como poliedros y a los de granulina se les conoce también como gránulos. Al final del proceso infeccioso, que se completa entre tres y seis días, la larva muere conteniendo en su cavidad hemocélica grandes cantidades de cuerpos de oclusión que son fácilmente observables al microscopio óptico. Como consecuencia del proceso infeccioso, el tegumento de la larva se degrada liberando millones de cuerpos de oclusión que contaminan el follaje de las plantas, los cuales constituyen el inóculo que sirve para dar origen a un nuevo proceso infeccioso en otros huéspedes susceptibles (Caballero et al., 2001).
- 45 Por tanto, los baculovirus presentan dos tipos de viriones o partículas víricas infectivas que son morfológicamente y funcionalmente diferentes. Los ODVs están presentes en todos los baculovirus conocidos, y son las partículas infecciosas responsables de la infección primaria en las células epiteliales del mesenterón (tubo digestivo) y por tanto, responsables de la transmisión horizontal del virus entre los individuos susceptibles. Los BVs por su parte contienen siempre una sola nucleocápsida y son, en todos los casos, morfológicamente iguales (Fig. 1A). Estos BVs son las partículas infecciosas responsables de diseminar la infección entre

los órganos y tejidos de la cavidad hemocélica del huésped que son susceptibles, dando lugar a la infección secundaria, así como en los cultivos celulares *in vitro* (Caballero et al., 2001). En los cuerpos de oclusión de los NPVs quedan incluidos varios ODVs mientras que en el gránulo o GVs solamente uno. Morfológicamente, los ODVs de los nucleopoliedrovirus pueden ser de
 5 dos tipos distintos: los denominados simples (dando lugar a los nucleopoliedrovirus de tipo simple o single nucleopolyhedrovirus, SNPV) que contienen una única nucleocápsida por virión, o de tipo múltiple (nucleopoliedrovirus de tipo múltiple o multiple nucleopolyhedrovirus, MNPV) que contienen de una hasta varias nucleocápsidas por virión (Fig. 1B).

Los cuerpos de oclusión, ya sean poliedros o gránulos, proporcionan protección a los viriones preservando la capacidad infecciosa de estos virus fuera del huésped, ya que son capaces de persistir en el medio durante largos periodos en lugares protegidos de la luz ultravioleta, son insolubles en agua, resistentes a la putrefacción y desintegración por agentes químicos y también a tratamientos físicos como la congelación, la desecación o liofilización. En cambio, los
 10 cuerpos de oclusión son solubles en soluciones alcalinas, como las que se producen en el tubo digestivo de algunos insectos (pH 9-11), lo que permite la liberación de los ODVs para que comience la infección (Caballero et al., 2001).

Los baculovirus se han aislado de más de 500 especies de insectos, principalmente del orden Lepidoptera, entre las que se encuentran muchas de las plagas agrícolas más importantes. Además de una importante diversidad interespecífica, los baculovirus presentan una gran
 20 diversidad intraespecífica, la cual se ha demostrado tanto en la caracterización de diferentes aislados geográficos del mismo virus como dentro de un mismo aislado, ya que los aislados silvestres comprenden frecuentemente distintas variantes genotípicas. Para diferenciar y caracterizar tanto aislados como genotipos presentes dentro de un mismo aislado se recurre habitualmente al análisis del ADN viral con enzimas de restricción, ya que proporciona perfiles
 25 característicos de cada aislado o genotipo (Erlandson et al., 2007; Figueiredo et al., 1999; Harrison y Bonning, 1999).

Estas diferencias genómicas entre los distintos aislados y genotipos de un mismo virus pueden dar lugar a diferencias significativas en sus características insecticidas, como la patogenicidad, que se define como la cantidad de inóculo necesario para matar a un porcentaje de la
 30 población, la virulencia, o velocidad con la que se mata al insecto, y la productividad viral. Otras características fenotípicas que se pueden ver afectadas son el espectro de huésped, el tamaño de los cuerpos de oclusión y la licuefacción de las larvas (Cory et al., 2005; Harrison et al., 2012). Conocer la diversidad intrapoblacional de los baculovirus tiene, por tanto, especial importancia a la hora de diseñar bioinsecticidas, cuyas materias activas deberán incluir las
 35 cepas o genotipos con mayor potencial insecticida. Por otro lado, se sabe que poblaciones locales de insectos son más susceptibles a aislados nativos del virus (Barrera et al., 2011; Bernal et al., 2013a), por lo que sería conveniente seleccionar un aislado del virus con el mismo origen geográfico que las poblaciones a las que se desea combatir.

De forma natural las larvas de *H. armigera* se ven infectadas por un nucleopoliedrovirus conocido de forma abreviada como HearSNPV (*Helicoverpa armigera* single nucleopolyhedrovirus, género *Alphabaculovirus*). Se trata de un nucleopoliedrovirus de tipo simple (SNPV) que infecta también larvas de otros miembros de los géneros *Helicoverpa spp.* y *Heliiothis spp.*, como por ejemplo larvas de *Helicoverpa zea*. Se han caracterizado aislados de
 40 HearSNPV en diferentes regiones del mundo, como China o Kenia (Chen et al., 2001; Ogembo et al., 2005). También se han obtenido aislados de este virus en España y Portugal (Figueiredo et al., 1999, 2009), donde provoca epizootias naturales en poblaciones de *H. armigera*. Hasta la fecha se han caracterizado varios aislados de este virus siendo los siguientes los más estudiados:

- Dos genotipos puros procedentes de China, cuyos genomas han sido completamente
 50 secuenciados, HearSNPV-G4 (Chen et al., 2001) y HearSNPV-C1 (Zhang et al., 2005), a los

que se hará referencia a lo largo de la presente memoria de forma abreviada como HearG4 y HearC1. Guo y colaboradores (2006) compararon la actividad biológica de estos dos genotipos. En términos de la relación concentración/dosis- mortalidad, HearC1 resultó 2,8 veces más patógeno que HearG4 frente a larvas de tercer estadio de una población de *H. armigera* procedente de China. Además, las larvas infectadas con HearC1 murieron 9 horas antes que las infectadas con HearG4. El artículo de Zhang y colaboradores del año 2005 compara los genomas de estos dos genotipos, observando una identidad en la secuencia de nucleótidos del 98,1%. La comparación de estos dos genomas muestra cuatro regiones variables entre estos dos genotipos, las regiones homólogas 1, 4 y 5 (hr1, hr4 y hr5) y la región *bro-b*. Las regiones homólogas (hr) son zonas intergénicas que están presentes en muchos de los baculovirus, y se encuentran localizadas múltiples veces a lo largo del genoma. Se caracterizan por la presencia de múltiples e imperfectas secuencias repetidas. En el genoma de HearSNPV aparecen cinco regiones homólogas. En la figura 1 del artículo de Chen y colaboradores (2000) aparecen los perfiles de restricción con las endonucleasas de restricción *Bam*HI, *Bgl*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I (Fig. 2 de la presente solicitud). En la Tabla 1 de dicho artículo se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción generados por cada una de dichas endonucleasas de restricción (Tabla 1). Los genomas completos de HearG4 y de HearC1 están accesibles en la base de datos del GenBank con los números de acceso AF271059 y AF303045, respectivamente. El genotipo HearG4 se encuentra actualmente comercializado para el control de *H. armigera* en cultivo de algodón en China (Zhang, 1994).

Tabla 1: Tamaños estimados de los fragmentos de HearG4 obtenidos por digestión con *Bam*HI, *Bgl*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I y tamaño total estimado del genoma (Chen et al., 2000).

Fragmento	<i>Bam</i> HI	<i>Bgl</i> II	<i>Eco</i> RI	<i>Hind</i> III	<i>Kpn</i> I	<i>Pst</i> I	<i>Sac</i> I	<i>Xho</i> I
A	37,3	24,5	14,1	22,2	55,5	39,0	65,0	36,5
B	31,8	18,5	13,9	16,5	34,2	36,8	22,3	34,6
C	14,4	15,8	9,8	14,7	23,6	32,3	19,3	20,0
D	14,0	14,8	9,1	12,8	9,8	11,8	9,7	11,0
E	12,7	13,7	9,0	11,6	6,1	6,1	9,4	10,9
F	7,7	12,1	6,8	10,8	0,9	3,4	4,4	7,0
G	3,9	7,1	6,4	10,2		0,6		4,4
H	3,3	5,9	6,0	10,1				3,5
I	1,9	4,9	6,0	7,3				2,2
J	1,8	4,3	5,8	6,5				
K	1,3	3,4	5,6	3,2				
L		2,6	4,7	2,7				
M		2,5	4,6	1,5				
N			4,5					
O			4,4					
P			4,3					

Q									3,7
R									3,3
S									3,1
T									1,7
U									1,0
V									0,8
W									0,5
X									0,5
Y									0,5
Total	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1	130,1

5 - Un aislado procedente de Kenia, HearSNPV-NNg1, al que se hará referencia en la presente memoria como HearNNg1, cuyo genoma también se encuentra completamente secuenciado (Ogembo et al., 2009). HearNNg1 fue seleccionado por Ogembo y colaboradores (2007) como el aislado con las mejores características para ser desarrollado como bioinsecticida frente a larvas de *H. armigera* en Japón. HearNNg1 resultó entre 3,2 y 82,6 veces más patogénico que el resto de aislados estudiados, y 311,5 veces más patogénico que el aislado chino HearG4, frente a larvas de tercer estadio. Además, el aislado NNg1 mató a las larvas de tercer estadio de *H. armigera* entre 0,4 y 1,8 días antes que el resto de aislados, y 4,3 días antes que el genotipo HearG4. En la figura 1 de dicho artículo se muestran los perfiles de restricción con las endonucleasas *Bgl*II y *Xba*I de los aislados caracterizados (Fig. 3 de la presente solicitud). En la Tabla 2 del mismo artículo se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción de los distintos aislados digeridos con las endonucleasas *Bgl*II, *Xba*I y *Hind*III (Tabla 2).

15 Tabla 2: Tamaños estimados de los fragmentos de HearNNg1 (NNg1) y otros aislados procedentes de Sudáfrica (NS2), Kenia (NMa1), Zimbabue (NZ3), Tailandia (NT1) y China (G4) obtenidos por digestión con *Bgl*II, *Xba*I y *Hind*III y tamaño total estimado de los genomas (Ogembo et al., 2007).

Fragmento	<i>Bgl</i> II						<i>Xba</i> I					
	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4
A	23,7	25,5	25,5	23,7	23,7	25,5	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2
B	18,7	18,7	18,7	18,7	18,7	18,7	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0
C	15,3	15,3	15,3	15,3	15,3	15,3	11,9	11,9	11,9	11,9	12,4	11,9
D	15,0	15,0	15,0	15,0	13,3	15,0	10,6	10,6	10,6	10,6	11,9	10,6
E	13,3	13,3	13,3	13,3	12,4	13,3	9,3	9,3	9,3	9,3	10,6	9,3
F	12,4	12,4	12,4	11,5	10,7	12,4	9,1	9,1	7,2	9,1	9,3	9,1
G	10,7	10,7	10,7	10,7	9,4	6,9	7,2	7,2	6,2	7,2	9,1	7,2
H	9,4	6,9	6,9	6,9	8,8	5,8	6,2	6,2	6,1	6,2	6,2	6,2

ES 2 555 165 A1

I	4,3	4,3	4,3	4,3	6,9	5,0	6,1	6,1	5,9	6,1	5,9	5,9
J	3,3	3,3	3,3	3,3	4,3	4,3	5,9	5,9	5,7	5,8	5,7	5,8
K	2,7	2,6	2,6	3,2	3,3	3,3	5,7	5,7	5,5	5,7	5,5	5,7
L	2,5	1,3	1,3	2,6	2,7	2,6	5,5	5,5	5,4	5,5	4,0	5,5
M	-	-	-	1,3	2,5	2,5	5,4	5,4	4,8	5,4	3,6	4,0
N							3,4	4,8	4,6	4,8	3,3	3,3
O							3,2	4,6	3,6	3,4	3,2	3,2
P							3,1	4,4	3,2	3,2	2,1	2,5
Q							1,9	3,6	1,6	1,6	1,6	2,1
R							1,6	3,1	1,2	1,2	1,2	1,9
S							1,2	1,9	1,1	1,1	1,1	1,6
T							1,1	1,6	1,0	1,0	1,0	1,3
U							1,0	1,2	-	-	-	1,2
V								1,1	-	-	-	1,1
W								1,0	-	-	-	-
Total	129,3	131,3	129,3	129,8	132	130,6	137,4	126,6	122,1	126,2	124,9	126,6

Tabla 2 Continuación

Fragmento	<i>Hind</i> III					
	NNg1	NS2	NMa1	NZ3	NT1	G4
A	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6
B	14,5	17,1	17,1	17,1	14,5	14,5
C	13	13,5	13,5	13,5	14,5	14,5
D	11	13	13	13	13	13
E	10,8	11	11	11	11	11
F	10,7	10,8	10,4	10,8	10,8	10,7
G	10,4	10,4	10	10,4	10,4	10,4
H	10	10	8,2	10	10	10
I	7,7	8,2	7,5	7,5	7,5	7,5
J	7,5	7,5	4	3,3	6,7	6,7
K	6,7	3,3	3,3	2,6	4	3,3
L	3,3	2,6	3	1,9	2,6	2,6
M	2,6	1,5	2,6	1,5	1,5	1,5
N	1,5		1,5	-	-	-

O						
P						
Q						
R						
S						
T						
U						
V						
W						
Total	131,5	132,3	127,7	125,2	132,2	131,4

Por otro lado, el artículo de Ogembo y colaboradores (2009) compara el genoma de HearNNg1 con los genomas de los genotipos chinos HearC1 y HearG4, así como con el genoma del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa zea* (HzSNPV). El genotipo NNg1 muestra las mayores diferencias con los genomas de HearC1, HearG4 y HzSNPV en las regiones homólogas (hr) y en los genes *bro*, al igual que ocurría en la comparación de los genomas de HearC1 y HearG4. El genoma completo de HearNNg1 está accesible en la base de datos del GenBank con el número de acceso AP010907.

- Un aislado procedente de Australia, HearSNPV-Aus, al que se hará referencia en la presente memoria de la forma abreviada HearAus, cuyo genoma ha sido completamente secuenciado y está disponible en la base de datos del GenBank con el número de acceso JN584482.

- Siete aislados procedentes de la Península Ibérica, cinco españoles, HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, y dos portugueses, HearPT1 y HearPT2 (Arrizubieta et al., 2014; Figueiredo et al., 1999, 2009). Figueiredo y colaboradores (1999) seleccionaron el aislado HearSP1 como el aislado con las mejores características insecticidas, ya que fue dos veces más patógeno que el aislado HearSP2 frente a larvas de segundo estadio de una población de *H. armigera* procedente de Portugal. Posteriormente, en un nuevo estudio realizado por Figueiredo y colaboradores (2009) se determinó que los aislados HearSP7, HearPT1 y HearPT2 presentaban las características más favorables como bioinsecticidas, pero en este trabajo no se incluyó el aislado HearSP1. En un estudio realizado recientemente en nuestro laboratorio en el que se compararon todos estos aislados de la Península Ibérica, se seleccionó el aislado HearSP1 por sus mejores características insecticidas contra *H. armigera*, ya que aunque presenta la misma patogenicidad que el resto de aislados estudiados, es el más virulento y además se encuentra entre los más productivos en términos de la cantidad de cuerpos de oclusión producidos en cada insecto infectado (Arrizubieta et al., 2014). En la figura 1B del artículo de Figueiredo y colaboradores (2009) aparecen los perfiles de restricción con la endonucleasa *BglII* de los aislados españoles HearSP1, HearSP2, HearSP3, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, y de los aislados portugueses HearPT1 y HearPT2 (Fig. 4A de la presente solicitud). La figura 1 del artículo de Arrizubieta y colaboradores (2014) muestra los perfiles de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4 con la endonucleasa *EcoRI* (Fig. 4B de la presente solicitud), y en la Tabla 1 de dicho artículo se indican los tamaños de los fragmentos de restricción (Tabla 3).

Tabla 3. Tamaños estimados de los fragmentos de HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4, y tamaño real de los fragmentos de HearG4

ES 2 555 165 A1

generados *in silico* (G4*) a partir de la secuencia (AF271059) obtenidos por digestión con *EcoRI* y tamaño total estimado de los genomas (Arrizubieta et al., 2014).

Fragmento	Aislados HearSNPV								
	SP1	SP2	SP4	SP7	SP8	PT1	PT2	G4	G4*
A	13,4	13,4	13,4	13,2	13,4	13,4	13,4	14,3	14,13
B	10,7	13,2	10,7	10,0	10,7	10,7	10,7	13,4	13,45
C	9,3	10,7	9,3	9,3	9,0	9,3	9,3	10,1	10,15
D	9,2	9,3	9,2	9,0	8,2	9,0	9,2	9,0	9,05
E	8,2	9,2	8,2	8,2	7,5	8,2	8,2	6,6	6,64
F	7,1	7,1	7,1	7,1	6,3	7,5	7,5	6,4	6,36
G	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	6,3	6,3	6,3	6,29
H	6,0	6,0	6,0	6,0	5,9	6,0	6,0	6,0	5,99
I	5,9	5,9	5,9	5,9	5,8	5,9	5,9	5,8	5,84
J	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,84
K	5,8	5,7	5,8	5,8	5,7	5,8	5,8	5,7	5,67
L	5,7	5,3	5,7	5,7	4,9	5,3	5,7	4,8	4,75
M	5,3	4,9	4,9	4,9	4,6	4,9	5,3	4,6	4,58
N	4,9	4,6	4,6	4,6	4,4	4,6	4,9	4,4	4,42
O	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,6	4,4	4,40
P	4,4	4,4	4,4	4,4	3,3	4,4	4,4	4,1	4,14
Q	4,4	3,3	3,3	3,3	3,0	3,3	4,4	3,7	3,68
R	3,3	3,0	3,0	3,0	2,8	3,0	3,3	3,4	3,36
S	3,0	2,8	2,8	2,8	1,7	2,8	3,0	3,0	3,0
T	2,8	1,7	1,7	1,7	1,0	1,7	2,8	2,8	2,83
U	1,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,7	1,7	1,74
V	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	1,0	1,5	1,48
X	1,0	0,8	0,8	0,8	-	0,8	1,0	1,0	1,00
Y	0,8	-	-	-	-	-	0,8	0,8	0,78
Z	0,5	-	-	-	-	-	-	-	0,48
a	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,45
b	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,41
c	0,3	-	-	-	-	-	-	-	0,31

d	0,18	-	-	-	-	-	-	-	0,18
e	0,02	-	-	-	-	-	-	-	0,02
Total	132,4	129,8	125,3	124,2	116,2	125,1	131,0	129,6	131,4

La diferencia en el número de fragmentos de los distintos genotipos con los del genotipo HearG4 generados *in silico* se debe a que su genoma se encuentra completamente secuenciado, por lo que se detectan fragmentos de pequeño tamaño que son imposibles de detectar mediante el análisis de patrones de bandas ya que no son visibles en los perfiles REN. En el caso de HearSP1, los fragmentos de pequeño tamaño fueron detectados mediante amplificación por PCR y secuenciación del fragmento amplificado utilizando primers diseñados en los extremos de los fragmentos clonados (Arrizubieta et al., 2014).

Tras la selección de la materia activa adecuada, antes de comercializar un bioinsecticida es necesario realizar ensayos de campo para comprobar su eficiencia en las condiciones en las que se va a aplicar, ya que su efectividad en campo puede variar respecto a la obtenida en condiciones controladas de laboratorio. Sin embargo, para llevar a cabo dichos ensayos y poder tratar así superficies extensas de cultivo se necesitan conseguir grandes cantidades de cuerpos de oclusión, siendo necesario desarrollar un sistema de producción masiva del virus. Actualmente, la metodología empleada para la producción masiva de la mayoría de los baculovirus es la producción *in vivo* en huéspedes permisivos (Kalia et al., 2001; Lasa et al., 2007). Esta técnica consiste en alimentar larvas susceptibles con dieta artificial contaminada superficialmente con una suspensión de cuerpos de oclusión. Algunos de los aspectos esenciales de esta metodología, como la dieta artificial de insectos o los métodos de cría masiva deben ser desarrollados específicamente para cada sistema huésped-patógeno (Lasa et al., 2007). Por otro lado, en Estados Unidos se ha desarrollado un sistema de producción de HearSNPV que implica tanto la producción *in vivo* como *in vitro* (Patente de EEUU nº US 7521219 B2). Esta técnica consiste en multiplicar primero el virus en larvas de *H. armigera*, y posteriormente realizar un número limitado de pases seriados en células para conseguir una gran cantidad de cuerpos de oclusión.

Como consecuencia de las cada vez más frecuentes resistencias desarrolladas por las larvas de *H. armigera* a los insecticidas químicos de síntesis, la cantidad aplicada necesaria para que este tipo de sustancias consiga el efecto deseado se están viendo incrementada progresivamente. En la Península Ibérica, debido a la gran superficie cultivada de tomate, entre otros, este hecho se está convirtiendo en un problema cuyas consecuencias son tremendamente negativas para agricultores, consumidores y el medio ambiente.

La contaminación de los suelos, acuíferos y demás espacios naturales, el efecto sobre otros organismos vivos, así como el aumento de los costes de producción de los productos agrícolas y la disminución de la calidad de los mismos suponen una seria amenaza para varios sectores estratégicos en la Península Ibérica. Debido a las resistencias desarrolladas por las larvas de *H. armigera* a los insecticidas químicos de síntesis, sería interesante disponer de una alternativa con buena capacidad insecticida y que además tuviera un espectro de huéspedes muy reducido, para no perjudicar a los enemigos naturales ni otros organismos beneficiosos, como por ejemplo un agente de control biológico. Dentro de ellos, sería especialmente deseable que fuera un método de control eficiente para la Península Ibérica, y que fuera lo suficientemente potentes para solventar las amenazas y problemas que presentan las plagas de *H. armigera* en la Península Ibérica. Además de presentar una elevada eficacia para las plagas de la Península Ibérica, sería interesante que su método de producción también lo fuera, para que el coste de su producción y la cantidad de insecticida a aplicar no implicara elevaciones de costes que no lo hicieran competitivo.

La invención proporciona una solución eficaz a ese problema.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en la obtención de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera*, los cuales fueron aislados mediante purificación *in vitro*. Dos de estos genotipos se purificaron a partir del aislado HearSNPV-SP1 (HearSP1) (Figueiredo et al., 1999), denominados HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B (o de forma abreviada HearSP1A y HearSP1B), mientras que otros seis genotipos se aislaron a partir de larvas muertas durante una epizootia producida en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija (Sevilla), denominados HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 (o de forma abreviada HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6). Dichos genotipos son distintos de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento.

Sorprendentemente, los ensayos realizados con estos genotipos demuestran que dos de los nuevos genotipos aislados HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), y en particular, la mezcla de los mismos HearSNPV-SP1B:LB6 en proporción 1:1, se encuentran entre los nucleopoliedrovirus más activos que han sido desarrollados como bioinsecticidas hasta la fecha.

Este producto representa una tecnología limpia y segura ya que no deja residuos tóxicos sobre los suelos ni las cosechas y no es tóxico para el hombre ni otros animales, incluidos los enemigos naturales de las plagas, como los depredadores y parasitoides.

Además, estos nucleopoliedrovirus tienen la ventaja adicional de la facilidad y buen rendimiento en su producción.

Así, en un primer aspecto, el objeto de la presente invención se refiere a un nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* (HearSNPV) que pertenece a un genotipo seleccionado del grupo de:

- i) los genotipos de HearSNPV depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) con los números de depósito CNCM I-4806 (HearSNPV-SP1B), CNCM I-4807 (HearSNPV-LB6), o
- ii) los genotipos cuyo genoma está representado por SEQ ID NO:13 (HearSNPV-SP1B), o SEQ ID NO:14 (HearSNPV-LB6).

Dicho nucleopoliedrovirus puede estar en distintas formas, ya sea la de partícula vírica o virión, o en forma de cuerpos de oclusión, que es la forma en la que los nucleopoliedrovirus se encuentran en la naturaleza, y por tanto la forma que ingieren las larvas. Un cuerpo de oclusión puede contener viriones de solo uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), o viriones de más de uno de dichos genotipos co-ocuidos dentro del mismo cuerpo de oclusión. Los viriones pueden ser viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODV) (la forma de propagación que queda incluida en los cuerpos de oclusión y que se libera en el intestino de las larvas tras la disolución de la poliedrina), o viriones brotados (BV) (la forma mediante la cual se propaga la infección a los distintos tejidos de un insecto infectado, y que puede encontrarse también en cultivos celulares).

También es un aspecto de la presente invención un cuerpo de oclusión que contiene varios viriones, en el que al menos uno de ellos pertenece a un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807). El cuerpo de oclusión puede contener varios viriones de un mismo genotipo o bien viriones de genotipos diferentes co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión. Cuando los viriones sean de un mismo genotipo, éste podrá ser cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B ó HearSNPV-LB6. Mientras que cuando se trate de viriones co-

ocuidos, los genotipos co-ocuidos podrán ser de cualquiera de HearSNPV-SP1B y/o HearSNPV-LB6, en distintas proporciones. Además, también pueden estar incluidos en la mezcla viriones de otros genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* o puede ser que todos los viriones pertenezcan a alguno de los genotipos del grupo de HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6. En cualquiera de los casos los viriones contenidos en los cuerpos de oclusión serán viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs).

Los genotipos HearSNPV-SP1B y HearSNPV-LB6 pueden distinguirse por la secuencia específica que presentan en ciertas zonas de sus genomas, de gran variabilidad, como son las regiones del genoma conocidas como regiones homólogas (hr) 1 y 5 (hr1 y hr5), tal como se describe en los ejemplos de la presente solicitud. Así, son también posibles realizaciones de este aspecto de la invención los cuerpos de oclusión que contienen al menos un virión (ODV) cuyo genoma comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por:

- i) SEQ ID NO:5 o SEQ ID NO:6 (las secuencias específicas de la región homóloga 1 (hr1) amplificadas por PCR utilizando los cebadores F-hr1 y R-hr1 en ejemplos de la presente solicitud, pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- ii) SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:8 (las secuencias específicas de la región homóloga 5 (hr5) amplificadas por PCR utilizando los cebadores F-hr5 y R-hr5 en ejemplos de la presente solicitud, pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- iii) SEQ ID NO:9 o SEQ ID NO:10 (las secuencias completas de la región homóloga 1 (hr1), pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).
- iv) SEQ ID NO:11 o SEQ ID NO:12 (las secuencias completas de la región homóloga 5 (hr5), pertenecientes, respectivamente, a los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807)).

Otro aspecto de la invención es una composición que contiene nucleopoliedrovirus de al menos uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), o combinaciones de los mismos. Como en el caso anterior, los nucleopoliedrovirus pueden estar en distintas formas, como la de viriones libres o, preferiblemente, en forma de cuerpos de oclusión, que pueden tener un número variable de viriones co-ocuidos (viriones que, como se comentó previamente, serán viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs)). En este caso, los viriones contenidos en el cuerpo de oclusión pueden ser de un solo genotipo o de varios, siempre y cuando al menos uno de los genotipos sea HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807). Por tanto, este aspecto de la invención se refiere a una composición que comprenda un nucleopoliedrovirus de la invención o un cuerpo de oclusión de la invención. En particular, son realizaciones posibles de la invención las que comprendan las mezclas de viriones de distintos genotipos con las que se realizaron los ensayos descritos más adelante en los ejemplos de la presente invención, con preferencia por las composiciones que comprendan una mezcla de viriones de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).

Los distintos genotipos pueden estar en cualquier proporción relativa, preferiblemente en la proporción que mostró los mejores resultados en los ejemplos que se describen más adelante, es decir, aquella en la que los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) están en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.

Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden comprender cualquier excipiente o vehículo apropiado en el sector agrícola, con preferencia por aquellos que lo hagan apto para ser aplicado según cualquiera de los métodos habituales en agricultura: pulverización, ya sea a

nivel de suelo o aérea, aplicación en suspensión o en forma de polvo, o por cualquier tipo de sistema de riego. La composición podrá estar en cualquier forma, como puede ser en forma acuosa o en forma sólida. La composición podrá contener cualquier otro componente, preferiblemente aquellos de particular interés agrícola; así, los nucleopoliedrovirus simples de *H. armigera* podrán estar mezclados, por ejemplo, con un abono, un fertilizante o un plaguicida, o mezclas de los mismos. Un caso concreto puede ser aquel en la que la composición de la invención comprende adicionalmente un insecticida basado en la bacteria *Bacillus thuringiensis* seleccionado entre endosporas de dicha bacteria, cristales de proteínas Cry o mezclas de los mismos.

Por otro lado, posibles realizaciones de dicha invención son también las composiciones que pueden comprender agentes potenciadores del efecto patogénico del nucleopoliedrovirus sobre el lepidóptero.

Un aspecto adicional de la invención es el uso como insecticida de al menos uno de los nucleopoliedrovirus de la presente invención, o de una composición que contenga al menos uno de ellos. El insecto que se desea controlar es preferiblemente *H. armigera*, en concreto cuando se encuentra en forma de larva u oruga. Se prefiere que los nucleopoliedrovirus estén en forma de cuerpos de oclusión, ya que es la forma que comúnmente ingieren las larvas. Se prefiere también que la composición contenga un mezcla de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), preferiblemente las mezclas en las que dichos genotipos estén en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la producción de cuerpos de oclusión que comprende una etapa en la que se alimentan larvas de *H. armigera* con una dieta artificial que contiene cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* con viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos.

Es también un aspecto de la invención un método para identificar la presencia en una muestra de un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* seleccionado entre HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) que comprende las etapas de:

- i) amplificar mediante PCR el ADN extraído de dicha muestra utilizando una pareja de cebadores, que amplifican en la región homóloga (hr, del inglés homologous region) 1 o 5, que se selecciona entre las formadas por:
 - a. SEQ ID NO:1 (F-hr1) y SEQ ID NO:2 (R-hr1), o
 - b. SEQ ID NO:3 (F-hr5) y SEQ ID NO:4 (R-hr5);
- ii) analizar el fragmento amplificado para determinar su tamaño o su secuencia;
- iii) digerir el fragmento amplificado con la endonucleasa *Ndel*;
- iv) analizar los fragmentos generados tras la digestión para determinar el número de fragmentos y el tamaño de cada uno de ellos;
- v) concluir que está presente uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) si:
 - a. el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 tiene:
 - i. un tamaño de 2.177 (HearSNPV-SP1B) ó 2.117 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
 - ii. la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *Ndel* genera 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-LB6);

- iii. la secuencia representada por SEQ ID NO:5 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:6 (HearSNPV-LB6);

o, alternativamente,

- b) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 tiene:

- i. un tamaño de 2.326 (HearSNPV-SP1B) ó 2.330 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
- ii. la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *NdeI* genera 4 fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
- iii. la secuencia representada por SEQ ID NO:7 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:8 (HearSNPV-LB6).

La invención se explicará con más detalle mediante las Figuras y Ejemplos que aparecen a continuación.

Descripción de las figuras

Figura 1. (A) Fotos al microscopio de transmisión y representación esquemática de viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs) y de viriones brotados (BVs), y (B) de nucleopoliedrovirus de tipo múltiple (MNPV) con viriones con un número variable de nucleocápsidas, y de tipo simple (SNPV) con viriones con una única nucleocápsida.

Figura 2. Perfiles de restricción del aislado HearSNPV-G4 obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *Bam*HI, *Bgl*II, *Eco*RI, *Hind*III, *Kpn*I, *Pst*I, *Sac*I y *Xho*I. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Bam*HI-*Eco*RI-*Hind*III, y sus tamaños se indican en kilobases (Chen et al., 2000).

Figura 3. Perfiles de restricción de distintos aislados de HearSNPV: NNg1 (procedente de Kenia), NS2 (Sudáfrica), NMa1 (Kenia), NZ3 (Zimbabue) y NT1 (Tailandia) obtenidos tras la digestión del ADN genómico con las endonucleasas *Bgl*II (A) y *Xba*I (B). A la izquierda de las figuras se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Hind*III (MI) y con *Eco*RI-*Hind*III (MII), y sus tamaños se indican en kilobases (Ogembo et al., 2007).

Figura 4. (A) Perfiles de restricción de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP3, HearSP4, HearSP5, HearSP6, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 tras la digestión del ADN genómico con la endonucleasa *Bgl*II; a la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular Lambda (λ) digerido con *Hind*III, y sus tamaños se indican en pares de bases (Figueiredo et al., 2009). (B) Perfiles de restricción de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1, HearPT2 y HearG4 con la endonucleasa *Eco*RI; a la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular HyperLadder I (Bioline), y sus tamaños se indican en kilobases (Arrizubieta et al., 2014).

Figura 5. Patrón de bandas obtenido en gradiente continuo de sacarosa tras la centrifugación de los ODVs obtenidos de (A) HearSNPV y (B) AcMNPV. Los asteriscos blancos indican las bandas que representan los ODVs. Como se puede observar en el panel A sólo es visible una banda, por tanto todos los viriones presentan la misma morfología, conteniendo una única nucleocápsida. Sin embargo, en el panel B se observan varias bandas, cada una de ellas representa ODVs con un número determinado de nucleocápsidas, dependiendo del número de nucleocápsidas tendrán mayor o menor peso, apareciendo a menor o mayor altura.

Figura 6. Representación esquemática de una mezcla de cuerpos de oclusión de distintos genotipos, donde cada cuerpo de oclusión está formado por ODVs de un mismo genotipo, y de una mezcla de genotipos co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión, donde cada cuerpo de oclusión está formado por ODVs de distintos genotipos.

Figura 7. (A) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral del aislado HearSP1 y de los genotipos HearSP1A y HearSP1B con las endonucleasas de restricción *Bgl*II y *Eco*RI. (B) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 y de los genotipos HearG4, HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 con la endonucleasa de restricción *Eco*RI. (C) Electroforesis de los fragmentos de restricción obtenidos al tratar el ADN viral de los aislados HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 y de los genotipos HearG4, HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 con la endonucleasa de restricción *Bgl*II. A la izquierda de las figuras se muestra el marcador de peso molecular 1 kb (NIPPON Genetics, Europe GmbH), y los tamaños de sus fragmentos se indican en kilobases.

Figura 8. (A) Fragmentos obtenidos al amplificar mediante PCR las zonas de variabilidad de la región homóloga hr1 (cebadores identificados por SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2) y hr5 (cebadores identificados por SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4) de los genotipos HearSP1B y HearLB6, del aislado HearSP1 y del genotipo chino HearG4, siendo c-: control negativo sin ADN viral. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular 1 kb (NIPPON), y los tamaños de sus fragmentos se indican en kilobases. (B) Fragmentos obtenidos tras digerir con la endonucleasa *Nde*I los fragmentos obtenidos mediante PCR de las zonas de variabilidad hr1 y hr5 de los genotipos HearSP1B y HearLB6, del aislado HearSP1 y del genotipo chino HearG4. A la izquierda de la figura se muestra el marcador de peso molecular 100 pb (NIPPON Genetics, Europe GmbH), y los tamaños de sus fragmentos se indican en pares de bases.

Figura 9. (A) Alineamiento de las secuencias de nucleótidos de los fragmentos amplificados mediante PCR de la región homóloga 1 (hr1) correspondiente a los genotipos HearSP1B y HearLB6 y a los aislados HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus. (B) Alineamiento de las secuencias de nucleótidos de los fragmentos amplificados mediante PCR de la región homóloga 5 (hr5) correspondiente a los genotipos HearSP1B y HearLB6 y a los aislados HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus.

Figura 10. Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^7$ cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearSP1A y HearSP1B y con el aislado HearSP1. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P > 0,05$).

Figura 11. Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^8$ cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 y con el aislado HearSP1. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

Figura 12. Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^7$ cuerpos de oclusión/larva) en larvas de segundo estadio de *H. armigera* tras ser infectadas con los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6 y con las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

Figura 13. Porcentaje de mortalidad debido a la infección, de supervivencia (o alcanzaron el estado de pupa) y de canibalismo en larvas de tercer, cuarto y quinto estadio (L_3 , L_4 y L_5), sanas e infectadas con la concentración letal 90% (CL_{90}) de la mezcla co-ocuida HearSP1B:LB6 a diferentes densidades larvarias (1, 5, 10 y 20 larvas por caja). Las letras de

significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

5 **Figura 14.** Porcentaje de mortalidad larvaria tras inocular larvas de *H. armigera* recién mudadas al tercer, cuarto y quinto estadio (L_3 , L_4 y L_5) y un día después de la muda (L_3+1 , L_4+1 y L_5+1) con una concentración letal 95% (CL_{95}), 90% (CL_{90}) ó 80% (CL_{80}) de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

10 **Figura 15.** (A) Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^8$ cuerpos de oclusión/larva) en larvas de *H. armigera* recién mudadas al tercer, cuarto y quinto estadio (L_3 , L_4 y L_5) y un día después de la muda a dichos estadios (L_3+1 , L_4+1 y L_5+1) inoculadas con una concentración letal 95% (CL_{95}), 90% (CL_{90}) ó 80% (CL_{80}) de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6. (B) Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^{10}$ cuerpos de oclusión/100 larvas) en larvas de *H. armigera* recién mudadas a L_3 , L_4 y L_5 y un día después de la muda a dichos estadios (L_3+1 , L_4+1 y L_5+1) inoculadas con la CL_{95} , CL_{90} y CL_{80} de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

20 **Figura 16.** Producción media de cuerpos de oclusión ($\times 10^9$ cuerpos de oclusión/larva) en larvas de quinto estadio (L_5) de *H. armigera* inoculadas con la concentración letal 95% (CL_{95}) de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6 e incubadas a 23, 26 y 30°C. Las barras verticales indican el error estándar. Las letras de significación iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P > 0,05$).

25 **Figura 17.** Porcentaje de mortalidad obtenido en larvas de segundo estadio de *H. armigera* recogidas en plantas de tomate tratadas en condiciones de laboratorio. Las larvas fueron recogidas a los 1, 3 y 5 días después de la aplicación de HearSNPV a tres concentraciones (10^6 , 10^7 y 10^8 cuerpos de oclusión/ml) de la mezcla co-ocluída HearSP1B:LB6, y criadas individualmente en el laboratorio en vasos con dieta semisintética hasta la muerte o pupación.

30 **Figura 18.** Porcentaje de frutos dañados en cultivo de tomate en invernadero 10 días después de la aplicación de Turex, Spintor y HearSNPV. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

35 **Figura 19.** Porcentaje de mortalidad larvaria observada en cultivo de tomate en invernadero 10 días después de la aplicación de Turex, Spintor y HearSNPV. Las letras de significación diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($P < 0,05$).

40 **Figura 20.** Porcentaje de actividad insecticida residual (Turex, Spintor y HearSNPV) en las hojas de tomate en invernadero a lo largo del tiempo, respecto a la cantidad de insecticida presente en las hojas de tomate a una hora después de la aplicación de los tratamientos. Las barras verticales indican el error estándar.

Figura 21. Cantidad de actividad insecticida residual por gramo de hoja de tomate en invernadero 1, 72, 144 y 216 horas (0, 3, 6 y 9 días) después de la aplicación de los tratamientos: A) Turex (mg), B) Spintor (μ l) y C) HearSNPV (cuerpos de oclusión). Las barras verticales indican el error estándar.

45 **Figura 22.** Porcentaje de frutos dañados, ya sean cicatrizados o frescos, en cultivo de tomate al aire libre después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban durante (A) la primera, (B) segunda, (C) tercera, y (D) cuarta quincena. Las letras de

significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ($P < 0,05$).

5 **Figura 23.** Porcentaje de frutos dañados cosechados, ya sean rojos podridos, rojos cicatrizados o verdes picados, en cultivo de tomate al aire libre, después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban. Las letras de significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ($P < 0,05$).

10 **Figura 24.** Toneladas de A) tomates verdes, tanto picados como sanos y B) tomates rojos sanos, cicatrizados o podridos por hectárea en cultivo al aire libre después de la aplicación de HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban. Las letras de significación diferentes que aparecen en las columnas en cada grupo indican que hay diferencias significativas dentro de cada grupo entre los distintos tratamientos ($P < 0,05$).

15 **Figura 25.** Porcentaje de actividad insecticida residual (HearSP1B:LB6, HearSP1, Spintor, Turex y Dursban) presente en hojas de tomate en cultivo al aire libre a lo largo del tiempo, respecto a la cantidad de insecticida presente en las hojas de tomate a una hora después de la aplicación de los tratamientos. Las barras verticales indican el error estándar.

20 **Figura 26.** Cantidad de actividad insecticida residual por gramo de hoja de tomate en cultivo al aire libre 1, 72, 168 y 240 horas (0, 3, 7 y 10 días) después de la aplicación de los tratamientos: A) HearSP1B:LB6 (cuerpos de oclusión), B) HearSP1 (cuerpos de oclusión), C) Spintor (μ l), D) Turex (mg) y E) Dursban (mg). Las barras verticales indican el error estándar.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención se refiere a la obtención de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (Fig. 5). Dichos genotipos se han aislado de dos maneras diferentes:

- 25 i) a partir del aislado HearSNPV-SP1 (o, de forma más abreviada HearSP1), mediante un ensayo de placa con cultivo celular *in vitro*. Los genotipos presentes en dicho aislado, diferentes de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento, se han denominado HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B (o, de forma abreviada, HearSP1A y HearSP1B).
- 30 ii) a partir de larvas muertas durante una epizootia en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija (Sevilla). Los genotipos obtenidos de dichas larvas, distintos de todos los aislados y genotipos caracterizados hasta el momento, se han denominado HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 (o, de forma más abreviada, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6). Cada uno de estos genotipos procede de una larva individual muerta por dicha epizootia. La ausencia de bandas submolares en los perfiles de restricción, sugiere que estos genotipos son genotipos puros ya que dichas bandas submolares se producen por la presencia de varios genotipos en distintas proporciones. Sin embargo, con el fin de tener la certeza de su pureza, se llevó a cabo la clonación *in vitro* de los distintos aislados mediante ensayo de dilución límite (end point dilution, EPD). Dicha clonación y su posterior análisis mediante enzimas de restricción, confirmó la pureza de los mismos, demostrando que cada una de las larvas había muerto por la infección de un único genotipo.
- 45 Por otro lado, los perfiles de restricción obtenidos tras la digestión del genoma de cada uno de estos genotipos con distintas enzimas (endonucleasas) de restricción confirmaron que se trataban de genotipos diferentes (HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6) (Fig. 7) y además eran diferentes a otros aislados y genotipos

caracterizados hasta el momento (Tabla 4), como los genotipos chinos HearC1 y HearG4 (Fig. 2), el aislado procedente de Kenia HearNNG1 (Fig. 3) y los aislados de la Península Ibérica HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7, HearSP8, HearPT1 y HearPT2 (Fig. 4).

- De los distintos genotipos encontrados, se seleccionaron dos de ellos, denominados HearSP1B y HearLB6, que pueden distinguirse fácilmente unos de otros y diferenciarse de otros aislados y genotipos de HearSNPV por los perfiles obtenidos al tratar sus genomas con enzimas de restricción, como pueden ser *EcoRI* y *BglII*. En las figuras 2, 3, 4 se muestran los perfiles de restricción obtenidos para los aislados de HearSNPV caracterizados previamente, mientras que en la figura 7 se muestran los perfiles de restricción de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6, así como los correspondientes a los aislados españoles HearSP1, HearSP2, HearSP4, HearSP7 y HearSP8, a los aislados portugueses HearPT1 y HearPT2, y al genotipo chino HearG4. La diferenciación se basa en la presencia de fragmentos polimórficos característicos en los perfiles de restricción de cada genotipo o aislado. Las bandas submolares (bandas que contienen una menor cantidad de moléculas que el resto de las bandas del mismo perfil de DNA) indican la presencia de una mezcla de aislados como se observa en el caso de HearSP1 en la Figura 7A. Otro ejemplo es el genotipo HearSP1B que al ser digerido con la enzima *NdeI* muestra una banda de 9,73 kb que no se observa en el perfil del aislado HearSP1 (Figura 8B). Además, el aislado HearSP1 muestra varias bandas submolares en torno a 6,5-7 kb, que no se observan en el perfil del genotipo puro HearSP1B (Figura 8B). Por otro lado, en los perfiles obtenidos con la endonucleasa *BglII*, el aislado HearSP1 muestra una banda submolar de 18,8 kb que no se observa en el perfil del genotipo HearSP1B. La presencia de dichas bandas submolares pone de manifiesto que el aislado silvestre HearSP1 está compuesto por una mezcla heterogénea de genotipos.
- Con el fin de diferenciar más claramente los genotipos HearSP1B y HearLB6, y diferenciarlos también de otros aislados de HearSNPV cuyos genomas han sido completamente secuenciados (HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus), se muestran en la Tabla 4 los valores numéricos de los tamaños de los fragmentos de restricción generados tras digerir dichos aislados y genotipos con la endonucleasa *EcoRI*.
- Tabla 4: Tamaños (kb) estimados de los fragmentos de ADN generados tras la digestión del ADN genómico de distintos aislados y genotipos con la endonucleasa *EcoRI* y tamaño total estimado de los genomas. Los fragmentos de ADN se nombran alfabéticamente, siendo el fragmento A el de mayor tamaño.

Fragmento	Tamaño (kb)					
	HearSP1B	HearLB6	HearG4	HearC1	HearNNG1	HearAus
A	13,54	13,55	14,13	14,13	13,51	13,44
B	10,18	10,50	13,45	12,84	10,20	10,15
C	9,73	9,74	10,15	9,75	9,73	9,48
D	9,20	9,38	9,05	9,05	9,20	9,06
E	8,21	8,26	6,64	6,91	8,23	8,23
F	6,52	6,45	6,36	6,54	6,60	6,68
G	6,30	6,29	6,29	6,30	6,30	6,28
H	6,15	5,98	5,99	6,00	6,23	6,00
I	5,98	5,93	5,84	5,84	6,00	5,94

ES 2 555 165 A1

J	5,93	5,85	5,84	5,84	6,00	5,84
K	5,84	5,84	5,67	5,67	5,80	5,84
L	5,69	5,68	4,75	4,74	5,80	5,70
M	5,25	5,25	4,58	4,65	5,70	4,83
N	4,73	4,73	4,42	4,57	4,75	4,75
O	4,57	4,57	4,40	4,41	4,57	4,57
P	4,42	4,42	4,14	4,40	4,41	4,41
Q	4,40	4,40	3,68	4,14	4,40	4,40
R	3,34	3,32	3,36	3,36	3,34	3,68
S	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,35
T	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	3,00
U	1,74	1,01	1,74	1,74	1,74	1,74
V	1,01	0,98	1,48	1,00	1,00	1,00
X	0,97	0,78	1,00	0,78	0,80	0,80
Y	0,78	0,48	0,78	0,48	0,48	0,48
Z	0,47	0,45	0,48	0,45	0,45	0,45
a	0,45	0,42	0,45	0,42	0,41	0,41
b	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41	0,30
c	0,41	0,31	0,31	0,31	0,31	0,18
d	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,02
e	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
f						
Total	132,26	130,99	131,42	130,76	132,4	131,01

- Al realizar la comparación de los datos reflejados en la Tabla 4, se observa que hay diferencias en el número y tamaño de los fragmentos, lo que indica que los genotipos HearSP1B y HearLB6 son diferentes de los ya conocidos y, por tanto, nuevos. Por ejemplo, el fragmento *EcoRI-B* del genotipo HearLB6 (10,50 kb) es mayor que el del genotipo HearSP1B (10,18 kb). El fragmento *EcoRI-F* (6,45 kb) del genotipo HearLB6 no se encuentra en los perfiles de HearSP1B ni en los de los genotipos secuenciados. Sin embargo, el fragmento *EcoRI-U* (1,74) del genotipo HearSP1B no aparece en el perfil del genotipo HearLB6, pero si aparece en los genotipos secuenciados. Esto mismo puede observarse en la figura 7.
- 10 Los genotipos HearSP1B y HearLB6 también se diferencian entre sí y respecto a otros aislados y genotipos de HearSNPV descritos en la literatura, por las secuencias de nucleótidos específicas que cada uno presenta en regiones concretas del genoma. Puede utilizarse, por ejemplo, la región del genoma conocida como región homóloga 1 (hr1), tomando como referencia la secuencia correspondiente de los genomas de dos aislados de China, HearG4

(Chen et al., 2001; con el número de acceso en GenBank AF271059) y HearC1 (Zhang et al., 2005; GenBank AF303045), de un aislado de Kenia, HearNNg1 (Ogembo et al., 2007; GenBank AP010907) y de un aislado de Australia, HearAus (GenBank JN584482). También puede recurrirse a la región en la que se encuentra la hr5 (región homóloga 5).

5 Así, una diferenciación rápida y precisa de cada uno de estos dos genotipos puede obtenerse empleando la técnica de la amplificación por PCR y posterior digestión con la endonucleasa de restricción *Ndel* de los fragmentos amplificados utilizando cebadores específicos que amplifican, por ejemplo, en una de las siguientes regiones alternativas:

10 i) La región homóloga 1, hr1. En esta región del genoma de HearSNPV, se ha comprobado que los cebadores específicos F-hr1 (5'-CGAAATCGACAACACCATGCA-3') y R-hr1 (5'-ACTTTTGTACGCCAGAGACGA-3') amplifican un fragmento de 2.177 y 2.117 nucleótidos para los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente. La digestión de estos fragmentos amplificados con la endonucleasa de restricción *Ndel* produce perfiles únicos para cada genotipo: siendo para HearSP1B de seis fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos o de cinco fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos en el caso de HearLB6. A su vez estos perfiles son diferentes de los obtenidos para los genotipos secuenciados (Tabla 6, Fig. 8B). Concretamente y a modo de ejemplo, en la Figura 8B se aprecia como las banda de 508 y 381 nucleótidos no coinciden con ninguna otra banda del gel, al estar las bandas del aislado HearSP1B levemente por encima, indicando un tamaño superior a los de HearSP1B.

15 ii) En la región homóloga 5, hr5. En esta región del genoma de HearSNPV, se ha comprobado que los cebadores específicos F-hr5 (5'-CTAGCCGGTCCGTTTCTGTT-3') y R-hr5 (5'-GCCCCACCCAAAACATAACG-3') amplifican un fragmento de 2.326 y 2.330 nucleótidos para los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente. En este caso, la digestión de estos fragmentos amplificados con la endonucleasa de restricción *Ndel* también produce perfiles únicos para cada genotipo: siendo de cinco fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos para HearSP1B ó de tres fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos para HearLB6. A su vez estos perfiles son diferentes de los obtenidos para los genotipos secuenciados (Tabla 6, Fig. 8B).

20 La figura 8, en su panel A, muestra la fotografía obtenida tras someter a electroforesis los fragmentos amplificados por PCR utilizando los cebadores específicos para las regiones hr1 y hr5. En el panel B se muestra la fotografía tras someter a electroforesis los fragmentos obtenidos tras digerir con la endonucleasa *Ndel* los fragmentos amplificados por PCR para la hr1 y la hr5, del punto anterior. En dicha fotografía puede apreciarse que los fragmentos obtenidos para cada genotipo son diferentes y distinguibles unos de otros. También puede apreciarse que los fragmentos obtenidos para cada genotipo son diferentes y distinguibles unos de otros. Por ejemplo, en el caso de la hr1, el fragmento de 1.210 bp es característico del genotipo HearLB6, mientras que el genotipo HearSP1B presenta un fragmento característico de 857 bp. En el caso de la hr5, el genotipo HearSP1B presenta un fragmento de 917 bp, mientras que el genotipo HearLB6 presenta uno de 998 bp.

De esta forma, con una única reacción de PCR seguido de una digestión con la endonucleasa *Ndel* pueden diferenciarse los distintos genotipos entre sí y con respecto a cualquier otro genotipo del virus descrito en la literatura (véase la Tabla 6 más adelante, en el Ejemplo 2).

45 En el caso de aislados naturales o de mezclas artificiales que puedan contener mezclas de genotipos, la proporción de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 en la mezcla puede determinarse mediante una PCR cuantitativa, utilizando cebadores específicos para cada uno de los genotipos, como se menciona posteriormente en la sección de materiales y métodos de ejemplos.

Por otro lado la secuenciación de dichos fragmentos generados por PCR también permitiría comprobar la identidad de los distintos genotipos en la mezcla. Así, las secuencias representadas por SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6 corresponden a las secuencias de los fragmentos amplificados utilizando los cebadores F-hr1 y R-hr1 que amplifican en la hr1 de los genotipos HearSP1B y HearLB6, respectivamente, mientras que las SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8 se corresponden con las secuencias de los fragmentos amplificados para la hr5, para los mismos genotipos.

Tal como se comenta más adelante, se ha obtenido la secuencia del genoma completo de cada uno de esos dos genotipos HearSP1B y HearLB6, secuencias que se muestran, respectivamente, como SEQ ID NO:13 y SEQ ID NO:14 y que pueden utilizarse para diferenciar unos genotipos de otros. En concreto, por su variabilidad, se muestran de forma individualizada las secuencias completas de las zonas de variabilidad correspondientes a la región homóloga 1 (hr1) (SEQ ID NO:9 y SEQ ID NO:10, correspondientes, respectivamente, a los genotipos HearSP1B y HearLB6) y a la región homóloga 5 (hr5) (SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:12, correspondientes, respectivamente, a los genotipos HearSP1B y HearLB6). Tanto en el caso de la región homóloga 1 (hr1) como la 5 (hr5) dichas secuencias se indican en el sentido en el que aparecen en la secuencia del genoma completo. Al ser zonas intergénicas, localizadas entre dos pautas de lectura abiertas, no hay una dirección codificante como ocurre en las pautas de lectura. Éstas últimas pueden transcribirse en sentido (secuencia codificante) o antisentido (secuencia complementaria a la secuencia codificante).

En la presente invención, se han obtenido las secuencias completas del genoma de cada uno de estos dos genotipos HearSP1B (SEQ ID NO:13) y HearLB6 (SEQ ID NO:14), rasgo característico y definitorio de cada uno de ellos. Por ello, dichos genotipos quedan descritos en la presente solicitud de tal manera que un experto puede reproducir la invención. Además, las secuencias completas de cada uno de los genomas se complementan con los datos que se aportan en la presente solicitud de que el nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* es un nucleopoliedrovirus de tipo simple (SNPV), es decir, cada partícula vírica completa o virión contiene una única nucleocápsida, y por lo tanto, una única copia del genoma del nucleopoliedrovirus. También se aportan datos adicionales para identificar cada uno de los genotipos según el perfil obtenido tras digerir su genoma con distintas endonucleasas de restricción, así como por el tamaño y la secuencia de los fragmentos obtenidos al amplificar por PCR las zonas de variabilidad de las regiones homólogas 1 y 5 (hr1 y hr5), utilizando los cebadores de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 o SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4, respectivamente, como por el patrón de bandas obtenidos tras digerir estos fragmentos de PCR con la enzima *NdeI*. En los Ejemplos también se muestran datos sobre la actividad insecticida de cada genotipo y de mezclas de cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos de distintos genotipos dentro de un mismo cuerpo de oclusión, así como la forma de obtener las distintas mezclas. Las diferencias en la patogenicidad, virulencia y productividad resultan ser significativas entre genotipos, y entre las mezclas de los genotipos de la invención, siendo la mezcla de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6, en proporción 1:1, más patogénica que el resto de genotipos y mezclas e igual de virulenta que los genotipos más rápidos.

El gran número de combinaciones de genotipos posibles y las diferencias entre las mismas en cuanto a su potencia relativa, hace que en ningún caso se hubiera podido predecir *a priori* que la combinación de la presente invención pudiera dar mejores resultados que el resto.

De todas las mezclas de genotipos construidas, la mezcla HearSP1B:LB6 en proporción 1:1 fue la que presentó los efectos con actividad sinérgica más deseables desde el punto de vista bioinsecticida. Sin embargo, esta actividad sinérgica no se observa en otras muchas mezclas de genotipos (en la que simplemente puede darse un efecto aditivo o incluso antagonista) y no hay forma de predecir en qué mezclas se va a producir dicha actividad. Es un resultado que no es obvio o predecible, más aún teniendo presente que los genotipos provienen de distintas zonas geográficas (Badajoz y Lebrija) y que ambos genotipos (HearSP1B y HearLB6) no

habían sido obtenidos puros, hasta la fecha, a partir de mezclas silvestres complejas como los aislados de campo.

Además, se aportan datos sobre el depósito de los dos genotipos según el Tratado de Budapest, posibilitando la referencia a dichos genotipos por su número de depósito: CNCM I-4806 (HearSP1B) y CNCM I-4807 (HearLB6).

Respecto a las posibles aplicaciones de los nucleopoliedrovirus de la presente invención, se ha comprobado que cada uno de los nuevos genotipos HearSP1B y HearLB6 posee una actividad insecticida específica frente a las larvas de *H. armigera*, que pueden considerarse todas ellas comparables a las de los insecticidas químicos, como Dursban y Spintor, o a las de tipo biológico basados en *Bacillus thuringiensis*, como Turex, comúnmente utilizados frente a *H. armigera*. Pero se ha encontrado además que la mezcla de los dos genotipos HearSP1B:LB6 en una proporción concreta (1:1), como cuerpos de oclusión que incluyen ODVs que han quedado co-ocuidos de forma que un mismo cuerpo de oclusión puede contener distintos genotipos del HearSNPV, posee una actividad insecticida mejor que la de cada uno de los genotipos individuales o que cualquiera de los aislados silvestres de HearSNPV actualmente conocidos, puesto que presenta mayor patogenicidad que el resto de genotipos y mezclas, y el mismo tiempo medio de mortalidad (TMM) que los genotipos más rápidos. Esto supone una ventaja significativa, puesto que los mayores inconvenientes a la hora de desarrollar los baculovirus como materia activa de bioinsecticidas son su patogenicidad y su velocidad de acción. Por otro lado, este virus se puede producir en poco tiempo ya que inoculando 100 larvas recién mudadas al quinto estadio (L₅) e incubándolas con dieta a 30°C, se consiguen del orden de 5×10^{11} cuerpos de oclusión en un periodo de tiempo de unos 5 o 6 días.

Además los ensayos en planta de tomate, tanto en laboratorio como en invernadero o al aire libre, han puesto de manifiesto que concentraciones del orden de 10^{13} cuerpos de oclusión/hectárea del nucleopoliedrovirus de la presente invención son capaces de controlar de forma efectiva las plagas producidas por las larvas de esta oruga, con la misma eficiencia que los insecticidas que se utilizan habitualmente para combatir esta plaga en cultivo de tomate (Spintor, a base de dos toxinas spinosinas (spinosad); Turex, a base de *Bacillus thuringiensis* var. Aizawai; y Dursban, a base del insecticida químico clorpirifos). Dichas aplicaciones consiguen una reducción significativa del número de frutos dañados cosechados, tanto verdes como maduros, respecto al tratamiento control, y no presentan diferencias con el resto de insecticidas comúnmente usados.

El hecho de que el espectro de huéspedes de los baculovirus esté restringido a invertebrados, y la gran especificidad de HearSNPV en particular (que parece afectar sólo a larvas de unas pocas especies de polillas del género *Helicoverpa*, todas ellas muy relacionadas filogenéticamente) hace que el producto represente una tecnología limpia y segura, ya que no deja residuos tóxicos sobre los suelos ni las cosechas y no es tóxico para el hombre ni otros animales, incluidos los enemigos naturales como parasitoides o depredadores.

Sorprendentemente, los resultados presentados en la presente solicitud de patente demuestran que la mezcla co-ocuida de estos dos genotipos clonados (HearSP1B y HearLB6) en una proporción 1:1 se encuentra entre los nucleopoliedrovirus más activos de entre los que han sido desarrollados como bioinsecticidas hasta la fecha.

Al tratarse de aislados de HearNPV nativos de la Península Ibérica, HearSP1B y HearLB6 están mejor adaptados a las condiciones medioambientales reinantes en el sur de Europa que los aislados procedentes de otros orígenes geográficos. Este hecho es especialmente significativo teniendo en cuenta el efecto negativo que ejerce la radiación UV sobre los depósitos de una aplicación del bioinsecticida, que requiere que los NPV se mantengan activos hasta el momento de la ingestión por parte de *H. armigera* donde pueden ejercer su efecto insecticida. Además, se ha observado que existe cierta predisposición a que los aislados

naturales de una determinada zona geográfica sean más patogénicos y virulentos para las larvas propias de la misma zona.

Una ventaja adicional de estos nucleopoliedrovirus es que se pueden producir masivamente. Sus cuerpos de oclusión, en los cuales radica la actividad insecticida, pueden producirse de forma masiva *in vivo* inoculando larvas de *H. armigera* con cuerpos de oclusión previamente obtenidos tras la infección oral de larvas con las mezclas 1:1 de los cuerpos de oclusión puros HearSP1B y HearLB6. Los cuerpos de oclusión pueden contener viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSP1B o HearLB6, si se quieren obtener cuerpos de oclusión con viriones de un único genotipo, o mezclas de los mismos, si se quieren obtener viriones de distintos genotipos co-ocuidos dentro de un mismo cuerpo de oclusión. El procedimiento concreto utilizado para la producción de los nuevos cuerpos de oclusión puede ser cualquiera de los conocidos por los expertos en la materia o el mismo que se ha utilizado en los Ejemplos de la presente solicitud descritos más adelante. En dichos Ejemplos se describe también un ejemplo de la composición de la dieta artificial, la cual es compatible con el procedimiento de producción de cuerpos de oclusión de la presente invención. Así, el procedimiento de producción de cuerpos de oclusión puede comprender las etapas de:

- i) alimentar larvas de quinto estadio de *H. armigera* con una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSP1B (CNCM I-4806) y HearLB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos;
- ii) mantener las larvas individualizadas a 30°C hasta que se produce su muerte;
- iii) purificar los cuerpos de oclusión generados en las larvas triturando los cadáveres de las larvas en agua, filtrando la suspensión resultante, precipitando los cuerpos de oclusión, lavando el precipitado y volviendo a precipitarlos;
- iv) resuspender el precipitado final en agua a pH neutro;
- v) opcionalmente, almacenar la suspensión obtenida en una de las siguientes condiciones:
 - a) a temperatura ambiente
 - b) en refrigeración
 - c) liofilizar la suspensión y conservarla a temperatura ambiente.

Tal como se utiliza en la presente solicitud, se entiende por condiciones de refrigeración aquellas en las que el producto se mantiene entre 0°C y 8°C, y condiciones de congelación corresponderían al mantenimiento por debajo de 0°C. Para los efectos de la presente invención, se prefiere que las condiciones de refrigeración se mantengan entre 0°C y 6°C y las de congelación entre -20°C y -80°C.

También puede llevarse a cabo la producción de dichos cuerpos de oclusión alimentando las larvas de quinto estadio con una solución acuosa, que contiene sacarosa al 10% junto con la mezcla co-ocuida seleccionada a una concentración letal al 95% (CL₉₅). Este método fue descrito por Hughes y Wood en 1986, y consiste en administrar en forma de gotas una suspensión que contiene suspendidos los cuerpos de oclusión a la concentración deseada, así como un colorante que indica si las larvas han ingerido la gota, como es el colorante alimenticio de color azul Fluorella blue (Hilton-Davis, Cincinnati, Ohio). Este método es menos engorroso que el anterior, ya que en el de la dieta artificial hay que impregnar bien la dieta con la suspensión viral, y lleva más tiempo la preparación de los taquitos de dieta impregnados de virus.

La dieta artificial mediante la cual las larvas son alimentadas o infectadas se administra en forma sólida, mediante pastillas que adicionalmente a los cuerpos de oclusión del

nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* (cuando el objetivo sea la infección de dichas larvas) contienen 7,2% germen de trigo, 2,5% proteína de soja, 1,4% levadura de cerveza, 1,9% agar, 2,9% azúcar, 1% sales mixtas, 0,1% colesterol, 0,4% ácido ascórbico, 0,2% ácido sórbico, 0,02% estreptomina, 0,04% clortetraciclina hidrocloreto, 0,1% nipagina, 0,1% nipasol, 0,2% ácido benzoico, 0,1% cloruro de colina, 0,01% vitaminas, 15% agar y 80% agua destilada. Las larvas pueden ser infectadas administrándose los cuerpos de oclusión tanto en una suspensión acuosa en forma de gotas o como dieta artificial en forma sólida. Normalmente se prepara un volumen de varios litros de dieta, mezclando los ingredientes mencionados anteriormente, que posteriormente se autoclava para esterilizar y permitir que el agar se disuelva, y antes de que se enfríe totalmente (a una temperatura de 50°C) se incluyen los antibióticos, y tras mezclarlos bien se hacen alícuotas de la misma en placas Petri cuadradas de 120x120 mm. Posteriormente, la dieta de las placas Petri se corta en cubos de 5x5 mm.

En el Ejemplo 4 de la presente solicitud se muestra el método de producción masiva puesto a punto para el sistema huésped-patógeno descrito en esta solicitud, *H. armigera*-HearSNPV. Hay muchos factores que pueden influenciar la producción final de cuerpos de oclusión, como puede ser el estadio larvario, la concentración del inóculo inicial, o incluso la temperatura. Dichos parámetros pueden modificarse de forma que se obtienen distintas producciones finales. En los ensayos realizados en nuestro laboratorio se ha comprobado que se tiene preferencia por unas condiciones determinadas puesto que son con las que se obtienen mejores resultados y por tanto mayor producción final de cuerpos de oclusión. A continuación se muestran los distintos parámetros que se pueden modificar indicando la preferencia de los mismos:

- i) larvas de *H. armigera* de los estadios tercero (L₃), cuarto (L₄) y quinto (L₅), aunque se tiene preferencia por las larvas del quinto estadio;
- ii) distintas concentraciones de cuerpos de oclusión suministrados en la dieta artificial, como demuestran los ensayos con distintas concentraciones del rango de $5,5 \times 10^6$ a $1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml, aunque se tiene preferencia para las larvas L₅ la concentración de $1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml;
- iii) larvas individualizadas en placas de 12 pocillos, para evitar el canibalismo,
- iv) larvas incubadas a 30°C hasta el momento de su muerte.

El estudio de distintas edades larvares y distintas dosis virales demostró que la producción óptima de cuerpos de oclusión se obtiene cuando se tratan larvas recién mudadas al quinto estadio, inoculando las larvas con una concentración cercana a la concentración que da lugar a la muerte del 95% de las larvas de dicho estadio (CL₉₅), que en este caso es una concentración de $1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml, y manteniéndolas de manera individualizada, debido al alto grado de canibalismo que presentan las larvas de esta especie, con dieta a 30°C hasta su muerte. Estas condiciones permiten obtener aproximadamente 5×10^9 cuerpos de oclusión/larva en un periodo de 5 a 6 días. Así, infectando 100 larvas se obtendrían del orden de 5×10^{11} cuerpos de oclusión.

Los cuerpos de oclusión producidos en larvas de *H. armigera* pueden ser purificados, formulados de forma sólida o líquida y pulverizados como suspensiones acuosas, las cuales protegen de forma muy efectiva a los cultivos de tomate, tanto en invernadero como al aire libre, de las plagas ocasionadas por larvas de *H. armigera*.

El nucleopoliedrovirus también podrá ser aplicado mediante otros métodos, como pulverización a nivel de tierra o aérea, o aplicación en suspensión, en forma de polvo, o riego. Además, como se ha expuesto anteriormente, los cuerpos de oclusión pueden estar mezclados con excipientes, y usados con vehículos apropiados en el sector agrícola, especialmente aquellos que faciliten la preparación en la forma adecuada para el método de aplicación que se desee.

En la misma composición también puede haber, por ejemplo, un abono, un fertilizante o un plaguicida. Además, también puede contener un agente potenciador del efecto patógeno del nucleopoliedrovirus sobre *H. armigera*.

5 Es conveniente incluir mojantes agrícolas a los productos que incluyen estos cuerpos de oclusión, como es el caso del producto comercial Agral® (Syngenta), que se utiliza en Ejemplos de la presente solicitud. El compuesto mojante presente en el producto es el alcohol isotridecílico etoxilado, que aumenta la acción biológica de los insecticidas, herbicidas, fungicidas y pesticidas en general, ya que se consigue una mejor cobertura y penetración del producto en el cultivo a tratar. En la página web en la que se describen sus características
10 (http://www.syngenta.com/country/es/sp/productos/proteccion_cultivos/mojantes/Paginas/agral.aspx) se indica que se trata de un mojante y dispersante tensoactivo no iónico, especialmente indicado para mezclar con toda clase de insecticidas, fungicidas y agroquímicos.

También es otro caso de especial interés aquel en el que la composición contiene otro plaguicida, de forma que se aumenta el espectro de acción a otras posibles plagas que afecten
15 a los mismos cultivos, sin restringirlo únicamente a *H. armigera*. El plaguicida puede ser, por ejemplo, otro insecticida biológico, como los basados en *Bacillus thuringiensis* (Bt) previamente mencionados el caso del producto Turex® utilizado posteriormente en el Ejemplo 6 de la presente solicitud, que se utiliza para cultivos atacados por *H. armigera*. La mezcla con insecticidas basados en Bt es interesante, ya que se han descrito casos de interacciones
20 sinérgicas de la actividad insecticida entre dichos productos y los baculovirus frente a noctuidos (Granados et al., 2001).

En los ensayos descritos en los Ejemplos de la presente solicitud que se describen más adelante se muestra que cada uno de estos dos genotipos posee una actividad insecticida característica frente a las larvas de *H. armigera*, determinada por la patogenicidad, el tiempo
25 medio de mortalidad (TMM) y por la capacidad de producir cuerpos de oclusión en las larvas de *H. armigera*.

En trabajos realizados previamente en el grupo de investigación de los presentes inventores se ha observado que las mezclas de cuerpos de oclusión o mezclas de viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión en ocasiones presentan mejores cualidades insecticidas que los
30 genotipos individuales (Bernal et al., 2013b; López-Ferber et al., 2003; Simón et al., 2005) o incluso que el aislado silvestre (Muñoz et al., 1998). Por otro lado, las mezclas de viriones de distintos genotipos co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión pueden tener una actividad diferente a la mezclas de cuerpos de oclusión donde los viriones de cada cuerpo de oclusión pertenecen a un único genotipo (López-Ferber et al., 2003), dado que puede haber sinergismo
35 o antagonismo entre algunos genotipos. Por ello, en la presente invención se ha realizado el estudio de la actividad insecticida de distintas mezclas de viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión, para comprobar si dichas mezclas presentaban características insecticidas diferentes a los cuerpos de oclusión de un único genotipo, si los genotipos presentaban actividad antagónica o sinérgica, y determinar las variaciones que pudieran darse entre
40 distintas combinaciones y distintos tipos de mezclas.

La mezcla de los dos genotipos HearSP1B:LB6, co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión en la proporción 1:1 (es decir cada uno de esos cuerpos de oclusión contiene los dos genotipos en esa proporción), en contra de lo esperado se vio que tiene una actividad insecticida en términos de patogenicidad, mayor que la de los genotipos individuales. Pero, por otra parte, su virulencia
45 (TMM) es similar a la de los genotipos más rápidos matando a las larvas. Por esta razón, se seleccionaron para su aplicación estos genotipos, en su forma co-ocuida en un mismo cuerpo de oclusión, frente a los restantes genotipos individuales aislados de HearSNPV.

En el Ejemplo 3 de la presente invención se describen los ensayos de la actividad insecticida de los diferentes genotipos y mezclas, que sorprendentemente demuestran que los nuevos
50 nucleopoliedrovirus aislados, y en especial su combinación, se encuentran entre los

insecticidas biológicos con mayor actividad contra plagas de insectos. Por ello, se propone su uso como insecticida, particularmente para el control de insectos de los géneros sobre los que se conoce que actúa, *Helicoverpa* o *Heliothis*, con especial preferencia por el uso para el control de *H. armigera*.

- 5 De entre las combinaciones elegidas, no existe ningún tipo de experiencia y/o predicción anticipada que sugiera que la combinación de ambos genotipos vaya a mostrar unos resultados en cuanto a la potencia relativa notablemente superiores al resto de aislados. La actividad sinérgica que ocurre en el caso de HearSP1B:LB6 no se observa en muchas otras mezclas de genotipos, dándose incluso casos en los que se produce un efecto claramente antagónico.
- 10 Dicha actividad es sorprendente al no ser esperable la actividad sinérgica de dos genotipos distintos que de modo natural se encuentran en zonas geográficas alejadas.

Las plantas en las que se aplique este formulado pueden ser cualquiera que dañe esta especie de lepidóptero y donde se quieran controlar los daños producidos por este insecto, tanto si crecen o se cultivan en invernadero como al aire libre, destacando los cultivos de tomate, especialmente en la Península Ibérica, donde se ha comprobado su efectividad, tanto en cultivo de tomate en invernadero como al aire libre.

15

Teniendo en cuenta todos estos datos, puede decirse que:

- 20 i) cada uno de los nuevos genotipos aislados, HearSP1B y HearLB6 es nuevo, pues cada uno de ellos es distinto de los otros genotipos y diferente de los nucleopoliedrovirus de *H. armigera* hasta ahora conocidos, de los cuales puede distinguirse tanto por las diferencias en la secuencias de sus genomas (particularmente, en las zonas de las regiones homólogas 1 y 5, hr1 y hr5) así como por las diferencias en los perfiles generados por la digestión con enzimas de restricción de dichos genomas, en particular *EcoRI* y/o *BglII*.
- 25 ii) los dos nuevos genotipos aislados comparten, entre otras, las características técnicas de:
- a) su actividad insecticida y su productividad, de forma individual, es superior o igual a la de cualquiera de los aislados naturales previamente conocidos;
- 30 b) sus mezclas, en particular la mezcla co-ocluida de los dos, HearSP1B:LB6, en proporción 1:1, presenta una patogenicidad y virulencia frente a la larvas de *H. armigera* mejor o igual que la de los aislados silvestres de este virus y comparable a la de los insecticidas (aunque sin los inconvenientes) que se usan habitualmente contra esta plaga, como los insecticidas comercializados bajo el nombre Dursban®, Spintor® o el insecticida biológico basado en Bt, Turex®;
- 35 c) dado que los dos genotipos han sido aislados en zonas geográficas relativamente próximas, es de esperar que sean especialmente activos frente a las posibles variantes de *H. armigera* de dicha zona geográfica, el sur de la Península Ibérica o Andalucía y Extremadura concretamente.

Ejemplos

- 40 Para llevar a cabo los ensayos que se describen en la presente solicitud se utilizaron los siguientes materiales y métodos:

- Insectos

No hay cepas o estirpes de *H. armigera* reconocidas oficialmente. Las larvas de *H. armigera* utilizadas para la amplificación de los diferentes virus, para la realización de los bioensayos en laboratorio y para los ensayos en invernadero, se obtuvieron de un cultivo de laboratorio de la Universidad Pública de Navarra (UPNA) establecido a partir de pupas recibidas del Centre for

45

Ecology and Hydrology (NERC-CEH) de Oxford (Reino Unido). La población se mantiene en el insectario de la UPNA a $25\pm 1^\circ\text{C}$, con una humedad relativa del $70\pm 5\%$ y un fotoperiodo de 16:8 (luz: oscuridad). Las larvas se alimentan con una dieta artificial descrita anteriormente por Greene et al. (1976) y los adultos *ad libitum* con miel diluida al 30% (peso/volumen).

- 5 Las larvas de *H. armigera* utilizadas para la realización de los ensayos de campo al aire libre procedían de una infestación natural del cultivo de tomate en Guadajira (Badajoz).

- Aislamiento y amplificación de los cuerpos de oclusión

10 Los cuerpos de oclusión (occlusion bodies, OBs) o cuerpos de oclusión se extrajeron de larvas muertas triturando los cadáveres en agua bidestilada estéril con dodecil sulfato sódico (SDS) al 0,1% (peso/volumen) y filtrando la suspensión resultante a través de muselina. Los cuerpos de oclusión se sedimentan por centrifugación a $6.000 \times g$ durante 10 minutos. Posteriormente se realizaron 2 lavados con agua y se sedimentaron los cuerpos de oclusión en las mismas condiciones. Finalmente, los cuerpos de oclusión purificados se resuspendieron en agua bidestilada estéril y se determinó su concentración mediante un recuento de muestras por triplicado utilizando un hemocitómetro mejorado de Neubauer (Hawksley, Laucing, Reino Unido) bajo microscopía de contraste de fases a 400x.

20 Los cuerpos de oclusión de los diferentes aislados se multiplicaron mediante un único pase en larvas de cuarto estadio de *H. armigera*. Grupos de 24 larvas procedentes de la colonia de laboratorio se individualizaron y mantuvieron sin alimento durante aproximadamente 12 horas. Pasado ese tiempo fueron infectadas *per os* mediante el método de la gota (Hughes y Wood, 1981) con una concentración de 10^6 cuerpos de oclusión/ml, sacarosa al 10% (peso/volumen) y 0.001% (peso/volumen) del colorante alimenticio Fluorella Blue (Hilton-Davis, Cincinnati, Ohio). El colorante alimenticio permite diferenciar las larvas que han ingerido la suspensión de cuerpos de oclusión de las que no lo han hecho. Las larvas con intestinos azules, y por tanto 25 las que bebieron la suspensión, se criaron de forma individual con dieta artificial hasta su muerte. La ventaja de este método de la gota es que la dosis o concentración viral se ingiere en un corto periodo de tiempo, lo cual es de especial importancia a la hora de calcular algunos parámetros como el tiempo medio de mortalidad (TMM).

30 Los cuerpos de oclusión purificados se almacenaron a -20°C hasta su caracterización molecular y biológica.

- Purificación de genotipos mediante ensayo de placa

35 Para realizar la purificación de los distintos genotipos presentes en el aislado HearSP1 se procedió a un ensayo de placa (Muñoz et al., 2001). Para ello, se infectaron oralmente 25 larvas de cuarto estadio de *H. armigera* con la concentración que producía el 90% de mortalidad (CL_{90}) de 10^6 cuerpos de oclusión/ml. A las 48 horas después de la infección se realizó una pequeña incisión en el último par de pseudópodos de las larvas con el fin de extraer la hemolinfa. En este momento la hemolinfa está llena de BVs (viriones brotados) que contienen una única nucleocápsida y por tanto un único genotipo. La hemolinfa se filtró a través de un filtro de $0,45 \mu\text{m}$ para eliminar posibles contaminantes como las bacterias, y se diluyó posteriormente de forma seriada con un factor de dilución 5 con medio EX-CELL 420 (Sigma). 40 Posteriormente se incubaron 2×10^6 células HzAM1 en placas de seis pocillos (35 mm de diámetro) a 27°C durante tres horas para permitir la deposición de las células. Pasado este tiempo se sustituyó el medio por 100 μl de las diluciones de hemolinfa. Al cabo de una hora se sustituyó el inóculo viral contenido en las diluciones de hemolinfa por medio EX-CELL 420 nuevo con antibióticos al 1% (penicilina-estreptomocina) (Lonza) y agarosa al 2% para evitar 45 una excesiva propagación de la infección. Al cabo de 5 días se tiñeron las células con rojo neutro con el fin de diferenciar las células sanas de las infectadas, ya que las células sanas se tiñen de una coloración rojiza, mientras que las infectadas dan lugar a una zona no coloreada denominada placa o calva, que se corresponde con un conjunto de células muertas debido a la

infección por un único BV, y por tanto, por un único genotipo. Estas zonas de infección única (placas) se extrajeron con una pipeta Pasteur estéril y se diluyeron individualmente en 50 µl de medio EX-CELL 420. Cada suspensión se inyectó posteriormente en larvas de cuarto estadio de *H. armigera* para su multiplicación *in vivo* y así obtener grandes cantidades de cuerpos de oclusión, los cuales se analizaron a nivel de ADN molecular con el fin de determinar el número de genotipos diferentes.

- Purificación de genotipos mediante dilución de punto límite

Para realizar la purificación de los genotipos obtenidos a partir de larvas muertas durante una epizootia en laboratorio en la segunda generación de una población de *H. armigera* procedente de un cultivo de algodón de Lebrija, se infectaron oralmente 25 larvas de cuarto estadio de *H. armigera* con 10^6 cuerpos de oclusión/ml. A las 48 horas después de la infección se extrajo la hemolinfa, se filtró a través de un filtro de 0,45 µm, y se diluyó posteriormente de forma seriada con un factor de dilución 5 con medio EX-CELL 420 (Sigma) con antibióticos al 1% (penicilina-estreptomicina) (Lonza). A un volumen de 100 µl de cada dilución se mezclaron 900 µl de una suspensión de células HzAM1 a una concentración de 2×10^5 células/ml. Se añadieron 100 µl de la suspensión virus-células a los 10 primeros pocillos de una fila de una placa de 96, dejando los dos últimos con una suspensión que contenía sólo células (sin virus) como control negativo. Se realizaron un total de cuatro repeticiones. Estas placas se incubaron a 28°C durante 7 días. Pasado ese tiempo, se observaron todos los pocillos al microscopio para determinar la presencia de células infectadas. Los núcleos de las células infectadas se encuentran llenas de cuerpos de oclusión. En las diluciones en la que se encontró menos de un 10% de los pocillos infectados, indicativo de que la infección del pocillo se ha realizado por único virión brotado (y por tanto un solo genotipo), se extrajo el sobrenadante de dichos pocillos con una pipeta Pasteur estéril. Este sobrenadante contiene viriones brotados (BVs) que se inyectaron en larvas de cuarto estadio de *H. armigera* para su multiplicación, de forma que se obtuvieron cuerpos de oclusión suficientes para poder realizar su caracterización molecular, y poder determinar la pureza de cada genotipo o el número de genotipos diferentes.

- Determinación del número de nucleocápsidas por virión

Para determinar si los viriones derivados de los cuerpos de oclusión (ODVs) de los aislados españoles del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* eran de tipo simple o múltiple, se liberaron los ODVs que se encontraban dentro de los cuerpos de oclusión al incubar una suspensión de 10^9 cuerpos de oclusión con una solución alcalina (1 volumen de Na_2CO_3 0,1 M) durante 30 minutos a 28°C. La poliedrina y otros restos se sedimentaron mediante centrifugación a baja velocidad ($2.500 \times g$) durante 5 minutos. Para separar las distintas bandas (si son múltiples) o la única banda (tipo simple) el sobrenadante que contenía los viriones se centrifugó en equilibrio de densidad ($90.000 \times g$) durante 1 hora en un gradiente continuo de sacarosa al 30-60% (peso/volumen). Tras ello, se realizó una inspección visual y se fotografió, de forma que se pudo determinar la naturaleza de los mismos.

- Extracción de ADN y análisis con endonucleasas de restricción

Para extraer el ADN, 100 µl de una suspensión de cuerpos de oclusión a la concentración de 10^9 cuerpos de oclusión/ml se incubaron con 100 µl de carbonato de sodio (Na_2CO_3) 0,5 M, 50 µl de SDS al 10% (peso/volumen) y 250 µl de H_2O a 60°C durante 10 minutos, para disolver la poliedrina y liberar los viriones. Los cuerpos de oclusión no disueltos y otros restos se retiraron mediante centrifugación a baja velocidad ($3.800 \times g$) durante 5 minutos. El sobrenadante que contenía los viriones se incubó con 500 µg de proteinasa K a 50°C durante 1 hora. El ADN viral se extrajo dos veces con un volumen de fenol saturado, seguido de uno con cloroformo, y se precipitó con 1/10 volumen de acetato de sodio 3 M (pH 5,2) y 2,5 volúmenes de etanol absoluto frío a $12.000 \times g$ durante 10 minutos. Posteriormente, se lavó con etanol frío al 70% y se centrifugó durante 5 minutos. Finalmente, el ADN se resuspendió en 100 µl de tampón TE 0,1x (Tris-EDTA, pH 8) a 60°C durante 10 minutos. La concentración se estimó leyendo la

absorción óptica a 260 nm en un espectrofotómetro (Biophotometer Plus, Eppendorf, Freiberg, Alemania).

Para el análisis mediante endonucleasas de restricción, 2 µg del ADN viral, o de los fragmentos amplificados por PCR, se incubaron con 10 U de una de las siguientes enzimas: *EcoRI* y *BglII* (Takara Bio Inc., Japón) durante 4 a 12 horas a 37°C. En el caso de los fragmentos de PCR, se utilizó la enzima *NdeI*, del mismo proveedor. Las reacciones se pararon por la adición de 4 µl de tampón de carga (azul de bromofenol al 0,25% (peso/volumen), sacarosa al 40% (peso/volumen)). Las electroforesis se llevaron a cabo utilizando geles horizontales de agarosa al 1% (peso/volumen) en tampón TAE (Tris-acetato 0,04 M, EDTA 0,001 M, pH 8,0) a 20 V durante 12 a 16 horas. Los fragmentos de ADN se tiñeron con bromuro de etidio y se visualizaron sobre un transiluminador de ultravioleta (Chemi-Doc, BioRad, California, EE.UU.).

- Secuenciación completa de los genomas

Para la secuenciación completa de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6, se llevó a cabo la purificación de ADN en cloruro de cesio (CICs) (King y Possee, 1997). Inicialmente, se realizó la liberación y purificación de ODVs como se indica en el apartado de determinación del número de nucleocápsidas por virión. Para ello, se mezclaron 500 µl de cuerpos de oclusión (10^9 cuerpos de oclusión/ml) con 500 µl de carbonato de sodio (Na_2CO_3) 0,1 M, y tras centrifugar en un gradiente continuo de sacarosa se obtuvo la única banda para cada uno de los tres genotipos. Con una aguja y jeringuilla de 1 ml se pinchó en el tubo de centrifugación donde se encontraba la banda y se aspiró, de forma que se recogió la totalidad de la banda, es decir, los ODVs de tipo simple. Estos viriones se diluyeron 1:3 en búfer TE (Tris-EDTA, pH 8), y para concentrarlos se sedimentaron a 24.000 rpm durante 1 hora, y se resuspendieron en 400 µl de TE. Para la extracción del ADN, estos 400 µl de viriones purificados se mezclaron con 100 µl de una suspensión que contiene 20% (peso/volumen) de sarcosil (Sodio Lauroil Sarcosina ó *N*-Laurylsarcosine sodium salt, Sigma) y se incubaron a 60°C durante 30 minutos. Esto permitió la lisis de los viriones y ruptura de las nucleocápsidas liberando el ADN al medio. Inmediatamente, se transfirió este lisado sobre 5 ml de una suspensión de cloruro de cesio (50% en TE (peso/peso)) que contenía a su vez 12,5 µl de bromuro de etidio (10 mg/ml), lo que permitió la tinción del ADN y por tanto su visualización, y posteriormente se centrifugó a 35.000 rpm durante al menos 18 h a 20°C. Tras la centrifugación, el ADN era visible como dos bandas naranjas (debido al bromuro de etidio). Las dos bandas se correspondían con el ADN súper-enrollado (la banda de abajo) y ADN abierto circular (la banda de arriba). Mediante el uso de una aguja y jeringuilla de 1 ml se pinchó sobre el tubo y se extrajeron ambas bandas. Una vez extraídas, se retiró el bromuro de etidio con varios pases de butanol. Para ello, se añadió el mismo volumen de butanol, se mezcló y se centrifugó, y se eliminó la fase de arriba que contenía el butanol y el bromuro de etidio. Este paso se repitió varias veces hasta que la solución se vio clara. Finalmente, se dializó la muestra en un vaso de precipitados que contenía 500 ml de búfer TE en agitación a 4°C, realizando entre 2-3 cambios de TE cada 8 h. Tras la diálisis, se transfirió el ADN a un tubo, se cuantificó en un espectrofotómetro y se guardó a 4°C hasta su uso. También se realizó un análisis de restricción con las endonucleasas *EcoRI* y *BglII* para confirmar la identidad y calidad del ADN.

La secuenciación del ADN de los dos genotipos la llevó a cabo la empresa Lifesequencing S.L. (Paterna, Valencia), mediante la tecnología PacBio. Se utilizaron entre 5 y 10 µg del ADN purificado por CICs. Básicamente, se realizó una librería genómica en un vector de secuenciación con el ADN de cada uno de los genotipos, con insertos de 10kb. Se llevaron a cabo 24.627 y 3.731 lecturas para los genomas de HearSP1B y HearLB6, respectivamente. Finalmente, se realizó el ensamblaje de toda la información, siendo necesario el uso del programa HGAP v2.0.2. Las secuencias completas obtenidas para cada uno de los genotipos se compararon con las ya existentes de otros aislados de HearSNPV (HearSNPV-G4, HearSNPV-C1, HearSNPV-NNg1 y HearSNPV-Aus) y entre sí, usando el programa informático Clone Manager (Scientific & Educational Software, 1994-2007).

- Construcción de las mezclas de genotipos

Con el fin de encontrar la mezcla de genotipos que tuviera las mejores propiedades insecticidas para el control de *H. armigera*, se realizaron mezclas con distintos genotipos. Para ello se seleccionaron cinco genotipos en base a sus características insecticidas con el fin de poder optimizar la actividad biológica y obtener así una mezcla con mayor patogenicidad, virulencia y/o productividad viral. Por un lado, se seleccionaron los dos únicos genotipos obtenidos a partir del aislado HearSP1, HearSP1A y HearSP1B, ya que HearSP1 es el aislado con las mejores características insecticidas contra larvas de *H. armigera* en España (Arrizubieta et al., 2014). Por otro lado, se seleccionaron los siguientes tres genotipos procedentes de larvas infectadas colectadas en Lebrija: HearLB1, porque es uno de los más virulentos y uno de los más productivos en términos de la cantidad de cuerpos de oclusión producidos en insectos infectados: HearLB3 porque es uno de los más rápidos; y HearLB6 por ser el más virulento. En total se hicieron ocho mezclas de genotipos. Entre las que incluyen únicamente los genotipos de HearSP1 encontramos HearSP1A:HearSP1B en proporción 1:1, a la que se hará referencia a lo largo de la presente memoria como HearSP1A:SP1B (1:1) y HearSP1A:HearSP1B en proporción 1:2, a la que se hará referencia como HearSP1A:SP1B (1:2). Por otro lado, también se construyeron cuatro mezclas que contenían únicamente los genotipos de Lebrija como son HearLB1:HearLB3 en proporción 1:1, a la que se hará referencia como HearLB1:LB3, HearLB3:HearLB6 en proporción 1:1 también y a la que se hará referencia como HearLB3:LB6, HearLB1:HearLB3:HearLB6 en proporción 1:1:1 y a la que se referirá HearLB1:LB3:LB6 y finalmente también se hizo una mezcla con los seis genotipos de Lebrija en las proporciones encontradas en la población, a la que se le llamó HearLBmix. Finalmente, se construyeron dos mezclas que incluían un genotipo del aislado HearSP1 y otro de Lebrija, así la mezcla HearSP1B:HearLB1 contenía el genotipo HearSP1B y HearLB1 en proporción 1:1, a la que se hará referencia como HearSP1B:LB1, y la mezcla HearSP1B:HearLB6 que contiene el genotipo HearSP1B y HaerLB6 también en proporción 1:1, y la que se hará referencia como HearSP1B:LB6.

Por otro lado, es sabido que las mezclas co-ocuidas, al estar los genotipos en una proporción dentro del mismo cuerpo de oclusión, la proporción se mantiene a la hora de entrar en el huésped (Bernal et al., 2013b; Clavijo et al., 2010). Pero cuando se mezclan simplemente cuerpos de oclusión con un mismo genotipo, la proporción no tiende a mantenerse a la hora de entrar a las células epiteliales del mesenterón. Además en un trabajo realizado recientemente en nuestro laboratorio se ha podido comprobar que las mezclas co-ocuidas son más rápidas en matar al huésped que las mezclas de cuerpos de oclusión (Bernal et al., 2013b). Así, para la construcción de las mezclas co-ocuidas inicialmente se homogenizaron las concentraciones de los distintos genotipos, diluyéndolos a una misma concentración de 10^9 cuerpos de oclusión/ml y mezclando posteriormente el mismo volumen de cada uno de ellos, por lo que las proporciones fueron en todos los casos 1:1, excepto en el caso de la mezcla HearSP1A:SP1B (1:2), en la que se mezcló el doble de volumen de HearSP1B que de HearSP1A. En estas mezclas los cuerpos de oclusión contienen viriones del mismo genotipo. Posteriormente para co-ocluir los distintos genotipos dentro de un mismo cuerpo de oclusión (mezclas co-ocuidas), se infectaron oralmente larvas de *H. armigera* del cuarto estadio con las diferentes mezclas de cuerpos de oclusión a una concentración de 10^6 cuerpos de oclusión/ml (las mezclas de cuerpos de oclusión producidas antes se diluyeron por un factor de mil (10^3) antes de infectar las larvas). De esta forma, la mezcla de cuerpos de oclusión con viriones (ODVs) del mismo genotipo entra en el tubo digestivo, y tras la liberación de los viriones, se produce una mezcla de viriones de distintos genotipos (provenientes de distintos cuerpos de oclusión). Al entrar y replicarse en la misma célula se co-ocluen en el mismo cuerpo de oclusión, formándose las mezclas co-ocuidas donde los viriones de distintos genotipos quedan co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión y es más en la misma proporción en la que han sido inoculados (Bernal et al., 2013b; López-Ferber et al., 2003) (Fig. 6).

Resumiendo, en total se construyeron ocho mezclas co-ocuidas: HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3 (1:1), HearLB3:LB6 (1:1), HearLB1:LB3:LB6 (1:1:1), HearLBmix (seis genotipos en su proporción natural, HearLB1-6), HearSP1B:LB1 (1:1) y HearSP1B:LB6 (1:1).

5 - Identificación de genotipos en las mezclas mediante PCR y análisis de restricción del producto de PCR

Con el fin de determinar la naturaleza de los distintos genotipos puros, aparte del análisis de restricción del genoma completo, el ADN viral obtenido de los mismos se sometió a una amplificación por PCR usando las parejas de cebadores F-hr1/R-hr1 y F-hr5-/R-hr5. Para la
10 PCR se mezclaron 20,5 µl H₂O, 2,5 µl de tampón polimerasa (10x), 0,75 µl de cloruro de magnesio (50 mM MgCl₂), 0,25 µl de dNTPs (nucleótidos fosfatados), 0,25 µl de los respectivos cebadores (R-hr1/F-hr1 o F-hr5/R-hr5), 0,25 µl de Taq polimerasa y 0,25 µl de ADN extraído. Las condiciones de las reacciones fueron de un periodo de desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, seguido de 35 ciclos que incluyen la desnaturalización a 94°C durante 1 minuto, el
15 alineamiento que se produce a 60°C durante 1 minuto y la elongación a 72°C durante 3 minutos, seguido finalmente de 10 minutos a 72°C para terminar la elongación.

Posteriormente, los fragmentos amplificados por PCR para la *hr1* y la *hr5* se digirieron con la endonucleasa *NdeI* de la manera descrita anteriormente.

- Bioensayos sobre insectos

20 La actividad insecticida de los genotipos de HearSNPV purificados a partir del aislado HearSP1 (HearSP1A y HearSP1B) y los procedentes de Lebrija (Sevilla) (HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6), así como de las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, se comparó con la del aislado silvestre HearSP1,
25 seleccionado anteriormente como el aislado de la Península Ibérica con las mejores características insecticidas (Arrizubieta et al., 2014). Las curvas de concentración–mortalidad (concentración letal 50, CL₅₀), el tiempo medio de mortalidad (TMM) y la productividad viral (número de cuerpos de oclusión producidos por una sola larva, cuerpos de oclusión/larva) se determinaron mediante ensayos *per os* (por vía oral), llevados a cabo utilizando el método de la alimentación de la gota, descrito anteriormente.
30

Para determinar la CL₅₀ de los distintos genotipos, de las mezclas de estos y del aislado HearSP1 se utilizaron cinco concentraciones virales: 5,7 x 10⁵, 1,9 x 10⁵, 6,3 x 10⁴, 2,1 x 10⁴ y 7,0 x 10³ cuerpos de oclusión/ml para larvas de segundo estadio, que previamente se había determinado que matan entre el 95% y el 5% de los insectos experimentales,
35 aproximadamente. Las larvas que ingirieron la suspensión en los 10 minutos siguientes se transfirieron a pocillos individuales de una placa de cultivo de 24 pocillos que contenían la dieta artificial en forma de cubo como se ha descrito anteriormente. Los bioensayos con 24 larvas por concentración viral y 24 larvas como controles negativos se llevaron a cabo en tres ocasiones. Las larvas se criaron a 25°C y se tomaron datos de la mortalidad cada 24 horas hasta que los insectos murieron o se transformaron en pupas. Los resultados de mortalidad inducida por virus se sometieron a análisis logit utilizando el programa POLO-PC (Le Ora Software, 1987).
40

El tiempo medio de mortalidad (TMM) de los genotipos individuales, de las diferentes mezclas de genotipos y del aislado HearSP1 se determinó mediante bioensayo sobre larvas de *H. armigera* de segundo estadio. Las larvas se inocularon por ingestión con la CL₉₀ (concentración que mata aproximadamente al 90% de las larvas inoculadas) de cada virus calculada en los ensayos de patogenicidad descritos anteriormente (2,0 x 10⁵, 1,8 x 10⁵, 9,9 x 10⁴, 1,5 x 10⁵, 1,5 x 10⁵, 2,5 x 10⁵, 3,5 x 10⁵, 1,5 x 10⁵, 9,8 x 10⁴, 1,0 x 10⁵, 1,5 x 10⁵, 1,2 x 10⁵, 1,8 x 10⁵, 9,3 x 10⁴, 1,2 x 10⁵, 5,8 x 10⁴ y 5,1 x 10⁴ cuerpos de oclusión/ml para el aislado silvestre HearSP1 y
45

los genotipos puros HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5, HearLB6, y para las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, respectivamente). Como testigo se incluyó un grupo de larvas tratadas con la misma solución sin cuerpos de oclusión. Las larvas se mantuvieron individualmente con dieta a 25°C y se registró la mortalidad cada 8 horas hasta que todas las larvas murieron o puparon. Se infectaron 24 larvas por tratamiento y se realizaron tres repeticiones independientes. Los datos de mortalidad según el tiempo se sometieron a un análisis de supervivencia de Weibull utilizando el programa de Modelado Interactivo Lineal Generalizado (GLIM) (Crawley, 1993). La distribución de la mortalidad según el tiempo de los diferentes aislados se analizó gráficamente. Mediante observación microscópica de las larvas muertas se pudieron identificar aquellas que habían muerto por enfermedad causada por nucleopoliedrovirus, y fueron las que se incluyeron en el análisis.

La producción de cuerpos de oclusión de los genotipos puros, de las mezclas de genotipos y del aislado HearSP1 se determinó en larvas de segundo estadio de *H. armigera* infectadas mediante el método de la gota y con las concentraciones de cuerpos de oclusión que producen el 90% de mortalidad (las mismas concentraciones usadas en el estudio del tiempo medio de mortalidad). Todas las larvas que murieron de enfermedad causada por nucleopoliedrovirus se recogieron y se almacenaron a -20°C hasta ser utilizadas para el recuento de cuerpos de oclusión. Para ello, cada larva se homogeneizó en 100 µl de agua destilada y el rendimiento total de cuerpos de oclusión por larva se estimó mediante un recuento de muestras por triplicado utilizando un hemocitómetro mejorado de Neubauer. Los datos se normalizaron mediante una transformación log y se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) utilizando el programa SPSS 15.0.

Ejemplo 1: Aislamiento de nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus de *H. armigera*

1.1. A partir del aislado HearSNPV-SP1

El aislado HearSNPV-SP1, o de forma más abreviada HearSP1, ha sido seleccionado en estudios anteriores como el aislado de la Península Ibérica con las mejores características insecticidas contra *H. armigera* (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014). Además, los perfiles de restricción realizados con diferentes endonucleasas en dichos estudios mostraron bandas submolares, lo que indica la presencia de diferentes variantes genotípicas dentro del aislado silvestre (Fig. 4, 7, 8).

Para aislar los posibles genotipos dentro del aislado HearSP1 se realizó un ensayo de placa *in vitro* como se describe en la sección de material y métodos. De esta forma se obtuvieron 145 clones, constituidos cada uno de ellos por un único genotipo. Mediante el empleo de técnicas moleculares basadas en el uso de endonucleasas de restricción se identificaron dos genotipos diferentes entre los distintos clones aislados, a los que se denominó HearSNPV-SP1A y HearSNPV-SP1B, o de forma abreviada, HearSP1A y HearSP1B (Fig. 7A). El genotipo HearSP1A se encontró en el 69% de los clones, mientras que el genotipo HearSP1B se encontró en el 31% (Fig. 7A).

1.2. A partir de cadáveres de insectos muertos durante una epizootia en laboratorio

Durante una epizootia ocurrida en la segunda generación de una población de *H. armigera* establecida en laboratorio a partir de larvas recogidas en cultivo de algodón en Lebrija (Sevilla) en agosto de 2009, se recogieron individualmente 17 cadáveres con típicos signos de muerte por enfermedad causada por nucleopoliedrovirus. Los cuerpos de oclusión de cada cadáver individual se purificaron como se menciona en la sección de materiales y métodos descrita anteriormente. A veces la cantidad de cuerpos de oclusión que se obtiene de una sola larva no es suficiente para realizar una caracterización y es necesario amplificar estos aislados inoculando a larvas sanas de una colonia de laboratorio mediante el método de la gota. Por

ello, se realizó la amplificación de las muestras en larvas en condiciones de laboratorio, como se menciona anteriormente en el apartado de aislamiento y amplificación de los cuerpos de oclusión. Entre los 17 aislados multiplicados sólo se pudieron identificar 6 perfiles diferentes, a los que se denominó HearSNPV-LB1, HearSNPV-LB2, HearSNPV-LB3, HearSNPV-LB4, HearSNPV-LB5 y HearSNPV-LB6 o, de forma abreviada, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6 (Fig. 7B y 7C). Los 6 genotipos se encontraron en diferentes proporciones, siendo el genotipo HearLB3 el más abundante, ya que se aisló en 6 larvas diferentes (lo que representa el 35,3% del total de genotipos), seguido por HearLB1 y HearLB2, los cuales se aislaron en 4 larvas (23,5%), y por último los genotipos HearLB4, HearLB5 y HearLB6, que se aislaron en una sola larva cada uno (5,9%).

Posteriormente con el fin de determinar la pureza de los seis aislados identificados se llevó a cabo un ensayo de dilución límite (EPD, end point dilution) como se describe en la sección de material y métodos. Tras la infección oral de larvas de *H. armigera* con los distintos aislados se extrajo la hemolinfa, la cual se diluyó de forma seriada y se utilizó para la infección de células. Posteriormente, se seleccionaron 20 pocillos con presencia de cuerpos de oclusión en la dilución que produjo menos de 10% de infección viral (alrededor de 1/500 para todos los aislados). Los BVs obtenidos se multiplicaron en larva mediante inyección intrahemocélica y se analizó el ADN viral de los cuerpos de oclusión obtenidos con las endonucleasas *BglII* y *EcoRI* como se menciona en la sección de material y métodos. Todos los clones/pocillos obtenidos a partir de un solo aislado presentaron el mismo perfil de restricción que el del aislado original, a partir del cual se obtuvieron los clones, por lo que se deduce que cada uno de los 6 aislados está compuesto por un solo genotipo.

Ejemplo 2: Caracterización molecular de los nuevos genotipos de HearSNPV

2.1. Determinación del número de nucleocápsidas por virión

Para determinar si los diferentes genotipos eran de tipo simple o múltiple se realizó una liberación de los ODVs y una centrifugación de los mismos en gradiente continuo de sacarosa. Todos los genotipos presentaron una única banda, lo que indica que todos los viriones contienen una única nucleocápsida (Fig. 5A). Si se tratara de aislados de tipo múltiple se observarían varias bandas, y cada una de ellas contendría ODVs con diferente número de nucleocápsidas, ya que el peso de los viriones varía en función del número de nucleocápsidas que contienen (Fig. 5B). De esta observación se concluyó que todos los aislados de HearNPV eran de tipo simple con una sola nucleocápsida por virión (ODV).

2.2. Perfiles de restricción

La digestión del ADN viral de los distintos genotipos con la endonucleasa de restricción *EcoRI* produce un perfil característico y único para cada uno de ellos (Fig. 7A, 7B y 7C; Tabla 5), pudiendo utilizarse algunos de los fragmentos de restricción generados por esta enzima como marcadores para diferenciarlos. Por ejemplo, el fragmento *EcoRI*-B del genotipo HearLB4 (11,0 kb) es mayor que en los genotipos HearLB2, HearLB3 y HearLB6 (10,5 kb), los genotipos HearSP1A y HearSP1B (10,18 kb) y el genotipo HearLB1 (10,15 kb), mientras que no se encuentra en el genotipo HearLB5. Los genotipos HearLB1 (*EcoRI*-D), HearSP1A (*EcoRI*-D) y HearSP1B (*EcoRI*-E) presentan un fragmento único común a los tres genotipos (9,20 kb), mientras que en los genotipos HearLB2 (*EcoRI*-D), HearLB3 (*EcoRI*-D), HearLB4 (*EcoRI*-D), HearLB5 (*EcoRI*-C) y HearLB6 (*EcoRI*-D) dicho fragmento es de 9,38 kb. El fragmento *EcoRI*-E (9,01 kb) del genotipo HearLB1 sólo está presente en este genotipo, al igual que el fragmento *EcoRI*-E (8,70 kb) del genotipo HearLB4 que sólo se encuentra en el genotipo HearLB5 (*EcoRI*-D). Por otro lado, el fragmento *EcoRI*-F (7,16 kb) del genotipo HearSP1A solo se localiza en el perfil del genotipo HearLB2 (*EcoRI*-F), aunque su tamaño es menor (7,10 kb), mientras que el fragmento *EcoRI*-M del genotipo HearSP1A (5,26 kb) no está presente en los genotipos HearLB2 ni HearLB3. El genotipo HearLB5 presenta un fragmento único de 3,10 kb (*EcoRI*-S), mientras que no presenta un fragmento de 2,83 kb, presente en el resto de genotipos. No se

observaron bandas submolares en los perfiles de restricción de estos genotipos tras un pase en larva y los perfiles se mantuvieron a lo largo de los pases, lo que indica la estabilidad y pureza de los genotipos.

5 Los perfiles de restricción de estos genotipos también se diferencian mediante el uso de otras endonucleasas de restricción, como *Bgl*II (Fig. 7A y 7C).

10 En los perfiles obtenidos con ambas enzimas se observa claramente la presencia de bandas submolares en el aislado silvestre HearSP1, poniendo de manifiesto que el aislado silvestre está compuesto por una mezcla heterogénea de genotipos. Así, en el perfil generado con la enzima *Eco*RI el aislado HearSP1 muestra varias bandas submolares en torno a 6,5-7 kb, que no se observan en el perfil del genotipo puro HearSP1B. Igualmente, en el perfil obtenido con la endonucleasa *Bgl*II el aislado HearSP1 muestra una banda submolar de 18,8 kb, que no aparece en el perfil del genotipo HearSP1B. Por el contrario, la ausencia de dichas bandas en los genotipos puros demuestra la pureza de los mismos, así el genotipo HearSP1B muestra una banda de 9,73 kb que no se observa en el perfil del aislado HearSP1.

15 En la Tabla 5 se muestran los tamaños estimados de los fragmentos de restricción generados tras la digestión del ADN viral de los distintos genotipos con la enzima *Eco*RI. La diferencia en el número de fragmentos de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3, HearLB6, HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus con los genotipos HearLB2, HearLB4 y HearLB5 se debe a que sus genomas se encuentran completamente secuenciados, por lo que se detectan fragmentos de pequeño tamaño que no se pueden detectar mediante el análisis de patrones de bandas ya que no son visibles en los perfiles de restricción (señalado con un asterisco [*] en la Tabla 5).

25 Tabla 5: Tamaños estimados de los fragmentos de los genotipos HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6, y de los aislados HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus obtenidos por digestión con *Eco*RI, y tamaño total estimado de los genomas.

Fragmento	Tamaño (kb)						
	HearSP1A	HearSP1B	HearLB1	HearLB2	HearLB3	HearLB4	HearLB5
A	13,55	13,54	13,55	13,55	13,58	13,55	13,55
B	10,18	10,18	10,15	10,50	10,5	11,00	9,74
C	9,73	9,73	9,80	9,74	9,74	9,74	9,38
D	9,20	9,20	9,20	9,38	9,38	9,38	8,70
E	8,23	8,21	8,26	8,26	8,26	8,70	8,26
F	7,16	6,52	6,49	7,10	6,39	8,26	6,45
G	6,30	6,30	6,29	6,45	6,30	6,45	6,29
H	5,98	6,15	5,99	6,29	6,23	5,98	5,98
I	5,93	5,98	5,96	5,98	5,98	5,93	5,93
J	5,85	5,93	5,86	5,93	5,93	5,85	5,85
K	5,85	5,84	5,84	5,85	5,84	5,84	5,84
L	5,68	5,69	5,68	5,84	5,68	5,68	5,68

ES 2 555 165 A1

M	5,26	5,25	5,26	5,68	4,73	5,25	5,25
N	4,73	4,73	4,74	4,73	4,57	4,73	4,73
O	4,57	4,57	4,57	4,57	4,42	4,57	4,57
P	4,42	4,42	4,42	4,42	4,40	4,42	4,42
Q	4,40	4,40	4,40	4,40	3,32	4,40	4,40
R	3,34	3,34	3,34	3,32	3,00	3,32	3,32
S	3,00	3,00	3,00	3,00	2,82	3,00	3,10
T	2,83	2,83	2,83	2,83	1,01	2,83	3,00
U	1,74	1,74	1,74	1,70	0,78	1,70	1,70
V	1,01	1,01	1,01	1,01	0,48	1,01	1,01
X	0,99	0,97	0,98	0,98	0,45*	0,98	0,98
Y	0,97	0,78	0,78	0,78	0,42*	0,78	0,78
Z	0,78	0,47	0,48	0,48	0,41*	0,48	0,48
a	0,48	0,45*	0,45*		0,31*		
b	0,42*	0,42*	0,41*		0,18*		
c	0,41*	0,41*	0,31*		0,02*		
d	0,31*	0,18*	0,18*				
e	0,18*	0,02*	0,02*				
	0,02*						
Total	132,48	132,26	131,97	132,77	130,95	133,83	129,39

* Fragmentos de pequeño tamaño detectados por secuenciación que no son visibles en los perfiles de restricción.

Continuación Tabla 5:

Fragmento	Tamaño (kb)				
	HearLB6	HearG4	HearC1	HearNNg1	HearAus
A	13,55	14,13	14,13	13,51	13,44
B	10,50	13,45	12,84	10,20	10,15
C	9,74	10,15	9,75	9,73	9,48
D	9,38	9,05	9,05	9,20	9,06
E	8,26	6,64	6,91	8,23	8,23
F	6,45	6,36	6,54	6,60	6,68
G	6,29	6,29	6,30	6,30	6,28

ES 2 555 165 A1

H	5,98	5,99	6,00	6,23	6,00
I	5,93	5,84	5,84	6,00	5,94
J	5,85	5,84	5,84	6,00	5,84
K	5,84	5,67	5,67	5,80	5,84
L	5,68	4,75	4,74	5,80	5,70
M	5,25	4,58	4,65	5,70	4,83
N	4,73	4,42	4,57	4,75	4,75
O	4,57	4,40	4,41	4,57	4,57
P	4,42	4,14	4,40	4,41	4,41
Q	4,40	3,68	4,14	4,40	4,40
R	3,32	3,36	3,36	3,34	3,68
S	3,00	3,00	3,00	3,00	3,35
T	2,83	2,83	2,83	2,83	3,00
U	1,01	1,74	1,74	1,74	1,74
V	0,98	1,48	1,00	1,00	1,00
X	0,78	1,00	0,78	0,80	0,80
Y	0,48	0,78	0,48	0,48	0,48
Z	0,45*	0,48	0,45*	0,45*	0,45*
a	0,42*	0,45*	0,42*	0,41*	0,41*
b	0,41*	0,41*	0,41*	0,41*	0,30*
c	0,31*	0,31*	0,31*	0,31*	0,18*
d	0,18*	0,18*	0,18*	0,18*	0,02*
e	0,02*	0,02*	0,02*	0,02*	
Total	130,99	131,42	130,76	132,40	131,01

* Fragmentos de pequeño tamaño detectados por secuenciación que no son visibles en los perfiles de restricción.

2.2. Diferenciación por amplificación por PCR y digestión del fragmento amplificado

5 Una diferenciación más precisa de cada genotipo se obtiene mediante la amplificación de regiones del genoma características para cada uno de los genotipos mediante la técnica de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), utilizando cebadores específicos diseñados en las zonas de variabilidad, seguido de una digestión de los fragmentos amplificados por PCR con endonucleasas de restricción.

10 Las comparaciones de los genomas completos secuenciados hasta el momento de HearSNPV han mostrado que las zonas de variabilidad se corresponden principalmente con las regiones

homólogas (hr1, hr2, hr3, hr4 y hr5) y con los genes *bro* (Zhang et al., 2005; Ogembo et al., 2009). En este caso se diseñaron cebadores específicos para amplificar las regiones homólogas hr1 y hr5.

Así, se diseñaron los siguientes cebadores:

5 - Para la hr1:

- directo F-hr1: 5'- CGAAATCGACAACACCATGCA-3 (SEQ ID NO:1),

- inverso R-hr1: 5'- ACTTTTGTACGCCAGAGACGA-3' (SEQ ID NO:2).

- Y para la hr5:

- directo: F-hr5: 5'- CTAGCCGGTCCGTTTCTGTT-3' (SEQ ID NO:3),

10 - inverso: R-hr5: 5'- GCCCCACCCAAAACATAACG-3' (SEQ ID NO:4).

Se comprobó su utilidad para la amplificación de las regiones homólogas 1 y 5 (hr1 y hr5), respectivamente, mediante PCR como se indica en el apartado sobre las técnicas utilizadas. El resultado obtenido tras someter a electroforesis los fragmentos amplificados se muestra en la figura 8A. Para la hr1 se obtuvieron fragmentos amplificados de 2.177 y 2.117 nucleótidos para
15 HearSP1B y HearLB6, respectivamente, y para la hr5 se obtuvieron fragmentos de 2.326 y 2.330 nucleótidos para HearSP1B y HearLB6.

Para poder diferenciar los genotipos de forma clara, los fragmentos amplificados por PCR para la hr1 y hr5 se digirieron con la endonucleasa *NdeI*. Dichos fragmentos, una vez digeridos, fueron sometidos a electroforesis, como se describe anteriormente. El resultado obtenido tras
20 someter a electroforesis los fragmentos digeridos se muestra en la figura 8B y Tabla 6. En el caso de la hr1, la digestión con *NdeI* generó 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos para HearSP1B, y 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos para HearLB6. En el caso de la hr5, la digestión con *NdeI* generó cuatro fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos para HearSP1B, y 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos para
25 HearLB6.

Las secuencias completas de la región homóloga 1 (hr1) correspondientes a cada uno de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 están representadas por SEQ ID NO:9 y SEQ ID NO:10, respectivamente. Por otro lado, las secuencias completas de la región homóloga 5 (hr5) correspondientes a cada uno de los dos genotipos HearSP1B y HearLB6 están representadas
30 por SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:12, respectivamente. Los alineamientos de dichas secuencias con las de las zonas análogas de los genomas de HearG4, HearC1, HearNNG1 y HearAus se muestran en la figura 9.

Tabla 6: Cebadores específicos diseñados en la hr1 y hr5, secuencia de nucleótidos, tamaño de los fragmentos amplificados para cada genotipo, número de fragmentos obtenidos tras digerir el fragmento amplificado por PCR con la endonucleasa *NdeI*, tamaño de dichos
35 fragmentos y número de referencia de la secuencia del fragmento amplificado por PCR.

Cebadores (secuencia)	Genotipo	Tamaño amplicón	Nº fragmentos generados tras digestión <i>NdeI</i>	Tamaño fragmentos generados tras digestión <i>NdeI</i>	SEQ ID NO
	HearSP1B	2.177	6	857, 508, 481, 306, 78, 47	5
F-hr1 (SEQ ID NO:1)	HearLB6	2.117	5	1.210, 475, 307, 78, 6	6

				47	
	HearG4	2.358	6	1.251, 425, 383, 189, 77, 33	
R-hr1 (SEQ ID NO:2)	HearC1	2.252	6	1.145, 425, 197, 189, 77, 33	
	HearNNg1	2.260	5	963, 505, 385, 360, 47	
	HearAus	2.345	6	1.237, 425, 383, 189, 77, 34	
	HearSP1B	2.326	4	1.120, 917, 211, 78	7
F-hr5 (SEQ ID NO:3)	HearLB6	2.330	3	1.120, 998, 212	8
	HearG4	2.475	6	1.120, 778, 211, 210, 78, 78	
R-hr5 (SEQ ID NO:4)	HearC1	1.872	4	1.119, 464, 211, 78	
	HearNNg1	2.330	4	1.119, 920, 213, 78	
	HearAus	2.475	6	1.120, 778, 211, 210, 78, 78	

Ejemplo 3: Actividad insecticida de los genotipos individuales y de las mezclas de genotipos co-ocuidos

5 Para la construcción de las mezclas se emplearon distintas combinaciones de genotipos en
varias proporciones como se describe en el apartado anterior de técnicas referido a
"Construcción de mezclas de genotipos". Brevemente, para obtener las mezclas co-ocuidas se
inocularon oralmente (*per os*) larvas L₄ de *H. armigera* con las mezclas de cuerpos de oclusión,
que se obtuvieron mediante la preparación de mezclas de cuerpos de oclusión de distintos
10 genotipos en las proporciones deseadas, y tras el proceso de infección se obtuvieron cuerpos
de oclusión con viriones de los distintos genotipos co-ocuidos en el mismo cuerpo de oclusión
en las proporciones deseadas.

3.1. Actividad insecticida del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos puros HearSP1A y HearSP1B

15 Con el fin de determinar la actividad biológica de los genotipos individuales purificados a partir
del aislado HearSP1 se determinó la actividad biológica de los dos genotipos individualmente y
del aislado silvestre HearSP1 (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014). La Tabla 7
muestra los valores de la CL₅₀ y la potencia relativa de los genotipos individuales HearSP1A y
HearSP1B en comparación con la del aislado silvestre HearSP1. Las potencias relativas se
refieren al ratio entre la CL₅₀ de los distintos genotipos respecto al aislado silvestre HearSP1.

20 Los bioensayos de patogenicidad mostraron que la patogenicidad del genotipo HearSP1B es
2,8 veces superior a la del aislado silvestre HearSP1. Sin embargo, el genotipo HearSP1A
presenta una patogenicidad intermedia, siendo similar tanto a la del aislado silvestre HearSP1
como a la del genotipo HearSP1B (Tabla 7).

Tabla 7. Actividad insecticida relativa de cuerpos de oclusión del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos individuales HearSP1A y HearSP1B.

Tratamiento	CL ₅₀ (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%		
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
Aislado silvestre	HearSP1	3,6 x 10 ⁴	1	-	-	102,8 a*	100,0	105,7
Genotipos individuales	HearSP1A	2,4 x 10 ⁴	1,5	0,8	2,7	99,6 a	96,5	102,8
	HearSP1B	1,3 x 10 ⁴	2,8	1,6	4,9	98,3 a	95,3	101,4

*Las letras iguales que acompañan a los valores indican que no hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test, P>0,05).

- 5 No se observan diferencias significativas en los tiempos medios de mortalidad (TMM) entre los genotipos puros y el aislado silvestre, siendo HearSP1A y HearSP1B estadísticamente igual de rápidos matando las larvas de segundo estadio de *H. Armígera* que aislado silvestre (Tabla 7).

- 10 Además, los genotipos HearSP1A (5,2 x 10⁷ cuerpos de oclusión/larva) y HearSP1B (5,3 x 10⁷ cuerpos de oclusión/larva) son igual de productivos que el aislado HearSP1 (7,3 x 10⁷ cuerpos de oclusión/larva), en larvas inoculadas en el segundo estadio de *H. armigera* (Fig. 10).

Por tanto podemos concluir que el genotipo puro HearSP1B presenta mejores cualidades insecticidas ya que su patogenicidad es mayor que la del aislado silvestre o el genotipo puro HearSP1A, mientras que su virulencia (TMM) y producción de cuerpos de oclusión no son inferiores a las de los otros aislados/genotipos.

15 3.2. Actividad insecticida de los genotipos individuales de Lebrija (HearLB)

Con el fin de realizar la caracterización biológica de los genotipos individuales procedentes de Lebrija se determinó la actividad biológica de los distintos genotipos individualmente y se comparó con el aislado HearSP1 (Figueiredo et al., 1999; Arrizubieta et al., 2014) en términos de patogenicidad, virulencia y productividad como se ha descrito en el apartado 3.1.

- 20 La Tabla 8 muestra los valores de la CL₅₀ y la potencia relativa del aislado HearSP1 y de los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6. Estos valores permiten observar como los límites fiduciales al 95% de las potencias relativas calculadas para la CL₅₀ se solapan ampliamente en todos los tratamientos, lo que indica que la patogenicidad es similar para los genotipos puros y el aislado HearSP1.

- 25 Tabla 8. Actividad insecticida relativa de cuerpos de oclusión del aislado silvestre HearSP1 y de los genotipos individuales HearLB1, HearLB2, HearLB3, HearLB4, HearLB5 y HearLB6.

Tratamiento	CL ₅₀ (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%		
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
HearLB1	1,2 x 10 ⁴	1	-	-	109,8 a*	108,1	111,5	
Genotipos individuales	HearLB2	1,6 x 10 ⁴	0,8	0,4	1,4	108,0 a	106,4	109,7
	HearLB3	1,5 x 10 ⁴	0,8	0,4	1,5	116,3 bc	114,5	118,2
	HearLB4	1,6 x 10 ⁴	0,7	0,5	1,4	118,4 c	116,9	119,9

	HearLB5	1,4 x 10 ⁴	0,8	0,5	1,5	109,1 a	107,3	110,9
	HearLB6	1,3 x 10 ⁴	0,9	0,5	1,6	108,9 a	107,4	110,6
Aislado	HearSP1	1,6 x 10 ⁴	0,8	0,4	1,4	114,5 b	112,6	116,4

*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (*t*-test, *P*<0,05).

5 Por otro lado, los genotipos HearLB1, HearLB2, HearLB5 y HearLB6 fueron significativamente más rápidos para matar a las larvas de segundo estadio de *H. armigera* que el resto de genotipos y el aislado HearSP1 (Tabla 8).

10 Los datos de producción de cuerpos de oclusión fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0 (Fig. 11). El genotipo HearLB1 es el más productivo (5,3 x 10⁸ cuerpos de oclusión/larva), aunque no presenta diferencias significativas con el genotipo HearLB4 (4,2 x 10⁸ cuerpos de oclusión/larva). Además, los genotipos HearLB1, HearLB4 y HearLB5 son más productivos que el aislado HearSP1 en larvas de segundo estadio de *H. armigera*.

3.3. Actividad insecticida de las mezclas co-ocuidas obtenidas con los cinco genotipos seleccionados en los apartados anteriores (punto 3.2 y 3.3), y de la mezcla HearLBmix

15 En base a las mínimas diferencias de actividad insecticida observada entre los distintos genotipos se seleccionaron cinco de ellos en los apartados anteriores (punto 3.2 y 3.3) y se realizaron varias mezclas con el fin de optimizar la actividad biológica y obtener así una mezcla con mejores cualidades insecticidas. Para ello, se hicieron ocho mezclas co-ocuidas que incluían:

20 - HearSP1A:SP1B en una proporción 1:1. El objetivo de esta mezcla es aumentar la patogenicidad ya que el genotipo HearSP1B es más patogénico que HearSP1, y en esta mezcla se encuentra en mayor proporción que en el aislado silvestre HearSP1 (proporción natural 2:1).

25 - HearSP1A:SP1B en una proporción 1:2. El objetivo de esta mezcla es también aumentar la patogenicidad ya que el genotipo HearSP1B es más patogénico que HearSP1, y en esta mezcla se encuentra incluso en mayor proporción que en la mezcla anterior.

- HearLB1:LB3 en una proporción 1:1. El genotipo HearLB1 es uno de los más rápidos y además está entre los más productivos. Por otro lado, el genotipo HearLB3 está entre los más productivos, debido a que es el más lento. El objetivo de esta mezcla es mantener la virulencia del genotipo HearLB1 y la productividad de ambos.

30 - HearLB3:LB6 en una proporción 1:1. El genotipo HearLB6 es uno de los genotipos más rápidos y de los menos productivos, mientras que HearLB3 está entre los más productivos. En este caso, se pretende mantener la virulencia de HearLB6 y la productividad de HearLB3.

- HearLB1:LB3:LB6 en una proporción 1:1:1. Esta mezcla podría mantener la virulencia de los genotipos HearLB1 y HearLB6, y la productividad de HearLB1 y HearLB6.

35 - HearLBmix (HearLB1-6) en proporción 4:4:6:1:1:1. Esta mezcla incluye los seis genotipos de Lebrija en la proporción en la que se aislaron. El hecho de que cada uno de los genotipos se haya aislado en un proporción tras una epizootia puede tener algún significado a nivel biológico.

40 - HearSP1B:LB1 en una proporción 1:1. Esta mezcla podría mantener la patogenicidad del genotipo HearSP1B y la virulencia de HearLB1, y aumentar la productividad, ya que HearLB1 es uno de los genotipos más productivos.

- HearSP1B:LB6 en una proporción 1:1. En este caso se pretende mantener la patogenicidad de HearSP1B y la virulencia de HearLB6.

5 La actividad insecticida de las diferentes mezclas co-ocluidas se comparó en términos de patogenicidad, virulencia y productividad como se ha descrito en el apartado 3.1. Los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6 se incluyeron como referencia.

10 Tabla 9: Actividad insecticida relativa de las mezclas de cuerpos de oclusión HearSP1A:SP1B (1:1), HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB1:LB3, HearLB3:LB6, HearLB1:LB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6, y de los genotipos individuales HearSP1A, HearSP1B, HearLB1, HearLB3 y HearLB6.

Tratamiento	CL ₅₀ (cuerpos de oclusión/ml)	Potencia relativa	Límites fiduciales 95%		TMM (h)	Límites fiduciales 95%	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Genotipos individuales	HearSP1A	1,6 x 10 ⁴	1	-	-	108,1 _{a*}	105,7 110,4
	HearSP1B	1,1 x 10 ⁴	1,4	0,9	2,1	112,4 _{ab}	109,9 114,9
	HearLB1	1,6 X 10 ⁴	1,0	0,7	1,5	112,3 b	110,8 113,8
	HearLB3	1,5 X 10 ⁴	1,1	0,8	1,8	113,5 b	112,0 115,0
	HearLB6	1,3 X 10 ⁴	1,2	0,9	1,9	109,5 _{ab}	107,8 111,3
Mezclas co-ocluidas	HearSP1A:SP1B (1:1)	1,7 x 10 ⁴	0,9	0,6	1,4	108,2 a	106,0 110,5
	HearSP1A:SP1B (1:2)	1,2 x 10 ⁴	1,3	0,8	2,0	110,9 _{ab}	108,6 113,2
	HearLB1:LB3	1,6 X 10 ⁴	1,0	0,7	1,5	115,8 b	114,3 117,3
	HearLB3:LB6	2,1 X 10 ⁴	0,8	0,5	1,2	114,1 b	112,8 115,5
	HearLB1:LB3:LB6	1,1 X 10 ⁴	1,5	0,9	2,3	108,7 _{ab}	107,3 110,1
	HearLBmix	1,4 x 10 ⁴	1,1	0,7	1,8	115,3 b	113,6 117,1
	HearSP1B:LB1	9,8 x 10 ³	1,6	1,1	2,4	112,8 b	110,6 115,3
HearSP1B:LB6	5,7 x 10 ³	2,8	1,8	4,3	108,8 _{ab}	106,5 111,1	

*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (t-test, P<0,05).

15 La Tabla 9 muestra los valores de la CL₅₀, la potencia relativa de las mezclas co-ocluidas y de los genotipos individuales (con referencia a la de HearSP1A), así como el tiempo medio de mortalidad. Sorprendentemente, la mezcla de genotipos HearSP1B:HearLB6 (5,7 x 10³ cuerpos de oclusión /ml) resulta ser la más patogénica, entre 1,7 y 3,7 veces más patogénica

que los genotipos individuales y el resto de mezclas. Además, esta mezcla, con un TMM de 108,8 horas, es igual de virulenta que los genotipos más rápidos matando a las larvas, como puede ser HearSP1A, HearSP1B y HearLB6. Analizando los datos aportados en la Tabla 9 se concluye que no es esperable que una u otra mezcla resulte más o menos patogénica, al no haber un patrón o norma que prediga *a priori* cuál de todas las mezclas es la más potente.

Los bioensayos de productividad mostraron que los genotipos HearLB1 y HearLB3 y las mezclas co-ocuidas HearLB1:LB3 y HearLB1:LB3:LB6 eran las más productivas ($4,9 \times 10^8$, $5,7 \times 10^8$, $5,7 \times 10^8$ y $4,0 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/larva, respectivamente) (Tukey, $P < 0,05$), seguidos por el genotipo HearLB6 y las mezclas co-ocuidas HearSP1A:SP1B (1:2), HearLB3:LB6, HearLBmix, HearSP1B:LB1 y HearSP1B:LB6 ($3,4 \times 10^8$, $2,5 \times 10^8$, $3,7 \times 10^8$, $2,2 \times 10^8$, $2,5 \times 10^8$ y $1,6 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/larva, respectivamente). Por último, los genotipos HearSP1A y HearSP1B y la mezcla HearSP1A:SP1B (1:1) fueron los menos productivos, con una productividad viral de $6,3 \times 10^7$, $1,4 \times 10^8$ y $9,3 \times 10^7$ cuerpos de oclusión/larva, respectivamente (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 12).

La mezcla de genotipos co-ocuidos HearSP1B:LB6 es más patogénica que el resto de genotipos puros y mezclas y, además, es igual de virulenta que los genotipos más rápidos. Se prevé que estas características permitirían la rápida supresión de las poblaciones de la plaga en campo empleando la mínima cantidad de producto, abaratando los costes de producción de los cultivos. Por estas razones, seleccionamos la mezcla HearSP1B:LB6 como materia activa de un nuevo bioinsecticida para el control de *H. armigera*. Por ello, los ensayos de producción masiva y eficacia que se describen a continuación se han llevado a cabo con dicha mezcla.

Ejemplo 4: Producción masiva de HearSNPV

4.1. Estudio del canibalismo de *H. armigera*

Para determinar las condiciones óptimas para la producción masiva de HearSNPV se utilizó como criterio el número de cuerpos de oclusión que producen las larvas letalmente infectadas. La producción masiva de la mezcla co-ocuida HearSP1B:LB6 en larvas de *H. armigera* puede hacerse con larvas individualizadas en placas de 12 pocillos o en recipientes de mayor volumen con un mayor número de larvas. Sin embargo, este último método puede tener problemas dependiendo del grado de canibalismo que presente la especie. El canibalismo depende normalmente entre otras cosas de la densidad larvaria, aun cuando no hay limitación de la comida (Polis, 1981). Normalmente, el canibalismo también aumenta con la edad larvaria (Chapman et al., 1999).

En este caso se estudió el canibalismo de tres estadios larvarios de *H. armigera*, L_3 , L_4 y L_5 , tanto en larvas sanas como infectadas con la CL_{90} , la cual fue de $6,1 \times 10^5$, $2,4 \times 10^6$ y $2,5 \times 10^7$ cuerpos de oclusión/ml para los estadios L_3 , L_4 y L_5 , respectivamente. Estas concentraciones fueron estimadas en bioensayos preliminares, a tres densidades diferentes: 5, 10 y 20 larvas por caja de plástico de capacidad 0,5 litros. Como control se incluyeron cinco larvas individualizadas de cada estadio, tanto sanas como infectadas. El ensayo se repitió tres veces.

Los porcentajes de canibalismo, de mortalidad por nucleopoliedrovirus y de larvas que alcanzaron el estado de pupa fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. El canibalismo observado en *H. armigera* fue similar entre los estadios L_3 y L_4 , y entre larvas sanas e infectadas (observándose alrededor de un 30% de canibalismo) (Tukey, $P > 0,05$). Sin embargo, en el estadio L_5 se observó un significativamente mayor porcentaje de canibalismo en las larvas infectadas (entre el 77 y 87%) que en las sanas (20-55%) (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 12). Por otro lado, el canibalismo aumentó significativamente con la densidad larvaria (Tukey, $P < 0,05$), siendo aproximadamente del 40% en la densidad de 5 larvas por caja, aumentando hasta el 50-60% en la densidad de 10 larvas por caja y alcanzando finalmente un 80% en las cajas con 20 larvas. No obstante, en las larvas L_5

infectadas el porcentaje de canibalismo fue similar para todas las densidades, siendo entre el 77 y el 87% (Tukey, $P>0,05$) (Fig. 13).

El porcentaje de mortalidad por nucleopoliedrovirus obtenido en las larvas individualizadas fue superior al 90%; sin embargo en recipientes de mayores densidades no se alcanzó el 50% de mortalidad, debido a que las larvas enfermas fueron canibalizadas antes de su muerte (Fig. 13).

Debido al alto porcentaje de canibalismo observado en las larvas de *H. armigera*, que da lugar a una reducción de la mortalidad y por lo tanto de la producción de cuerpos de oclusión, la producción masiva de HearSNPV es mucho más eficiente si se hace con larvas individualizadas.

4.2. Efecto del estadio larvario, momento de inoculación y concentración viral en la producción de HearSNPV

Para conseguir una mayor producción de cuerpos de oclusión por larva es necesario seleccionar la edad larvaria, el momento de inoculación y la concentración viral que permitan un mayor crecimiento de la larva, y por lo tanto una mayor producción viral (Shieh, 1989; Gupta et al., 2007).

Para seleccionar el estadio y el momento de inoculación se realizó el estudio con los tres últimos estadios larvarios, L₃, L₄ y L₅, infectados en dos momentos diferentes; tras la muda (recién mudadas) y un día después de haber mudado (1 día tras la muda). Por otro lado, se sabe que cuando se aplican concentraciones que producen elevados porcentajes de mortalidad la larva se desarrolla más lentamente por lo que llega a producir menos cuerpos de oclusión. Por lo tanto, conviene optimizar la concentración viral que produzca un alto porcentaje de mortalidad y con la mayor producción de cuerpos de oclusión/larva posible. Para ello, cada estadio se infectó con tres concentraciones diferentes del virus, correspondientes a las CL₈₀ ($1,5 \times 10^5$, $4,8 \times 10^5$ y $5,5 \times 10^6$ cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, respectivamente), CL₉₀ ($6,1 \times 10^5$, $2,4 \times 10^6$ y $2,5 \times 10^7$ cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, respectivamente) y CL₉₅ ($1,9 \times 10^6$, $9,1 \times 10^6$ y $1,5 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml, para los estadios L₃, L₄ y L₅, respectivamente); dichas concentraciones fueron determinados previamente en bioensayos preliminares. Las larvas se inocularon de forma individual según el método de la gota descrito por Hughes y Wood (1981) y se depositaron en vasitos individuales para evitar el canibalismo con dieta artificial hasta su muerte por virus o alcanzar el estado de pupa. Los cuerpos de oclusión producidos por cada larva muerta se extrajeron, se purificaron y se titularon según se ha indicado anteriormente. Se inocularon 24 larvas por tratamiento y se realizaron tres repeticiones. Los datos obtenidos se analizaron mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0.

Los porcentajes de mortalidad obtenidos en las larvas infectadas tras la muda fueron los esperados (entre el 80 y el 100%), sin embargo las larvas inoculadas un día después de la muda presentaron un porcentaje de mortalidad significativamente menor ($F_{17,36}=16,30$, $P<0,05$), alcanzando entre el 31 y el 47% de mortalidad en el caso de las larvas de cuarto y quinto estadio (Fig. 14). Esto puede ser debido a que estas larvas son más resistentes a la infección ya que su tamaño es mayor un día después de haber mudado y las características del intestino medio cambian de acuerdo al estado de desarrollo intraestadial (Washburn et al., 1998). Dentro de cada edad larvaria, las tres dosis utilizadas produjeron estadísticamente similares porcentajes de mortalidad, aunque se observa un ligero aumento de la mortalidad conforme se aumenta la dosis viral (Tukey, $P>0,05$) (Fig. 14).

Las larvas produjeron significativamente mayores cantidades de cuerpos de oclusión conforme aumentó la edad de éstas al ser inoculadas ($F_{17,36}=14,25$; $P<0,05$) (Fig. 15A). Así, las larvas inoculadas un día después de mudar a L₄ y a L₅ y las L₅ recién mudadas produjeron significativamente más cantidad de cuerpos de oclusión que el resto de las larvas (entre 5,6 y

9,1 x 10⁹ cuerpos de oclusión/larva) (Tukey, P<0,05). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, las larvas inoculadas al día siguiente de mudar a L₄ y a L₅ presentaron un porcentaje de mortalidad mucho menor que las inoculadas recién mudadas a L₅, por lo que la producción final de cuerpos de oclusión fue menor (Fig. 15B). Las larvas L₅ inoculadas recién mudadas con la CL₉₅ produjeron 6,9 x 10¹¹ cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas, frente a 1,6 x 10¹¹ - 4.2 x 10¹¹ cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas un día después de mudar a L₅.

Por tanto, el estadio óptimo para la producción de la mezcla de genotipos HearSP1B:LB6 en larvas de *H. armigera* es L₅ inoculándolas recién mudadas con la CL₉₅ (1,5 x 10⁸ cuerpos de oclusión/ml). Este tratamiento produce una mortalidad cercana al 100% y es el tratamiento que alcanza una productividad (6,9 x 10¹¹ cuerpos de oclusión/100 larvas inoculadas) mayor.

4.3. Efecto de la temperatura de incubación en la producción de HearSNPV

La temperatura de incubación puede influir en el desarrollo larvario y por tanto, en la productividad viral (Subramanian et al., 2006). Por ello, se realizó un estudio para determinar la temperatura óptima para la producción de HearSNPV.

Se inocularon larvas L₅ recién mudadas con la CL₉₅ (condiciones seleccionadas en el apartado 4.2.) y se incubaron a 23, 26 y 30°C. Cada 8 horas se registró la mortalidad para determinar el tiempo de mortalidad de las larvas en función de la temperatura y se recogieron los cadáveres individualmente para determinar la producción de cuerpos de oclusión. Se infectaron 24 larvas por tratamiento y se realizaron cinco repeticiones.

La producción de cuerpos de oclusión/larva y el TMM se calcularon como se ha descrito anteriormente. No hubo diferencias significativas de productividad entre las larvas incubadas a las diferentes temperaturas (F_{2,12}=0,30; P>0,05) (Fig. 16). Sin embargo, a 30°C las larvas mueren entre 13 y 34 horas más rápido que a 26°C y 23°C, respectivamente (Tabla 10). Por tanto, la temperatura óptima para la producción de HearSNPV es 30°C, ya que permite obtener la misma cantidad de cuerpos de oclusión de forma más rápida que las otras temperaturas de incubación.

Tabla 10: Tiempo medio de mortalidad (TMM), expresado en horas después de la infección, de larvas L₅ de *H. armigera* infectadas con la CL₉₅ e incubadas a 23, 26 y 30°C.

Temperatura	TMM (h)	Límites fiduciales 95%	
		Inferior	Superior
23°C	163,4 c*	167,0	159,8
26°C	142,2 b	145,2	139,3
30°C	129,6 a	132,4	126,1

*Las letras diferentes que acompañan a los valores indican que hay diferencias significativas entre los tratamientos (t-test, P<0,05).

Ejemplo 5: Ensayos de la efectividad de HearSNPV para el control de *H. armigera* en plantas de tomate

5.1. Ensayos en cultivo de tomate en condiciones de laboratorio

Inicialmente, para determinar la efectividad de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 para el control de *H. armigera* se realizó un ensayo en plantas de tomate tratadas y mantenidas en condiciones de laboratorio. Las plantas de tomate se trataron mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 a distintas concentraciones (10⁹, 10¹⁰ y 10¹¹ cuerpos de oclusión/litro) junto con un mojante agrícola (Agral®, Syngenta) al 0,2% (vol./vol.). Como control se utilizaron plantas tratadas con una

solución que contenía agua y Agral® (0,2%) pero sin cuerpos de oclusión. Una vez tratadas, las plantas se dejaron secar y se colocaron en vasitos de 50 ml con solución nutritiva Hoagland dentro de recipientes de cristal de 10 litros de volumen y se infestaron con 150 larvas de *H. armigera* de segundo estadio (L₂). Las plantas se mantuvieron a 25±1°C, 70±5% humedad relativa y fotoperiodo de 16:8 horas luz:oscuridad.

La evaluación de la efectividad del tratamiento se determinó mediante la cuantificación del porcentaje de mortalidad. Para ello se recogieron 15 larvas de cada uno de los tratamientos a los días 1, 3 y 5 después del tratamiento. Estas larvas se depositaron individualmente en vasitos con dieta artificial y se anotó la mortalidad a los 7 días después de haber sido recogida de las plantas.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 16. No se observó mortalidad en las larvas recogidas en el tratamiento control, lo que indica la ausencia de contaminación viral en las plantas utilizadas. En las plantas tratadas con 10⁹ cuerpos de oclusión/litro se obtuvo un porcentaje de mortalidad de 88,9, 96,7 y 88% en larvas recogidas a los días 1, 3 y 5, respectivamente. Sin embargo, en las plantas tratadas con 10¹⁰ y 10¹¹ cuerpos de oclusión/litro se obtuvo una mortalidad del 100% de todas las larvas de todos los días de recogida (Fig. 17).

La concentración de 1x10¹⁰ cuerpos de oclusión/litro es la concentración mínima que produce mortalidades del 100% todos los días de recogida. Por tanto, se selecciona dicha concentración como la óptima para el control de larvas de *H. armigera* en cultivos de tomate en condiciones de laboratorio.

5.2. Ensayos en cultivo de tomate en invernadero en Lisboa (Portugal)

Para determinar la efectividad de HearSP1B:LB6 para proteger el cultivo de tomate en condiciones de invernadero frente a *H. armigera* se realizaron ensayos en un invernadero experimental del Instituto Superior de Agronomía (Universidade Técnica de Lisboa). En base a los resultados obtenidos en los ensayos de laboratorio, la efectividad de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 fue evaluada a la concentración de 1x10¹³ cuerpos de oclusión/Ha (equivalente a 10¹⁰ cuerpos de oclusión/litro, al usarse unos 1.000 litros/Ha). En el presente estudio, la eficacia de HearSP1B:LB6 se comparó con la de:

- un insecticida biológico a base de la bacteria entomopatógena *Bacillus thuringiensis* aizawai (Turex®, de Certis, Elche, España, que contiene *B. thuringiensis* al 50% en forma de polvo mojable). Este bioinsecticida se utiliza habitualmente a una concentración de 1-2 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,5 kg/Ha (usando 1.000 litros/Ha).

- un insecticida biológico a base de spinosad, un producto de dos toxinas spinosinas, que se obtienen de forma natural por fermentación de la bacteria *Saccharopolyspora spinosa* (Spintor 480SC®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene Spinosad al 48% peso/volumen). Dicho insecticida se usa habitualmente a una concentración de 250 ml/Ha (utilizando 1.000 litros/Ha).

Como control se hizo un tratamiento con agua. El método de aplicación fue mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía los distintos tratamientos.

El diseño experimental consistió en dos bloques con cuatro parcelas experimentales cada uno, lo que hizo un total de 8 repeticiones. En cada tratamiento se incluyeron un total de 28 plantas de tomate, de las cuales las 6 plantas centrales fueron observadas para determinar el porcentaje de mortalidad larvaria, el porcentaje de frutos dañados y la persistencia de los distintos tratamientos.

Para llevar a cabo los ensayos se realizó una suelta artificial de insectos, colocando 4 larvas de *H. armigera* en estadio L₂ en los frutos (seleccionados al azar) de cada una de las plantas de tomate. Al día siguiente se aplicaron los distintos tratamientos.

En primer lugar, se determinó el porcentaje de frutos dañados a los 10 días después de la aplicación del tratamiento. También se determinó el porcentaje de supervivencia larvaria debido al tratamiento. Para ello se contaron el número de larvas que quedaban vivas en cada planta 10 días después de la aplicación del tratamiento. Los datos obtenidos fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0.

Los tres insecticidas redujeron significativamente el porcentaje de frutos dañados respecto al control ($F_{3,20}=9,79$; $P<0,05$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los distintos insecticidas (Tukey, $P>0,05$) (Fig. 18). Los tratamientos con HearSP1B:LB6, Turex y Spintor aumentaron significativamente la mortalidad larvaria respecto al tratamiento control ($F_{3,20}=37,70$; $P<0,05$). Además, HearSP1B:LB6 y Spintor produjeron significativamente mayores mortalidades larvarias que Turex (Tukey, $P<0,05$) (Fig. 19).

Por último, se determinó la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate. Para ello, se recogieron 15 hojas individualmente por tratamiento y repetición de la parte media-alta de las plantas 1 hora después del tratamiento y a los 3, 6 y 9 días, y se congelaron inmediatamente. Estas hojas se trituraron de forma individual y se mezclaron con dieta artificial (en proporción 1:4 peso:peso). La mezcla se repartió en cinco vasitos de plástico, colocando una larva L_2 en cada uno de los cinco vasitos para evitar el canibalismo. A los 7 días se determinó el porcentaje de mortalidad. La relación entre la mortalidad y la cantidad de insecticida viable se obtuvo por calibración del bioensayo. Las curvas de calibración de los tres insecticidas se obtuvieron mezclando hojas recogidas antes del tratamiento y por tanto no infectadas con dieta artificial, y con cinco concentraciones conocidas y diferentes de los insecticidas. Se utilizaron 50 larvas por concentración. La cantidad de insecticida persistente en las hojas se estimó comparando el porcentaje de mortalidad obtenido en los distintos tratamientos con las curvas de calibración. Los datos de cantidad de insecticida obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. Para poder comparar la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate en invernadero se calculó el porcentaje de actividad insecticida residual de cada uno de los tratamientos respecto al obtenido a una hora después de la aplicación, momento en el que se consideró que se encuentra en la planta el 100% de la actividad insecticida aplicada.

Al comparar la actividad insecticida residual de los distintos tratamientos en los distintos tiempos de recogida de las hojas, se encontró diferencias significativas entre la persistencia de HearSNPV y Turex a los 6 y 9 días tras la aplicación, siendo menor la persistencia de Turex (Tukey, $P<0,05$) (Fig. 20). El resto de los días se observó un grado similar de actividad insecticida residual en todos los tratamientos.

La actividad insecticida residual disminuyó significativamente con el paso del tiempo ($F_{15,48}=88,25$; $P<0,05$) en todos los casos (Fig. 20 y 21). La persistencia de HearSNPV y Spintor se mantuvo hasta 6 días después de la aplicación de los tratamientos, disminuyendo significativamente el día 9 (Tukey, $P<0,05$), aunque todavía persistía el 59% y 49% de actividad insecticida, respectivamente (Fig. 21B y 21C). En el caso de Turex, la actividad insecticida residual tras los 6 días de la aplicación de los tratamientos fue significativamente menor que la actividad insecticida que había en las hojas una hora después del tratamiento (Tukey, $P<0,05$), y a los 9 días sólo se mantuvo el 32% de insecticida (Tukey, $P<0,05$) (Fig. 21A).

5.3. Ensayos en cultivo de tomate al aire libre en Badajoz (España)

Para determinar la efectividad de la mezcla co-ocluida HearSP1B:LB6 en cultivo de tomate al aire libre, se realizaron ensayos en una parcela de la finca experimental La Orden (Guadajira, Badajoz). En estos ensayos se utilizó la misma dosis de HearSP1B:LB6 que en los ensayos realizados en invernadero, 10^{13} cuerpos de oclusión/Ha (habiéndose utilizado un volumen de aplicación de 1.000 litros/Ha) y su eficacia se comparó con la de:

- el aislado silvestre HearSP1 procedente de Badajoz (Figueiredo et al., 1999), lugar donde se realizaron los ensayos, utilizando la misma dosis que para HearSP1B:LB6, 10^{10} cuerpos de oclusión/litro (equivalente a 10^{13} cuerpos de oclusión/Ha, al aplicar un tratamiento en un volumen de 1.000 litros/Ha).

5 - un insecticida biológico a base de la bacteria entomopatógena *Bacillus thuringiensis aizawai* (Turex®, de Certis, Elche, España, que contiene *B. thuringiensis* al 50% en forma de polvo mojable). Se utiliza habitualmente a una concentración de 1-2 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,5 kg/Ha (aplicado en un volumen de 1000 litros/ha).

10 - un insecticida biológico a base de dos toxinas spinosinas, que se obtienen de forma natural por fermentación de un organismo de suelo, la bacteria *Saccharopolyspora spinosa* (Spintor 480SC®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene Spinosad al 48% peso/volumen). Se utiliza habitualmente a una concentración de 250 ml/Ha (diluyendo 250 ml en 1.000 litros, al usarse 1.000 litros/Ha).

15 - un insecticida químico a base de clorpirifos (Dursban 75WG®, Dow AgroSciences, Madrid, España, que contiene clorpirifos al 75% peso/peso). Se utiliza habitualmente a una concentración de 1-1,25 kg/Ha, habiéndose utilizado en este caso 1,25 kg/Ha (el cuál se diluyó de nuevo en 1.000 litros para usarse el mismo volumen en una Ha).

Como control se hizo un tratamiento con agua y agral al 0,2%. El método de aplicación fue mediante pulverización con una suspensión acuosa que contenía los distintos tratamientos.

20 El ensayo constó de 48 parcelas (1,5 m x 4 m), cada una de las cuales estuvo compuesta por aproximadamente 30 plantas. El diseño fue de bloques al azar. Cada uno de los bloques constaba de dos filas con 6 parcelas elementales y a la mitad de las parcelas de cada bloque se aplicaron los distintos tratamientos tres veces mientras que a la otra mitad cinco veces, realizando un total de 4 repeticiones para 3 y 5 aplicaciones. Todas las aplicaciones se
25 realizaron con 15 días de diferencia. Las plantas centrales fueron observadas para determinar el porcentaje de frutos dañados, la persistencia de los distintos tratamientos, y el rendimiento de cada parcela.

30 En primer lugar, se determinó el porcentaje de frutos dañados, tanto con daño fresco como cicatrizado, cada 3 o 4 días, durante todo el periodo del ensayo. Los datos obtenidos se agruparon por medias quincenales y fueron analizados mediante análisis ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SYSTAT (1990).

35 No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de frutos dañados entre las parcelas tratadas 3 y 5 veces para los distintos tratamientos ($F_{1,174} = 0,22$; $P > 0,05$), por lo que se agruparon los datos de todas las parcelas tratadas con cada insecticida teniendo un total de 8 repeticiones.

40 En la figura 22 se muestra el porcentaje de frutos dañados frescos y cicatrizados en cada una de las quincenas para cada tratamiento. En la primera quincena no hubo diferencias en el porcentaje de frutos dañados obtenidos en las parcelas tratadas con los diferentes insecticidas, siendo similar al obtenido con el tratamiento control ($F_{5,15} = 0,55$; $P > 0,05$) (Fig. 22A). Sin embargo, en la segunda y tercera quincena en las parcelas control hubo un porcentaje de frutos dañados tanto frescos como cicatrizados mayor que en las parcelas tratadas con los distintos insecticidas (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 22B y 22C). En la cuarta quincena, periodo del cultivo que no suele ser muy atacado por las larvas de *H. armígera*, el porcentaje de frutos dañados cicatrizados también fue mayor en las parcelas control (Tukey, $P < 0,05$) pero no hubo
45 diferencias en el porcentaje de frutos con daño fresco ($P > 0,05$) (Fig. 22D).

Estos resultados demuestran que HearSNPV reduce de forma significativa el número de frutos dañados, tanto con daño fresco como cicatrizado, respecto al tratamiento control y, además, lo

hace de manera igual de efectiva que el resto de insecticidas que se utilizan habitualmente para controlar las plagas ocasionadas por *H. armigera*.

Posteriormente, se determinó el rendimiento de cada parcela. Para ello se cosecharon los frutos del metro central de cada parcela y se separaron en verdes y rojos. Los frutos verdes se separaron en sanos y picados, y los rojos en sanos, picados cicatrizados y picados podridos. Posteriormente se llevó a cabo el pesado de cada uno de los grupos. Los datos obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SYSTAT. Los controles de calidad de las empresas conserveras rechazan partidas de tomates en las que menos del 80% de los frutos están maduros, y en las que más del 5% de los tomates maduros están dañados. Los frutos verdes se desechan antes de llegar a la conservera.

En este caso tampoco hubo diferencias entre las parcelas tratadas 3 o 5 veces, es decir, en el número de aplicaciones, por lo que se agruparon los datos de todas las parcelas tratadas con cada insecticida. El porcentaje de frutos dañados cosechados en cada uno de los tratamientos se muestra en la figura 23. El porcentaje de frutos dañados, ya sean verdes picados, rojos cicatrizados o rojos podridos, fue mayor en las parcelas control que en las tratadas con los distintos insecticidas (Tukey, $P < 0,05$). Además, en las parcelas tratadas con Dursban y Spintor se obtuvo un porcentaje significativamente menor de frutos rojos cicatrizados que en las tratadas con Turex y HearSP1B:LB6 (Tukey, $P < 0,05$), en las parcelas tratadas con HearSP1 y Turex se cosecharon un porcentaje mayor de frutos podridos que en las tratadas con Dursban (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 23).

Las toneladas de frutos verdes sanos por hectárea (T/Ha) fue similar en todos los tratamientos ($F_{5,39}=0,68$; $P > 0,05$) (Fig. 24A). Sin embargo, las toneladas de frutos verdes picados por hectárea fue significativamente mayor en las parcelas control que en las tratadas con los distintos insecticidas ($F_{5,39}=4,95$; $P < 0,05$) (Fig. 24A). Las toneladas de frutos rojos sanos por hectárea fue significativamente inferior en las parcelas control que en las parcelas tratadas con los insecticidas, excepto con Turex ($F_{5,39}=2,78$; $P < 0,05$), aunque no mostró diferencias significativas con el resto de insecticidas (Tukey, $P > 0,05$) (Fig. 24B). En cuanto a los frutos rojos dañados, tanto cicatrizados como podridos, se obtuvieron mayor número de toneladas por hectárea en las parcelas control que en las tratadas con los insecticidas (Tukey, $P < 0,05$). Además, no hubo diferencias significativas entre las toneladas de frutos rojos cicatrizados obtenidos en las parcelas tratadas con HearSP1B:LB6 y HearSP1 respecto de las parcelas tratadas con el resto de insecticidas (Tukey, $P > 0,05$), aunque en las parcelas tratadas con Dursban y Spintor se obtuvieron menos toneladas de frutos rojos cicatrizados que en las tratadas con Turex (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 24B). Además, en las parcelas tratadas con Dursban se obtuvieron menos toneladas por hectárea de frutos rojos podridos que en las tratadas con HearSP1 y Turex (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 24B), pero no presentó diferencias significativas con HearSP1B:LB6 (Tukey, $P > 0,05$).

En las parcelas tratadas con HearSP1B:LB6 o HearSP1 se consigue una cosecha similar a la de las parcelas tratadas con otros insecticidas, ya que las toneladas de frutos rojos sanos, es decir, los comercializables, es similar en todos los tratamientos, excepto en el tratamiento control. Además, el porcentaje de frutos dañados es muy bajo, al igual que en el resto de parcelas tratadas con insecticidas. Este dato es muy importante a la hora de comercializar los tomates, ya que las empresas conserveras españolas no aceptan lotes con más del 5% de los frutos dañados.

Por último, se determinó la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate. Para ello, se recogieron hojas próximas al fruto a una hora después del primer tratamiento y a los 3, 7 y 10 días. Se recogieron 25 hojas de cada parcela y se congelaron inmediatamente. Estas hojas se trituraron en grupos de cinco, se mezclaron con dieta artificial (en proporción 1:4, peso:peso) y se repartieron en 10 vasitos individuales con una larva L_2 en cada uno para evitar el canibalismo. A los 7 días se determinó el porcentaje de mortalidad. La relación entre la

mortalidad y la cantidad de insecticida viable se obtuvo por calibración del bioensayo. Las curvas de calibración de los cinco insecticidas se obtuvieron mezclando hojas recogidas antes del tratamiento con dieta artificial y con cinco concentraciones conocidas y diferentes de los insecticidas. Se utilizaron 50 larvas/concentración. La cantidad de insecticida persistente en las hojas se estimó comparando el porcentaje de mortalidad obtenido en los distintos tratamientos con las curvas de calibración. Los datos de cantidad de insecticida obtenidos fueron analizados mediante ANOVA y Test de Tukey con el programa estadístico SPSS 15.0. Para poder comparar la persistencia de los distintos tratamientos en las hojas de tomate al aire libre se calculó el porcentaje de actividad insecticida residual de cada uno de los tratamientos respecto a una hora después de la aplicación.

Si comparamos el porcentaje de actividad insecticida residual de los distintos tratamientos en los distintos tiempos de recogida de las hojas, sólo encontramos diferencias significativas entre la cantidad de HearSP1 y Spintor a los 7 días de la aplicación, siendo menor la persistencia de HearSP1 (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 25), y a los 10 días entre cantidad de HearSP1B:LB6 y HearSP1 con Spintor y Dursban, siendo menor la persistencia de los baculovirus (Tukey, $P < 0,05$) (Fig. 25).

La actividad insecticida residual en las plantas de tomate al aire libre disminuye significativamente con el paso del tiempo ($F_{19,140}=34,24$; $P < 0,05$) en todos los casos (Fig. 25 y 26). La cantidad de HearSNPV (tanto HearSP1B:LB6 como HearSP1) se mantiene igual desde el primer día hasta 3 días después de la aplicación del tratamiento, y a partir de este momento disminuye significativamente (Tukey, $P < 0,05$). A los 7 días después de la aplicación todavía persiste en la planta el 66% y el 52% de la actividad insecticida de los cuerpos de oclusión de HearSP1B:LB6 y HearSP1 respectivamente, mientras que a los 10 días sólo persisten el 9 y el 2% de la actividad de los cuerpos de oclusión, aunque no se observan diferencias significativas entre ambos parece que pueda persistir más la mezcla seleccionada (Fig. 26A y 26B). La actividad de Dursban y Spintor se mantiene en la planta hasta 3 días después de la aplicación (Tukey, $P > 0,05$), disminuyendo significativamente a los 7 días (Tukey, $P < 0,05$), presentando la misma actividad insecticida que a los 10 días (Tukey, $P > 0,05$), momento en el que todavía persiste en la planta el 59% de Spintor y el 46% de la actividad de Dursban (Fig. 26C y 26E). En el caso de Turex, la actividad insecticida desciende significativamente a los 3 días (Tukey, $P < 0,05$) pero se mantiene hasta los 7 días (Tukey, $P > 0,05$), volviendo a disminuir significativamente a los 10 días (Tukey, $P < 0,05$) persistiendo el 27% (Fig. 26D).

En el caso de los aislados de HearSNPV, inocuos para el ser humano y otros vertebrados, el hecho de que 7 días después de la aplicación del tratamiento persista más del 50% de la actividad insecticida es positivo, ya que las larvas que ingieran las hojas contaminadas podrán adquirir la enfermedad. En el caso de Dursban, tóxico para humanos, es un punto negativo el hecho de que a los 10 días persista todavía aproximadamente el 50%, ya que aumenta el plazo de seguridad para poder cosechar los frutos del tomate, además de la contaminación medioambiental que conlleva.

A la vista de estos resultados, se concluye que la aplicación de tratamientos con HearSNPV a la dosis de 10^{13} cuerpos de oclusión/Ha permite proteger los cultivos de tomate, tanto en invernadero como al aire libre, de forma satisfactoria siendo igual de eficaz que los tratamientos químicos y biológicos que se utilizan actualmente en este cultivo y evitando los inconvenientes que presentan estos.

Depósito de materia biológica

Los nuevos genotipos HearSP1B y HearLB6 han sido depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, Francia, de acuerdo con las normas del Tratado de Budapest. Los números de depósito y fechas de los mismos fueron las siguientes:

Genotipo	Abreviatura	Número de depósito	Fecha de depósito
HearSNPV-SP1B	HearSP1B	CNCM I-4806	15 de octubre de 2013
HearSNPV-LB6	HearLB6	CNCM I-4807	15 de octubre de 2013

5

Los dos genotipos fueron depositados por uno de los inventores, Prof. Dr. Primitivo Caballero (Instituto de Agrobiotecnología y Recursos Naturales, Universidad Pública de Navarra, Campus de Arrosadía, Mutilva Baja, E-31006, Pamplona, Navarra, España), como empleado del primer solicitante, en nombre y representación de los tres solicitantes (Universidad Pública de Navarra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Ecología A.C.).

10

Referencias bibliográficas

- Arrizubieta, M., Williams, T., Caballero, P., Simón, O., 2014. Selection of a nucleopolyhedrovirus isolate from *Helicoverpa armigera* as the basis for a biological insecticide. *Pest Management Science* 70, 967-976.
- 5 Barrera, G., Simón, O., Villamizar, L., Williams, T., Caballero, P., 2011. *Spodoptera frugiperda* multiple nucleopolyhedrovirus as a potential biological insecticide: genetic and phenotypic comparison of field isolates from Colombia. *Biological Control* 58, 113-120.
- Bernal, A., Williams, T., Hernández-Suárez, E., Carnero, A., Caballero, P., Simón, O., 2013a. A native variant of *Chrysodeixis chalcites* nucleopolyhedrovirus: The basis for a promising bioinsecticide for control of *C. chalcites* on Canary Islands' banana crops. *Biological Control* 67, 101-110.
- 10 Bernal, A., Simón, O., Williams, T., Muñoz, D., Caballero, P., 2013b. A *Chrysodeixis chalcites* single nucleopolyhedrovirus population from the Canary Islands is genotypically structured to maximize survival. *Applied and Environmental Microbiology* 79, 7709-7718.
- 15 Caballero, P., Zuidema, D., Santiago-Alvarez, C., Vlak, J.M., 1992. Biochemical and biological characterization of four isolates of *Spodoptera exigua* nuclear polyhedrosis virus. *Biocontrol Science and Technology* 2, 145-157.
- Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M., 2001. Estructura y clasificación de los baculovirus, pp. 15-46. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (Eds.). *Los baculovirus y sus aplicaciones como bioinsecticidas en el control biológico de plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- 20 Chapman, J.W., Williams, T., Escribano, A., Caballero, P., Cave, R.D., Goulson, D., 1999. Age-related cannibalism and horizontal transmission of a nuclear polyhedrosis virus in larval *Spodoptera frugiperda*. *Ecological Entomology* 24, 268-275.
- 25 Chen, X., Li, M., Sun, X., Arif, B.M., Hu, Z., Vlak, J.M., 2000. Genomic organization of *Helicoverpa armigera* single-nucleocapsid nucleopolyhedrovirus. *Archives of Virology* 145, 2539-2555.
- Chen, X., IJkel, W.F.J., Tarchini, R., Sun, X., Sandbrink, H., Wang, H., Peters, S., Zuidema, D., Lankhorst, R.K., Vlak, J., Hu, Z., 2001. The sequence of the *Helicoverpa armigera* single nucleocapsid nucleopolyhedrovirus genome. *Journal of General Virology* 82, 241-257.
- 30 Cherry, A., Williams, T., 2001. Control de insectos plaga mediante baculovirus, pp. 389-450. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (Eds.). *Los baculovirus y sus aplicaciones como bioinsecticidas en el control biológico de plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- Clavijo, G., Williams, T., Muñoz, D., Caballero, P., López-Ferber, M., 2010. Mixed genotype transmission bodies and virions contribute to the maintenance of diversity in an insect virus. *Proceedings of the Royal Society B* 277, 943-951.
- 35 Cory, J.S., Green, B.M., Paul, R.K., Hunter-Fujita, F., 2005. Genotypic and phenotypic diversity of a baculovirus population within an individual insect host. *Journal of Invertebrate Pathology* 89, 101-111.
- 40 Crawley, 1993. *GLIM for ecologists*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.
- Cunningham, J.P., Zalucki, M.P., West, S.A., 1999. Learning in *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae): a new look at the behaviour and control of a polyphagous pest. *Bulletin of Entomological Research* 89, 201-207.

- Erlandson, M., Newhouse, S., Moore, K., Janmaat, A., Myers, J., Theilmann, D., 2007. Characterization of baculovirus isolates from *Trichoplusia ni* in populations from vegetable greenhouses. *Biological Control* 41, 256-263.
- 5 Figueiredo, E., Muñoz, D., Escribano, A., Mexia, A., Vlak, J.M., Caballero, P., 1999. Biochemical identification and comparative insecticidal activity of nucleopolyhedrovirus isolates pathogenic for *Heliothis armigera* (Lep. Noctuidae) larvae. *Journal of Applied Entomology* 123, 165-169.
- 10 Figueiredo, E., Muñoz, D., Murillo, R., Mexia, A., Caballero, P., 2009. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Biological Control* 50, 43-49.
- Gelernter, W.D., Federici, B.A., 1986. Isolation, identification and determination of virulence of a nuclear polyhedrosis virus from the beet armyworm, *Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae). *Environmental Entomology* 15, 240-245.
- 15 Granados, R., Fu, Y., Corsaro, B., Hughes, P., 2001. Enhancement of *Bacillus thuringiensis* toxicity to lepidopterous species with the enhancin from *Trichoplusia ni* granulovirus. *Biological Control* 20, 153-159.
- Greene, G.L., Leppla, N.C., Dickerson, W.A., 1976. Velvetbean caterpillar: a rearing procedure and artificial medium. *Journal of Economic Entomology* 69, 487-488.
- 20 Gröner, A., 1986. Specificity and safety of baculoviruses, pp. 177-202. En: Granados, R.R., Federici, B.A. (Eds.). *The biology of baculoviruses: biological properties and molecular biology*. CRC Press, Boca Ratón, Florida.
- Guo, Z., Ge, J., Wang, D., Shao, Q., Zhang, C., 2006. Biological comparison of two genotypes of *Helicoverpa armigera* single-nucleocapsid nucleopolyhedrovirus. *Biological Control* 51, 809-820.
- 25 Gupta, R.K., Raina, J.C., Monobrullah, M.D., 2007. Optimization of *in vivo* production of nucleopolyhedrovirus in homologous host larvae of *Helicoverpa armigera*. *Journal of Entomology* 4, 279-288.
- Hara, K., Funakoshi, M., Kawarabata, T., 1995. *In vivo* and *in vitro* characterization of several isolates of *Spodoptera exigua* nuclear polyhedrosis virus. *Acta Virologica* 39, 215-222.
- 30 Harrison, R.L., Bonning, B.C., 1999. The nucleopolyhedrovirus of *Rachoplusia ou* and *Anagrapha falcifera* are isolates of the same virus. *Journal of General Virology* 80, 2793-2798.
- Harrison, R.L., Popham, H.J.R., Breitenbach, J.E., Rowley, D.L., 2012. Genetic variation and virulence of *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus and *Trichoplusia ni* single nucleopolyhedrovirus isolates. *Journal of Invertebrate Pathology* 110, 33-47.
- 35 Hughes, P.R., Wood, H.A., 1981. A synchronous peroral technique for the bioassay of insect viruses. *Journal of Invertebrate Pathology* 37, 154-159.
- Jehle, J.A., Blissard, G.W., Bonning, B.C., Cory, J.S., Herniou, E.A., Rohrmann, G.F., Theilmann, D.A., Thiem, S.M., Vlak, J.M., 2006. On the classification and nomenclature of baculoviruses: a proposal for revision. *Archives of Virology* 151:1, 257-266.
- 40 Kalia, V., Chaudhari, S., Gujar, G., 2001. Optimization of production of nucleopolyhedrovirus of *Helicoverpa armigera* throughout larval stages. *Phytoparasitica* 29, 23-28.
- King, L.A., Possee, R.D., 1992. *The baculovirus expression system. A laboratory guide*. Chapman & Hall, London, UK.

- Lasa, R., Ruiz-Portero, C., Alcazar, M.D., Belda, J.E., Caballero, P., Williams, T., 2007. Efficacy of optical brightener formulations of *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus (SeMNPV) as a biological insecticide in greenhouses in southern Spain. *Biological Control* 40, 89-96.
- 5 Le Ora Software, 1987. POLO-PC a user's guide to do probit or logit analysis. Berkeley, California, USA.
- López-Ferber, M., Simón, O., Williams, T., Caballero, P., 2003. Defective or effective? Mutualistic interactions between virus genotypes. *Proceedings of the Royal Society B* 270, 2249-2255.
- 10 Moscardi, F., 1999. Assessment of the application of baculoviruses for control of Lepidoptera. *Annual Review of Entomology* 44, 257-289.
- Muñoz, D., Castillejo, J.I., Caballero, P., 1998. Naturally occurring deletion mutants are parasitic genotypes in a wild-type nucleopolyhedrovirus population of *Spodoptera exigua*. *Applied and Environmental Microbiology* 64, 4372-4377.
- 15 Muñoz D., Martínez, A.M., Murillo, R., Ruiz de Escudero, I., Vilaplana, L. 2001. Técnicas básicas para la caracterización de baculovirus, pp. 479-518. En: Caballero, P., Williams, T., López-Ferber, M. (eds.) *Los Baculovirus y sus Aplicaciones como Bioinsecticidas en el Control Biológico de Plagas*. Phytoma-España, Valencia, España.
- 20 Ogembo, J.G., Kunjeku, E.C., Sithanatham, S., 2005. A preliminary study on the pathogenicity of two isolates of nucleopolyhedroviruses infecting the African bollworm, *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *International Journal of Tropical Insect Science* 25, 218-222.
- Ogembo, J.G., Chaeychomsri, S., Kamiya, K., Ishikawa, H., Katou, Y., Ikeda, M., Kobayashi, M., 2007. Cloning and comparative characterization of nucleopolyhedroviruses isolated from African Bollworm, *Helicoverpa armigera*, (Lepidoptera: Noctuidae) in different geographic regions. *Journal of Insect Biotechnology and Sericology* 76, 39-49.
- 25 Ogembo, J.G., Caoili, B.L., Shikata, M., Chaeychomsri, S., Kobayashi, M., Ikeda, M., 2009. Comparative genomic sequence analysis of novel *Helicoverpa armigera* nucleopolyhedrovirus (NPV) isolated from Kenya and three other previously sequenced *Helicoverpa* spp. NPVs. *Virus Genes* 39, 261-272.
- 30 Polis, G.A., 1981. The evolution and dynamics of intraespecific predation. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics* 12, 225-251.
- Reed, W., Pawar, C.S., 1982. *Heliothis*: a global problem, pp. 9-14. En: Reed, W., Kumble, V. (Eds.). *Proceedings of the International Workshop on Heliothis Management*. ICRISAT, Patanchera, India.
- 35 Shieh, T.R., 1989. Industrial production of viral pesticides. *Advances in Virus Research* 36, 315-343.
- Simón, O., Williams, T., López-Ferber, M., Caballero, P., 2005. Functional importance of deletion mutant genotypes in an insect nucleopolyhedrovirus population. *Applied and Environmental Microbiology* 71, 4254-4262.
- 40 Subramanian, S., Santharam, G., Sathiah, N., Kennedy, J.S., Rabindra, R.J., 2006. Influence of incubation temperature on productivity and quality of *Spodoptera litura* nucleopolyhedrovirus. *Biological Control* 37, 367-374.
- Systat, 1990. *Systat: the system for statistics*. Systat Incorporation, Evaston, Illinois.

Theilmann, D.A., Blissard, G.W., Bonning, B., Jehle, J.A., O'Reilly, D.R., Rohrmann, G.F., Thiem, S., Vlak, J.M., 2005. Baculoviridae, pp. 177-185. En: Fauquet, C.M., Mayo, M.A., Maniloff, J., Desselberger, U., Ball, L.A. (Eds.). Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, California.

- 5 Torres-Vila, L.M., Rodríguez-Molina, M.C., Palo, E., Bielza, P., Lacasa, A., 2000. La resistencia a insecticidas de *Helicoverpa armigera* Hübner en España: datos disponibles. Boletín de Sanidad Vegetal Plagas 26, 493-501.

10 Torres-Vila, L.M., Rodríguez-Molina, M.C., Lacasa-Plasencia, A., 2003. Impact of *Helicoverpa armigera* larval density and crop phenology on yield and quality losses in processing tomato: developing fruit count-based damage thresholds for IPM decision-making. Crop Protection 22, 521-532.

15 Washburn, J.O., Kirkpatrick, B.A., Haas-Stapleton, E., Volkman, L.E., 1998. Evidence that the stilbene-derived optical brightener M2R enhances *Autographa californica* M nucleopolyhedrovirus infection of *Trichoplusia ni* and *Heliothis virescens* by preventing sloughing of infected midgut epithelial cells. Biological Control 11, 58-69.

Zhang G., 1994. Research, development and application of *Heliothis* viral pesticide in China. Resource and Environment in the Yangtze Valley 3, 1-6.

20 Zhang, C.X., Ma, X.C., Guo, Z.J., 2005. Comparison of complete genome sequence between C1 and G4 isolates of the *Helicoverpa armigera* single nucleocapsid nucleopolyhedrovirus. Virology 333, 190-199.

REIVINDICACIONES

1. Un nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV) caracterizado por pertenecer a un genotipo seleccionado del grupo de:
 - 5 i) los HearSNPV depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) con los números de depósito CNCM I-4806 (HearSNPV-SP1B) o CNCM I-4807 (HearSNPV-LB6), o
 - ii) los genotipos cuyo genoma está representado por SEQ ID NO:13 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:14 (HearSNPV-LB6).
- 10 2. Un nucleopoliedrovirus simple aislado según la reivindicación 1, que está en forma de:
 - i) partícula vírica completa (virión),
 - ii) cuerpo de oclusión (OB).
- 15 3. Un cuerpo de oclusión que contiene varios viriones, en el que al menos uno de los viriones pertenece a un genotipo del nucleopoliedrovirus simple de *Helicoverpa armigera* seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).
4. Cuerpo de oclusión según la reivindicación 3, que contiene viriones de genotipos diferentes.
5. Cuerpo de oclusión según la reivindicación 4, que contiene viriones de un solo genotipo seleccionado del grupo de HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).
- 20 6. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:5 ó SEQ ID NO:6.
- 25 7. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:7 ó SEQ ID NO:8.
8. Cuerpo de oclusión según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:9 ó SEQ ID NO:10.
- 30 9. Cuerpo de oclusión según las reivindicaciones 3 a 5, que contiene viriones en los que el genoma de al menos uno de dichos viriones comprende un fragmento de ADN cuya secuencia está representada por SEQ ID NO:11 ó SEQ ID NO:12.
- 35 10. Una composición que comprende al menos un nucleopoliedrovirus de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o al menos un cuerpo de oclusión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8.
11. Composición según la reivindicación 10, en la que los nucleopoliedrovirus están en forma de cuerpo de oclusión.
- 40 12. Composición según la reivindicación 10 u 11, que comprende cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos, y en la que los viriones co-ocuidos en un mismo cuerpo de oclusión pertenecen al mismo genotipo o a genotipos diferentes.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende una mezcla de viriones de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807).
- 45

14. Composición según la reivindicación 13, en la que los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) están en la proporción HearSNPV-SP1B:HearSNPV-LB6 1:1.
- 5 15. Composición según la reivindicación 14, en la que los viriones están en forma de cuerpos de oclusión que contienen viriones co-ocuidos, y en la que los viriones co-ocuidos en un mismo nucleopoliedrovirus pertenecen al mismo genotipo o a genotipos diferentes.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, que adicionalmente contiene un excipiente o vehículo apropiado en el sector agrícola.
- 10 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que está en forma acuosa.
18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que está en forma sólida.
19. Composición según la reivindicación 16, para ser aplicada por un método seleccionado entre pulverización a nivel de tierra, pulverización aérea, aplicación en disolución, aplicación en forma de polvo, riego o irrigación.
- 15 20. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en la que los nucleopoliedrovirus simples de *Helicoverpa armigera* están mezclados con un abono, un fertilizante o un plaguicida.
- 20 21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, que adicionalmente comprende un agente potenciador del efecto del nucleopoliedrovirus sobre *Helicoverpa armigera*.
22. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, que adicionalmente comprende un insecticida basado en la bacteria *Bacillus thuringiensis* seleccionado entre endosporas de dicha bacteria, cristales de proteínas Cry o mezclas de los mismos.
- 25 23. Un procedimiento para la producción de cuerpos de oclusión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, que comprende una etapa en la que se alimentan larvas de *Helicoverpa armigera* mediante una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos.
- 30 24. Procedimiento según la reivindicación 23, que comprende las etapas de:
- i) alimentar larvas de *Helicoverpa armigera* con una dieta artificial que comprende cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *H. armigera* que contienen viriones de uno cualquiera de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) o mezclas de los mismos;
- 35 ii) mantener las larvas a 23-30°C hasta que se produce su muerte;
- iii) purificar los cuerpos de oclusión generados en las larvas triturando los cadáveres de las larvas en agua, filtrando la suspensión resultante, sedimentando los cuerpos de oclusión, lavando el sedimento y volviendo a sedimentarlos;
- iv) resuspender el sedimento final en agua a pH neutro;
- 40 v) opcionalmente, almacenar la suspensión obtenida en una de las siguientes condiciones:
- a) a temperatura ambiente,
- b) en refrigeración, o congelación,
- 45 c) liofilizar la suspensión y conservarla a temperatura ambiente.

25. Procedimiento según la reivindicación 23 ó 24, en el que la dieta artificial que recibe cada larva se suministra:
- 5 i) como suspensión acuosa en forma de gotas, opcionalmente con sacarosa al 10%, en la que se encuentran suspendidos los cuerpos de oclusión y que, preferiblemente, contiene también un colorante;
 - 10 ii) en forma sólida, mediante pastillas que contienen, adicionalmente a los cuerpos de oclusión del nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera*: 7,2% germen de trigo, 2,5% proteína de soja, 1,4% levadura de cerveza, 1,9% agar, 2,9% azúcar, 1% sales mixtas, 0,1% colesterol, 0,4% ácido ascórbico, 0,2% ácido sórbico, 0,02% streptomina, 0,04% clortetraciclina hidrocliclorido, 0,1% nipagina, 0,1% nipasol, 0,2% ácido benzoico, 0,1% cloruro de colina, 0,01% vitaminas y 80% agua destilada;
 - 15 iii) inicialmente como suspensión acuosa en forma de gotas como en el apartado i) y posteriormente en forma sólida como en el apartado ii).
26. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que las larvas de *H. armigera* son larvas del quinto estadio.
27. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que los cuerpos de oclusión con los que se alimentan las larvas están a una concentración del rango de $2,00 \times 10^7$ a $1,00 \times 10^9$ cuerpos de oclusión/ml.
- 20 28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que la concentración es de $1,8 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml.
29. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en el que se utilizan cajas de 12 pocillos con una larva por pocillo.
- 25 30. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en el que se utilizan cajas de 12 pocillos con una larva de *H. armigera* recién mudadas al quinto estadio y en el que las larvas se infectan con cuerpos de oclusión a una concentración de $1,8 \times 10^8$ cuerpos de oclusión/ml.
- 30 31. Un método para identificar en una muestra la presencia de un nucleopoliedrovirus simple de *H. armigera* de un genotipo seleccionado entre HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) y HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807), comprende las etapas de:
- 35 i) amplificar mediante PCR el ADN extraído de dicha muestra utilizando una pareja de cebadores que se selecciona entre las formadas por:
 - a) SEQ ID NO:1 (F-hr1) y SEQ ID NO:2 (R-hr1), o
 - 35 b) SEQ ID NO:3 (F-hr5) y SEQ ID NO:4 (R-hr5);
 - ii) analizar el fragmento amplificado para determinar su tamaño o su secuencia;
 - iii) digerir el fragmento amplificado con la endonucleasa *NdeI*;
 - 40 iv) analizar los fragmentos generados tras la digestión con *NdeI* para determinar el número de fragmentos y el tamaño de cada uno de ellos;
 - v) concluir que está presente uno de los genotipos HearSNPV-SP1B (CNCM I-4806) o HearSNPV-LB6 (CNCM I-4807) si:
 - a) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 tiene:
 - 45 i) un tamaño de 2.177 (HearSNPV-SP1B) ó 2.117 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;

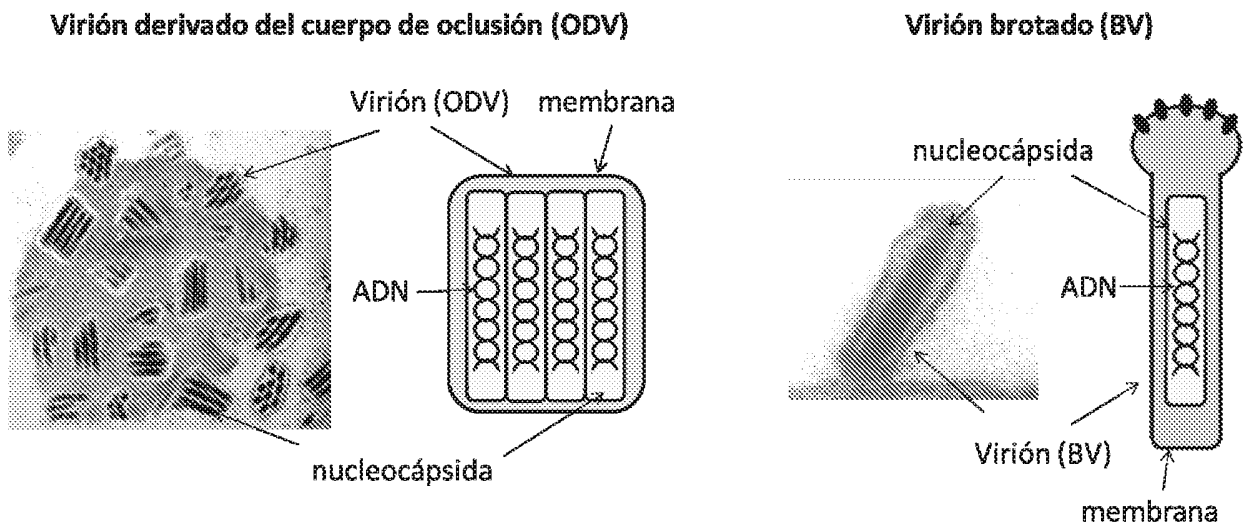
- 5
- ii) la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *NdeI* genera 6 fragmentos de 857, 508, 381, 306, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 5 fragmentos de 1.210, 475, 307, 78 y 47 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
- 5
- iii) la secuencia representada por SEQ ID NO:5 (HearSNPV-SP1B) o SEQ ID NO:6 (HearSNPV-LB6);
- o, alternativamente,
- b) el fragmento amplificado por la pareja de SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 tiene:
- 10
- i) un tamaño de 2.326 (HearSNPV-SP1B) ó 2.330 (HearSNPV-LB6) nucleótidos;
- ii) la digestión de dicho fragmento con la endonucleasa *NdeI* genera 4 fragmentos de 1.120, 917, 211 y 78 nucleótidos (HearSNPV-SP1B) ó 3 fragmentos de 1.120, 998 y 212 nucleótidos (HearSNPV-LB6);
- 15
- iii) la secuencia representada por SEQ ID NO:7 (HearSNPV-SP1B) SEQ ID NO:8 (HearSNPV-LB6);
32. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 22 como insecticida.
33. Uso según la reivindicación 32, para controlar plagas de los géneros *Helicoverpa* o *Heliothis*.
- 20
34. Uso según la reivindicación 33, para controlar plagas del género *Helicoverpa*.
35. Uso según la reivindicación 34, para controlar plagas de *Helicoverpa armigera*.
36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 como insecticida para plantas.
- 25
37. Uso según la reivindicación 36, en el que la planta se selecciona entre tomate, pimiento, algodón o maíz.
38. Uso según la reivindicación 37, en invernaderos o en cultivos al aire libre.
39. Uso según la reivindicación 38, para cultivos de tomate.
- 30
40. Uso según la reivindicación 39, en el que la dosis es de entre 10^6 y 10^{10} cuerpos de oclusión/ml.
41. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 32 a 40, en la Península Ibérica.
42. Uso según la reivindicación 41, en Extremadura o Andalucía.
- 35
43. Uso según la reivindicación 32, para controlar plagas de *H. armigera* en cultivos de tomate en España.

40

45

Fig. 1

A)



B)

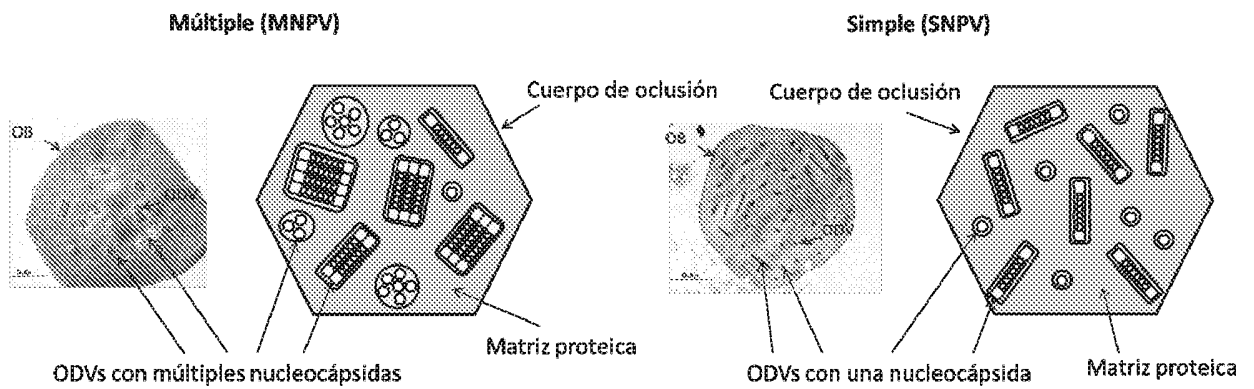


Fig. 2

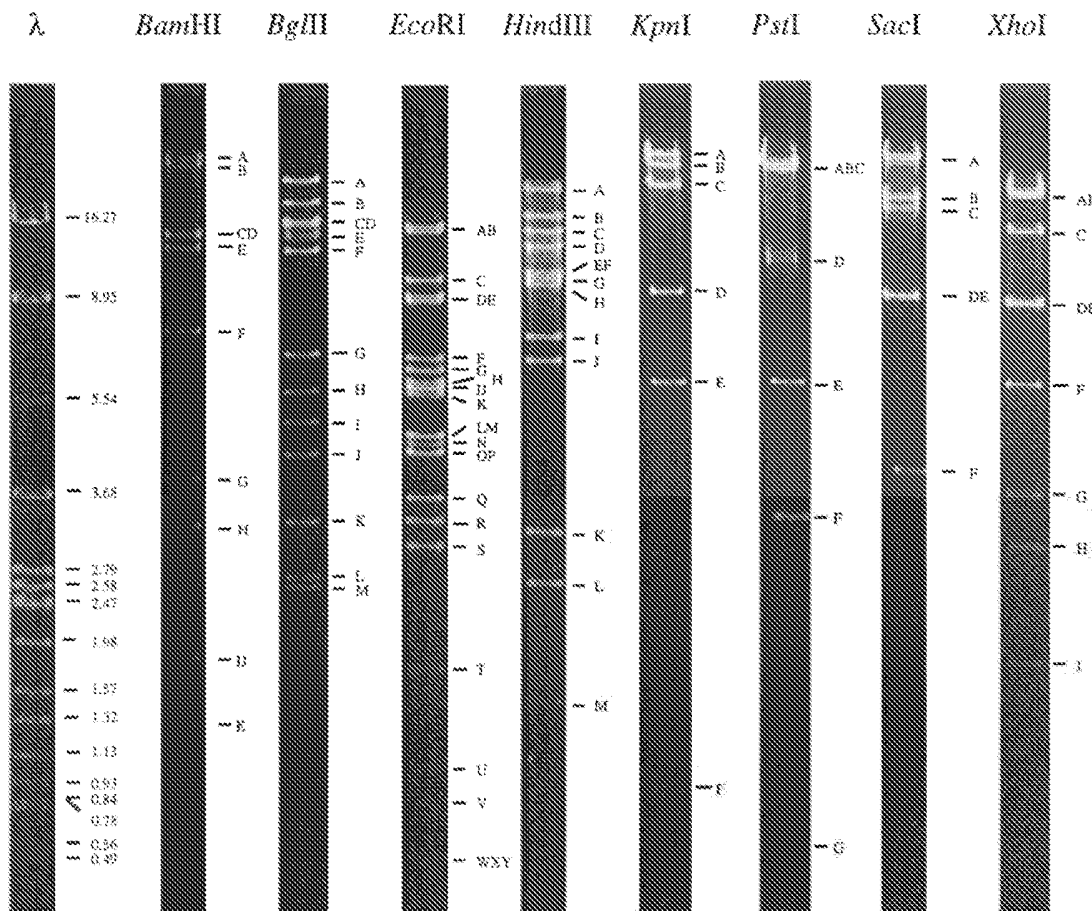
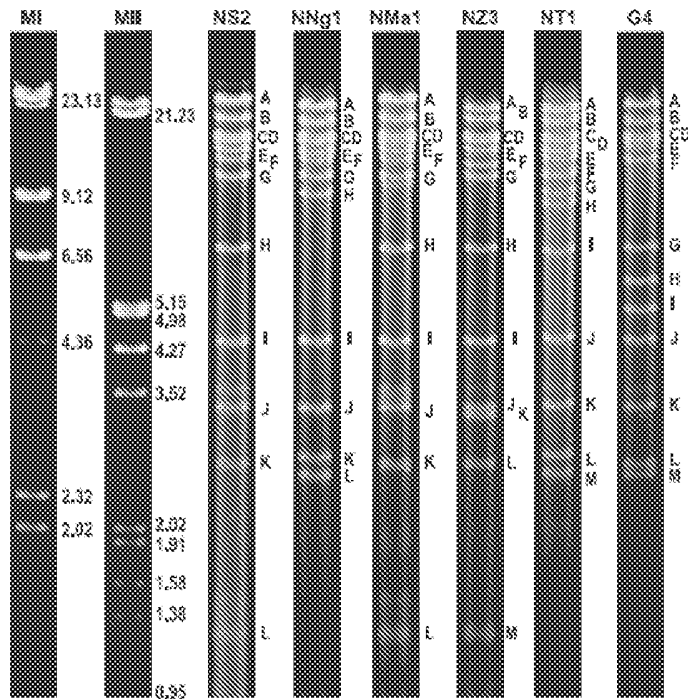


Fig.3

A. *Bgl*III



B. *Xba*I

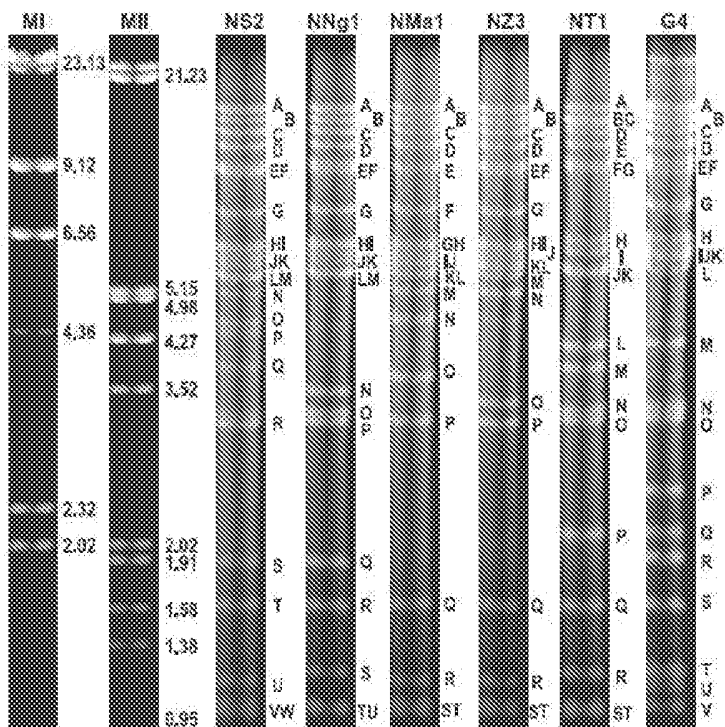
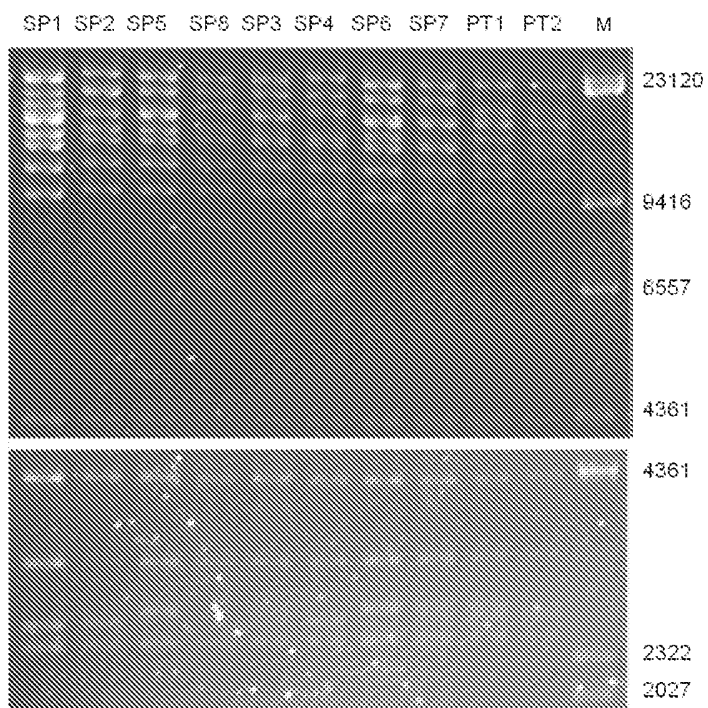


Fig. 4

A)



B)

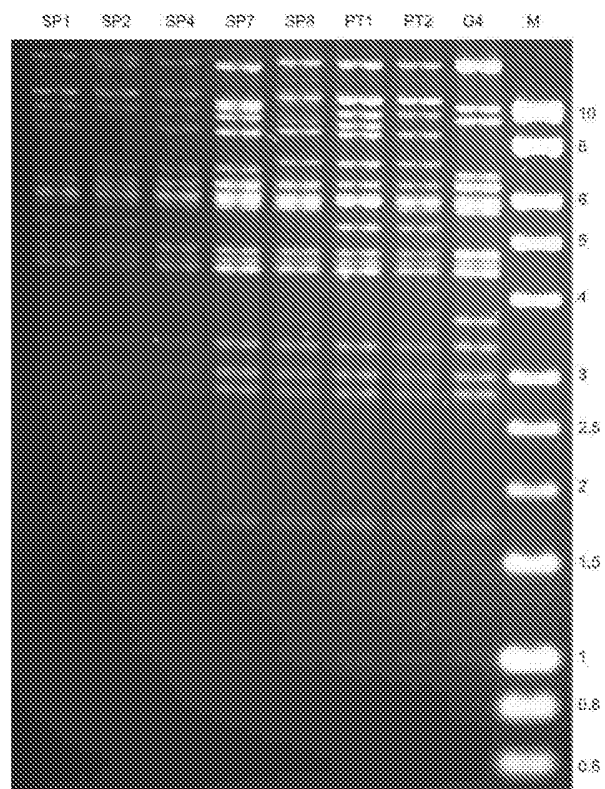
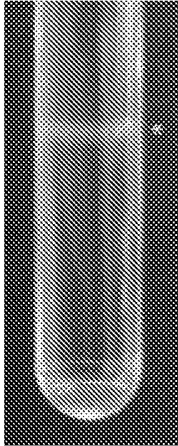


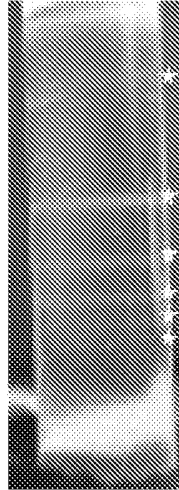
Fig. 5

A)



HearSNPV

B)



AcMNPV

Fig. 6

Mezcla de cuerpos de oclusión de distintos genotipos

Mezcla co-ocluída de distintos genotipos

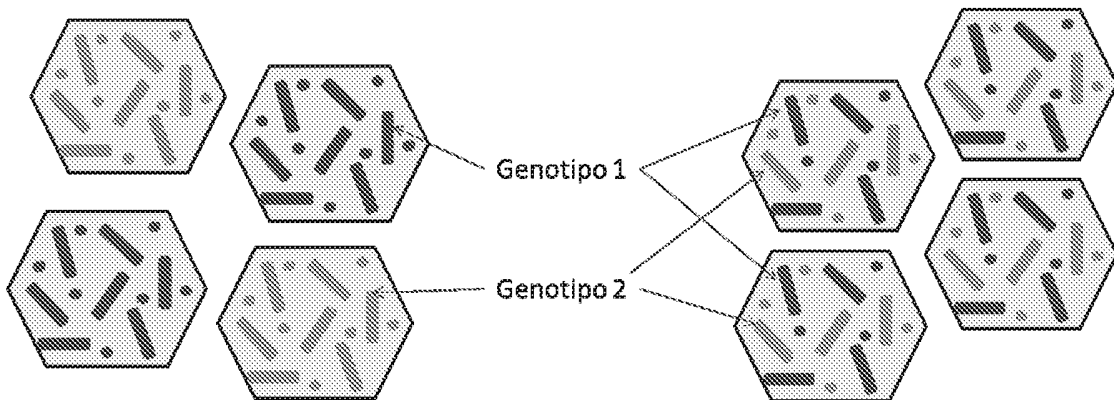
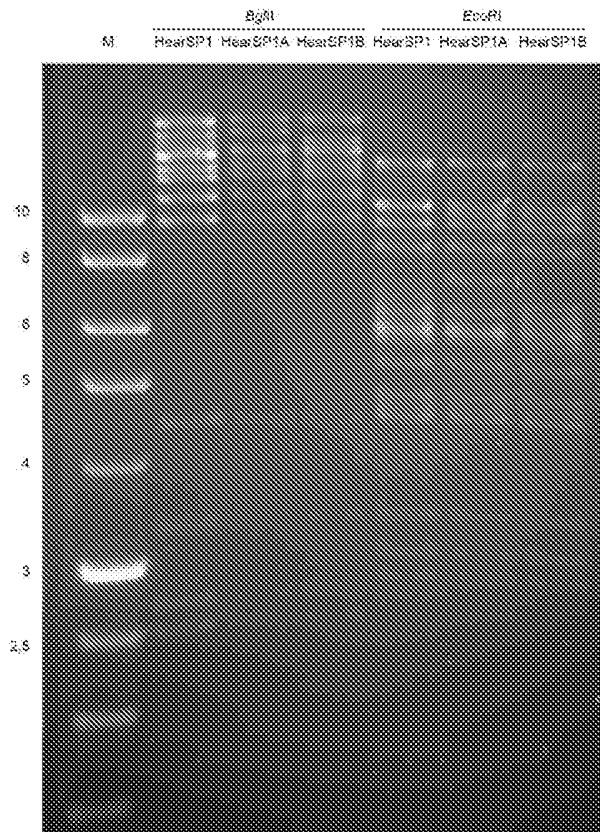
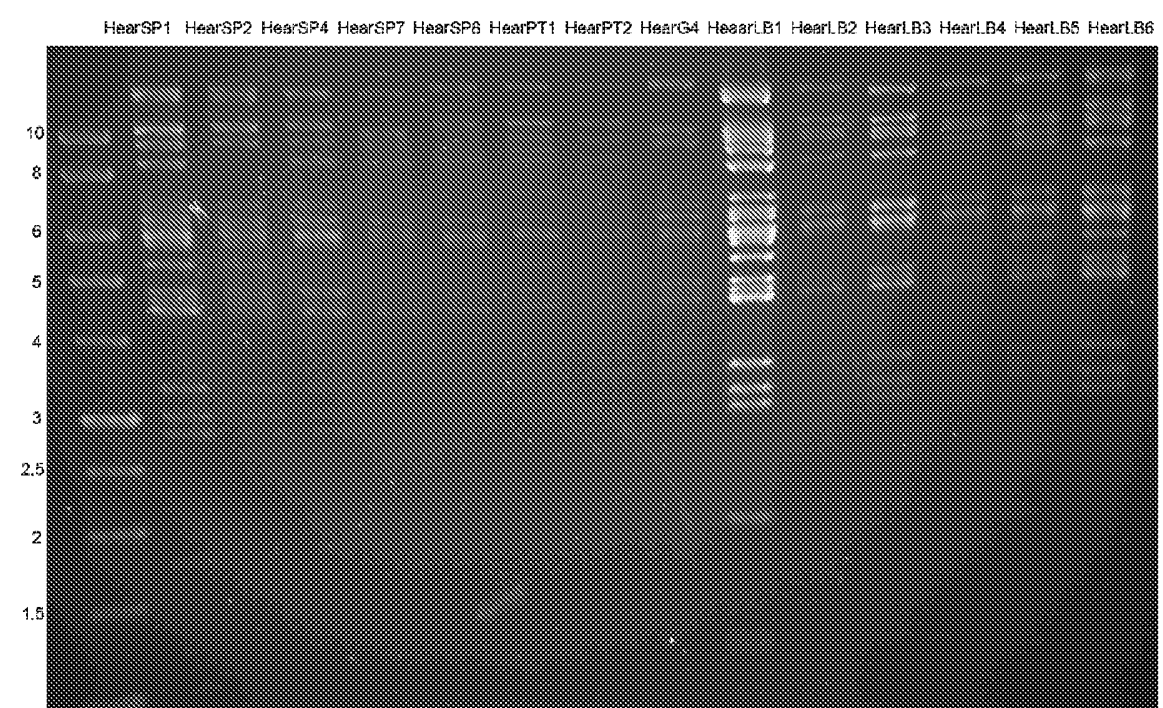


Fig. 7

A)



B)



C)

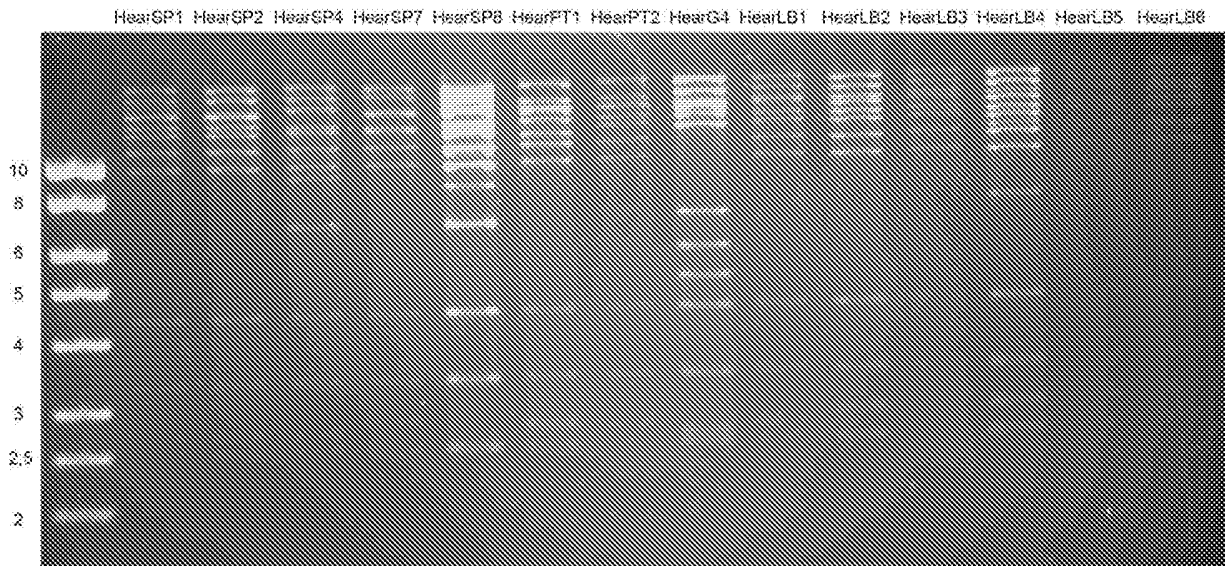
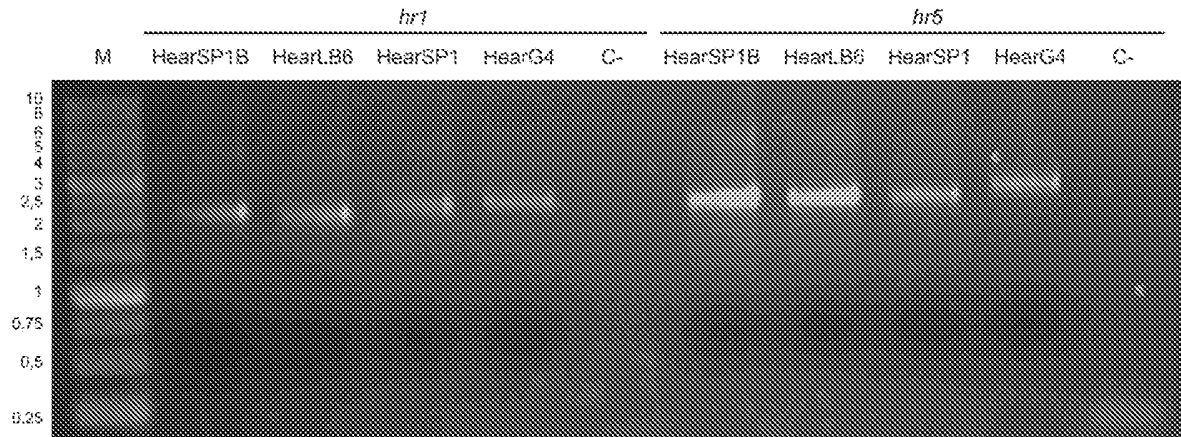


Fig. 8

A)



B)

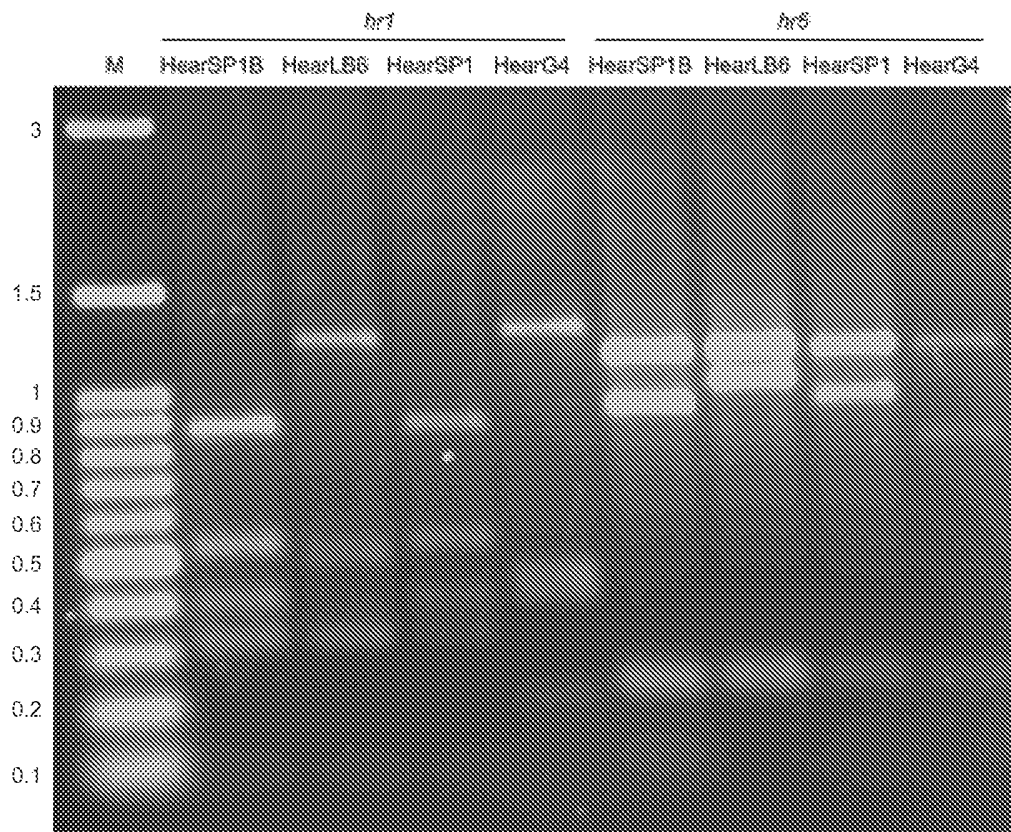


Fig. 9A

```

HearSP1B      1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACTGATTACTCAGAACA
HearLB6       1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearG4        1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearC1        1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
HearNNG1     1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCCACGGATTACTCAGAACA
HearAus       1 CGAAATCGACAACACCATGCACATTACTACTTTACCCGTAGCGACTGATTACGCAGAACA
                ***** ** ***** *****

HearSP1B     61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGT
HearLB6      61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGT
HearG4       61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGT
HearC1       61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGT
HearNNG1    61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGATCAATACAATTCGCCATTAGTGT
HearAus     61 AAACAAACTTGATCAGGCCGCCGTCGTTGTAGACGACCAATACAATTCGCCATTAGTGT
                ***** ** ***** *****

HearSP1B    121 TCATGACAATTCACACTCAACAACCTCTTCCGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearLB6     121 TCATGACAATTCACACTCAACAACCTCTTCTGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearG4      121 TCATGACAATTCACACTCAATAACTCTTCTGAATATGGAATATTCGAACAACAAACAA
HearC1      121 TCATGACAATTCACACTCAATAACTCTTCTGAATATGGAATATTCGAACAACAAACAA
HearNNG1   121 TCATGACAATTCACACTCAACAACCTCTTCTGAACTATGGAATATTCATCAACAAACAA
HearAus    121 TCATGACAATTCACACTCAATAACTCTTCTGAATATGGAATATTCGAACAACAAACAA
                ***** ***** *** ***** *****

HearSP1B    181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearLB6     181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearG4      181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearC1      181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearNNG1   181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCAACGAATTATCACACACGAGATTATATTG
HearAus    181 ATGACATCATCGTTCGAAATCTGCTGTAGGCACCGAATTATCACACACGAGATTATATTG
                ***** ***** ***** ***** *****

HearSP1B    241 AAAAAATA-CATCATC-GTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCGC
HearLB6     241 AAAAAATGTCATCATCGTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAGATTCGAAACTAGCCCGC
HearG4      241 AAAAAATA-CATCATC-GTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearC1      241 AAAAAATA-CATCATC-GTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearNNG1   241 AAAAAATGTCATCATCGTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearAus    241 AAAAAATA-CATCATC-GTTTTAAAAATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
                ***** * ***** ** ** ***** ***** ***** *****

HearSP1B    300 GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAATTTATTCTAGAACATTCACGGCT
HearLB6     301 GCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAATTTATTCTAGAACATTCACGGCT
HearG4      299 GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearC1      299 GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearNNG1   301 GCTTTCATATAAAACCGCCGGCAAAGATCGATAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGACT
HearAus    299 GCTTTCATACGAAACTGTTCGGCAAAGATCGATAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
                ***** * * ***** ***** ***** ***** *

HearSP1B    360 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAACG
HearLB6     361 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAACG
HearG4      359 TGTCCTAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGATA-----TCCAATCACAACAA
HearC1      359 TGTCCTAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGATA-----TCCAATCACAACAA
HearNNG1   361 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATCTAGAAATGGTCCAATCACAACG
HearAus    359 TGTCCTAAAAAAACAAATGACGTCATATGGCGATA-----TCCAATCACAACAA
                ** ***** * ***** ***** *****
    
```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 420 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTACTTTT-----G-----
HearLB6 421 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTATTTTTTAAACTGGCCTTG-----
HearG4 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearC1 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
HearNNG1 421 TATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAAGAT--AACGTATTTTT-----AAACTG
HearAus 408 AATTCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATTTAAACCGGTCTT-----G-----
          ***** ** ** * **

HearSP1B 462 -----GTTATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCGA-----
HearLB6 474 -----GATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTGA-----
HearG4 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAAA
HearC1 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAAA
HearNNG1 468 GCTTTAGATCATTACGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTGA-----
HearAus 452 -----GATCTTTTCGTTTGAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTCGACTCATGACCCAAAA
          * * ** ***** ** **

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearC1 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC
HearNNG1 -----
HearAus 506 AAACAAATTACGTCATTAGTTTAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTAGCCCGC

HearSP1B 502 -----AACCGACGGCAAAGATTGATAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCT
HearLB6 514 -----CTCGTGATATTTTG-----CACACGGCA
HearG4 566 GCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGATTATAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
HearC1 566 GCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGATTATAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
HearNNG1 514 -----CTCGTGATATTTTG-----CACACGGC-
HearAus 566 GCTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGATTATAAATGTTCTAGAACATTCGATGGTT
          * * ** * **

HearSP1B 550 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAGT---C-----
HearLB6 537 CTATFCCAACAA---ATTTCCGCGCATGTTAAAATCAATTTAA---C-----
HearG4 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT---CCAATCACAAA
HearC1 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT---CCAATCACAAA
HearNNG1 536 ---ACTATFCCAACAAATTTCCGC---GCATGTTCAAATCAATTTAAC-----
HearAus 626 TGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAATCGT---CCAATCACAAA
          * * * * * ** * *

HearSP1B 598 -----GAATCACGAGACGCCCAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCA
HearLB6 579 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTTAAACTGGTCTTGGATGT
HearG4 684 CGTATFCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
HearC1 684 CGTATFCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
HearNNG1 578 -----AAATCACGCCACGCCCAAAGATAACGTATTTTTTAAACTGGTCTTGGATGT
HearAus 684 CGTATFCCACGAATCACGCCACGCCCAAACATAACGTACTTTTGAACCGGTCTTGGATCA
          ***** ***** ***** ** * **

HearSP1B 648 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTCATGA-----
HearLB6 629 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTT-----TTCATGA-----
HearG4 744 TTTCGTTTCGAAACGGACCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCCAAAATTTAAAACAT
HearC1 744 TTTCGTTTCGAAACGGACCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCCAAAATTTAAAACAT
HearNNG1 628 TTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTCATGA-----
HearAus 744 TTTCGTTTCGAAACGGACCGTGATTTTGTGTTTTGACTCGTGACCCCCAAAATTTAAAACAT
          ***** ***** ** ** **

```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAATCAGTCGCCACG
HearC1 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAATCAGTCGCCACG
HearNNG1 -----
HearAus 804 TATTTTGCACACGGCACTATTCCAACAAATTTTCCGCGCATGTTAAAATCAGTCGCCACG

HearSP1B 690 -----TT--AAGGA-----
HearLB6 662 -----CCCAAAAA-----
HearG4 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTTCAT
HearC1 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTTCAT
HearNNG1 670 -----TT--GAGGA-----
HearAus 864 CCCAAAGATAACGTATTTTT-ATGGATGTGTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATATTTTTCAT
*

HearSP1B 697 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAAC
HearLB6 670 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearG4 923 GACCCAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAAC
HearC1 923 GACCCAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAAC
HearNNG1 677 -----AAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAAC
HearAus 923 GACCCAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAAAC
*****

HearSP1B 751 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearLB6 724 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearG4 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearC1 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearNNG1 731 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
HearAus 983 TAGCCCGCGCTTTCATATGAAACCGTCGGCAAAGATTGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTT
*****

HearSP1B 811 CCACGGCTTGACCCAAAAAA-CAAATGACGTCATATAACGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearLB6 784 CCACGGCTTGACCCAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearG4 1043 CCACGGCT-----
HearC1 1043 CCACGGCT-----
HearNNG1 791 CCACGGCTTGAAACCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGCGTGATCTAGAAAAAGTCGAAT
HearAus 1043 CCACGGCT-----
*****

HearSP1B 870 CACGAGACGCCCAAAAGATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGTTATTTTCGTTTCGAAACG
HearLB6 844 CACGAGACGCCCAAAATAACGTACTTTTAAACCGGTCTTATATCTTTTCGTTTCGAAACG
HearG4 -----
HearC1 -----
HearNNG1 851 CACGAGCCGCCCAAAATAACGTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCTGTTTCGTTTCGAAACG
HearAus -----

HearSP1B 930 GGCCGTGATCTTTTGTCTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATTTACCAAAG
HearLB6 904 GGCCGTGATTTTTTGTCTTCGATTTCATGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearG4 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearC1 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
HearNNG1 911 GGCCGTGATCTTTTGTCTTCGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATGATATCATCTACCAAAG
HearAus 1051 -----TGACCCAAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAG
*****

```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 990 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTAGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearLB6 964 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearG4 1086 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG
HearC1 1086 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG
HearNNG1 971 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCTGTG
HearAus 1086 ATAATGTTTCCC CGCACGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTG
*****

HearSP1B 1050 ATCTTTTGGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearLB6 1024 ATCTTTTGGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearG4 1146 ATCT-TTTGGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearC1 1146 ATCT-TTTGGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearNNG1 1031 ATCTTTTGGCTTCGAGTCATGACCAGAAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
HearAus 1146 ATCT-TTTGGCTTCGATTCATGACCAG--AAAAAACCGATTAAGTCATTTTGCACACGGCT
**** *****

HearSP1B 1110 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
HearLB6 1084 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
HearG4 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
HearC1 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
HearNNG1 1091 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
HearAus 1203 CTCTTTGAAAAACAAATTACGTCATAAAACGTGATTATAGAATCGTCCAATCAAAAACGA
*****

HearSP1B 1170 ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearLB6 1144 ACACGAATCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearG4 1263 ACACGAATTCGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTATACGTTACGCCAC
HearC1 1263 ACACGAATTCGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCT-----
HearNNG1 1151 ACACGAATTCGCGTCACGCGCACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCTAAAA-----
HearAus 1263 ACACGAATTCGCGTCACGCACACGAAATTTACTATTTCGACTTGACCT-----
*****

HearSP1B 1220 ----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearLB6 1194 ----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearG4 1323 ATTTAAAAAATGAAACATAAAAAATTTACCGCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCG
HearC1 1309 -----ATACGTTA-----CGCC-----
HearNNG1 1201 ----AAACAAAGAACGTA----TTCC-----
HearAus 1309 -----ATACGTTA-----CGCC-----
* ** *

HearSP1B 1238 -----ACG----AATCAC
HearLB6 1212 -----ACG----AATCAC
HearG4 1383 TTCGAAACGAGCCGTGATCTTTTGCTTCTATTTCATGATTGAGGAAAAACA---AATGAC
HearC1 1321 -----ACATTTAAAAAT
HearNNG1 1219 -----ACG----AATCAC
HearAus 1321 -----ACATTTAAAAAT
** ** *

HearSP1B 1247 GCCA-CGCCCAAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTCGTTTCGAA
HearLB6 1221 GCCA-CGCCCAAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTCGTTTCGAA
HearG4 1440 ATCATCGACCAAAAAATTTCCC CGCATATTT--AAACTG-TCTTGGATCTTTTGTGTTGAA
HearC1 1333 TGAA-CATAAAAAATTTACC---GCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCGTTTCGAA
HearNNG1 1228 GCCA-CGCCCAAACATAAC---GTACTTTT--AAACTGGTCTTGGATCATTTCGTTTCGAA
HearAus 1333 TGAA-CATAAAAAATTTACC---GCGCTTTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTATCGTTTCGAA
* * *** * * * ** ***** ***** * * ** **

```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 1301 ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAA-AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearLB6 1275 ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGA-CTTA-AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearG4 1497 ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGACTCGTGACCCA--AAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearC1 1389 ACGAGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCTATTATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC
HearNNG1 1282 ACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCA--AAAAAACAAATGACATCATCGCC
HearAus 1389 ACGAGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCTATTATGATTGAGGAAAAAACAAATGACATCATCGAC
*** ***** * ** ***** *

HearSP1B 1360 CAAACATAAC--GTACTTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearLB6 1333 CAAAAATAAC--GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearG4 1555 CAAAAATTCCTCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTAA
HearC1 1449 CAAAAATTCCTCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearNNG1 1340 CAAACATAAC--GTACTTTTAAACTGGTCTTGGATCTTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
HearAus 1449 CAAAAATTCCTCGCGCATATTTAAACT-GTCTTGGATCTTTTGTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGA
**** * * * * * ***** ***** ** ** ***** *

HearSP1B 1417 TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATACGTATCGACCAAAG-TA-----
HearLB6 1390 TCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATACGTATCGACCAAAG-CA-----
HearG4 1615 TCTTTTGT-TCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearC1 1508 TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACC-----A-----
HearNNG1 1397 TCTTTTGTTCGATTATGACCCAAAAAACAAATGACATCATCTACCAAAGATA-----
HearAus 1508 TCTTTTGTTCGACTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCATCGACCAAAT-CCGCGCA
***** ** * ***** ***** ** ***** **

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 -----
HearC1 -----
HearNNG1 -----
HearAus 1567 TATTAAGTGTCTGATCTTTGTTGAAACGGGCCGTGATCTTGTTCGACTCGTGACCAAAAA

HearSP1B 1471 -----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearLB6 1444 -----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATATTTTCG
HearG4 1663 -----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCG
HearC1 1557 -----AAAATTCCTGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCG
HearNNG1 1452 -----ATGTTTCCCGCGCATGTTTAAACTGGTCTTGGATCATTTTCG
HearAus 1627 ACAAATGACATCATCGACCAAAAATCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATC-TTTCG
* ** ***** ***** ** *

HearSP1B 1512 TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearLB6 1485 TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearG4 1704 TTCAAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearC1 1598 TTCAAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
HearNNG1 1493 TTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTTCGTGACCCAAAAAACAAATGACATCAT
HearAus 1686 TTCAAAACATGACGTAATCTTTTCG-TTCTACTCGTGACCCAAAAAACAAAT-----
*** ** * ** ***** * ** * ***** *****

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 -----
HearC1 -----
HearNNG1 1553 CGACCAAAGATAATGTTTCCCGCGCATGTTTAAACTAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAA
HearAus -----

```

Fig 9A Continuación

```

HearSP1B 1564 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearLB6 1537 -----TACGTCATTCGTTTAAAAATATTG
HearG4 1755 -----TACGTCATTTGTTTAAATPATTTG
HearC1 1649 -----TACGTCATTTGTTTAAATPATTTG
HearNNG1 1613 CGGGCCGTGATCTTTTCATGACCCAAAAAAAACAAATTACGTCATCCGTTTAGGATATTG
HearAus 1737 -----TACGTCATTTGTTTAAATPATTTG
                *****  *****  *****

HearSP1B 1587 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearLB6 1560 CATCATCTTTAAATTCGAAACCCGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearG4 1778 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGGGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearC1 1672 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
HearNNG1 1673 CATCATCTTTAAATTTGAAACTAGCCCGCGCTTTTCATATGAAACCGTCGGCGAAGATTGA
HearAus 1760 CATCATCTTTAAATTCAAAACCTCGCCCGCGCTTTTCATATAAAAACCGTCGGCGAAGATCGA
                *****  *****  *****  *****  *****  *****

HearSP1B 1647 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGTTTGACCCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearLB6 1620 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGTTTGACCCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearG4 1838 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearC1 1732 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
HearNNG1 1733 TAAAATTTGTTCTAGAACATTCGATGGCCCGACCT--AAAAACAATGACGTCATATAGC
HearAus 1820 TAAAATTTGTTTTAGAACATTCACGGCTTGACCCAAAAAAAACAAATGACGTCATATAGC
                *****  *****  *  *  *  *****  *****  *****

HearSP1B 1707 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearLB6 1680 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearG4 1898 GTGATTTGAAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearC1 1792 GTGATTTGAAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearNNG1 1791 GTG-----CGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
HearAus 1880 GTGATTTGAAAATCGTCCAATCACAACACGAATCACGCCTTGTCTAAAGATAACATTTCC
                ***                *****

HearSP1B 1757 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGGTCTTTTGTTTT
HearLB6 1730 CGCGC-----CGGGCCGTGATCTTTTGTTTT
HearG4 1958 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTT
HearC1 1852 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTT
HearNNG1 1841 CGCGCATGTTTAAACTAATCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTT
HearAus 1940 CGCGCATGTTTAAATAGTCTTGGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTTT
                *****  *****  *****

HearSP1B 1817 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearLB6 1755 CAGTTCATGATTTAGAAAAAAAACGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearG4 2018 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearC1 1912 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearNNG1 1901 CAATTCATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
HearAus 2000 CGACTTATGATTTAGAAAAAAA--CGAACATAAAATTTTACC GCGCATTTTAAACTAGT
                *  *  *****

HearSP1B 1875 CTAGGATCTTTTGTTCAAAACGTGCCGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearLB6 1815 GTTTCGATTTTTTTGTTTGAACAGACCGGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearG4 2076 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
HearC1 1970 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
HearNNG1 1959 GTTTCGATTTTTTTGTTTGAACAGACCGGTGATCTTTTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTT
HearAus 2058 CTAGGATCTTTTCGTTTCAAACGGGCCGTAATCTTTT--GTTCAAACGGGCCGTAATCTTT
                *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *

HearSP1B 1935 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAAACAAAT
HearLB6 1875 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAAACAAAT
HearG4 2135 TTCGTTTCGAAACGGGCCGTGATCTTTTGTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAAACAAAT
    
```


ES 2 555 165 A1

```

HearC1      2029 TTCGTTTCGAAAACGGGCCGTGATCTTTTGGTT----CT-ACTCATGACCCAAAAAAACAAATF
HearNNG1    2019 TTCGTTTCGAAAACGGGCCGTGATTTTTTGGTTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATF
HearAus     2117 TTCGTTTCGAAAACGGGCCGTGATCTTTTGGTTTCGCTGACTCGTGACCCAAAAAAACAAATC
          ***** ** **** *****

HearSP1B    1995 ACGTCATTCGTTTAAAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA
HearLB6     1935 ACGTCATTCGTTTAGAATATTGCATCATCTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA
HearG4      2191 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCTAGCCCGCGCTTTCATA
HearC1      2085 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCTAGCCCGCGCTTTCATA
HearNNG1    2079 ACGTCATTCGTTTAAAATATTGCATCAT-TTTTAAATTCGAAACTCGCCCGCGCTTTCATA
HearAus     2177 ACGTCATCCGTTTAGGATATTGCATCATCTTTAAATTCAAAACCCGCCCGCGCTTTCATA
          ***** ***** ***** ** **** * *****

HearSP1B    2055 CGAAACCGCCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA
HearLB6     1995 CGAAACCGTCGGCAAAGATCGATAAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA
HearG4      2251 TGAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA
HearC1      2145 TGAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA
HearNNG1    2138 CAAAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCCAAA
HearAus     2237 TGAACCGTCGGCAAAGATCGGTAAAATTTGTTCTAGAACGTTCCACGGCTTGACCC-AA
          ***** ** * ***** ***** ***** **

HearSP1B    2115 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA
HearLB6     2055 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA
HearG4      2310 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA
HearC1      2204 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA
HearNNG1    2198 AAAACAAATGACGTCATATGGCGTGATTTTAAATCTATTTAATCGTCTCTGGCGTACAAA
HearAus     2296 AAAACAAATGACGTCATATGGCG-----TTTAATCAA-----TCFTTGGCGTACAAA
          ***** ** * *****

HearSP1B    2175 AGT
HearLB6     2115 AGT
HearG4      2356 AGT
HearC1      2250 AGT
HearNNG1    2258 AGT
HearAus     2343 AGT
          ***

```

Fig 9B

```

HearSP1B      1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTACCGTTCTTTG
HearLB6       1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAGCGTTCTTTG
HearG4        1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAGCGTTCTTTG
HearC1        1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAGCGTTCTTTG
HearNNG1     1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAGCGTTCTTTG
HearAus       1 CTAGCCGGTCCGTTTCTGTTGACGCTGAACGCTGTATGTTTGATGCGGTAACGTTCTTTG
                *****

HearSP1B     61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
HearLB6      61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
HearG4       61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
HearC1       61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
HearNNG1     61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
HearAus      61 CGAGCGTTCATTGCACGTCGGACTTCGTCTACAGTCGTGTCCGATATGTATGCGGGCAT
                *****

HearSP1B     121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearLB6      121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearG4       121 TTTATTTCCATGGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearC1       121 TTTATTTCCATGGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearNNG1     121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
HearAus      121 TTTATTTCCATAGGCACAATCGTGTGTCGTCTAGAAATAAAGTAGGCGTCCGGCGATGCC
                *****

HearSP1B     181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearLB6      181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearG4       181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearC1       181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
HearNNG1     181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATGTT
HearAus      181 GAATGTAATCCGTATTTGCTAAAGAACATACCGCAATCGAGAACAGTCTCTGTAATTTTT
                *****

HearSP1B     241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearLB6      241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAAAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearG4       241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearC1       241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearNNG1     241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTTCATTGTTTTTC
HearAus      241 TTATTAGTTTCGCGTTCGACACATTCACGAACCAGATTCAGAAGCGATTTCATTGTTTTTC
                *****

HearSP1B     301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
HearLB6      301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
HearG4       301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
HearC1       301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
HearNNG1     301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
HearAus      301 ACGCAAGTTTCCTGTTCCAATCCGTAGGTGAGCGCCGGAATCGGTCCGACACCAATGCCG
                *****

HearSP1B     361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearLB6      361 CTA CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearG4       361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearC1       361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearNNG1     361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
HearAus      361 CTGCTGCTGTTTCGTATTAGATCCCGAAGCAGTTTGTGTCGATCGAGCCGCAACAAAAACCAT
                **
    
```

Fig 9B Continuación

```

HearSP1B 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTCCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearLB6 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearG4 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearC1 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearNNG1 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
HearAus 421 AGCGGGTTCGTCGATTGTCCACGTGTTGCTTTTTTCGATTTTCATGATTTTCATGCCGTGAC
*****

HearSP1B 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearLB6 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearG4 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearC1 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearNNG1 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
HearAus 481 AATAATTGTGTTATGCTTTTTCAGTTGACTCACATAAATGGTAAAACAGTATTTGTCAAAT
*****

HearSP1B 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearLB6 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearG4 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearC1 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearNNG1 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
HearAus 541 ATGTTCTGCTGTTCCGGCGGTGAGCAAATCGCACGGGACACTAATGATTTGGTCAATTTTT
*****

HearSP1B 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearLB6 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearG4 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearC1 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearNNG1 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
HearAus 601 GTGGTCGACATGGTCACGCGCAATAATATATTATAAATTATATTTTCGTGAGAAGCCAATC
*****

HearSP1B 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
HearLB6 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
HearG4 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
HearC1 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
HearNNG1 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
HearAus 661 GAGAAGTTTTACGTACACGGCCGACTGTAGCGTGTATCGGATTCACGTGATTTAACTAG
*****

HearSP1B 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
HearLB6 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
HearG4 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
HearC1 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
HearNNG1 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
HearAus 721 AAATTGCACTAAAATATTTAAAATCTGCTCTGATTGAACATCAATCGTTCGGTTTCAAT
*****

HearSP1B 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
HearLB6 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
HearG4 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
HearC1 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
HearNNG1 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
HearAus 781 AGCCATGTCCATGAACGATTGAACGGTGATCATCATACCATGTTGTTGAAAATTAATTTT
*****

HearSP1B 841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearLB6 841 GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT

```

ES 2 555 165 A1

```

HearG4      841  GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearC1      841  GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATAAAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearNNG1    841  GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
HearAus     841  GCCCAATACGTTTTCAACTATACTGATGAATACCGTGTAAAATGTTTTTCGAGCAATATT
          *****

HearSP1B    901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearLB6     901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearG4      901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearC1      901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearNNG1    901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
HearAus     901  CTGATTACAATTGAACGGATCGACGACCGTGTGCGGTAGAAAAGTCTATGACAGATCTAAG
          *****

HearSP1B    961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearLB6     961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearG4      961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearC1      961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearNNG1    961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
HearAus     961  TTTAATCGATTTGTACCGTATTCGATCGTTGCGTTGCAATCTTTTCACGTAAGGTTTCAT
          *****

HearSP1B    1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTACAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearLB6     1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTACAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearG4      1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTACAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearC1      1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTAC - AAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearNNG1    1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTAC - AAAAAAGTCCCTTAAATTAA
HearAus     1021 CGCAAAATTACAATCGTGTGGAAAAGTTATTCGGTACAAAAAAGTCCCTTAAATTAA
          *****

HearSP1B    1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearLB6     1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearG4      1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGAGTT
HearC1      1080 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGGTT
HearNNG1    1080 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTCGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGTFAGTT
HearAus     1081 AAAATTTCTACCGTGTAAATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGGGCGGAGTT
          **** *

HearSP1B    1141 TTGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAATGGATGACGTAATTTGTTTTTT--CCTCAA
HearLB6     1141 TCGAATTTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTT--CCTCAA
HearG4      1141 TCGAA-TTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTT--CCTCAA
HearC1      1140 TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTT--CCTCAA
HearNNG1    1140 TCGAATTTAAAGATGATGCAATATCTTAAACGGATGATGTAATTTGTTTTTTTCTCAA
HearAus     1141 TCGAA-TTAAAAATGATGCAATATCTTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTT--CCTCAA
          * * *

HearSP1B    1199 TCATGAATAGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearLB6     1199 TCATGAATAGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearG4      1198 TCATGAATAAAAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearC1      1198 TCATGAATAAAAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearNNG1    1200 TCATGAATAGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
HearAus     1198 TCATGAATAGAAGCAAAAAGATCACGACCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTA
          *****

HearSP1B    1259 AAAGTACGTTATCTTTGGGAGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAACCTT
HearLB6     1259 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTAGAATACGTTTGTGATTGGACAACCTT
HearG4      1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTT
HearC1      1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTT
HearNNG1    1260 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAACCTT
HearAus     1258 AAAGTACGTTATCTTTGGGCGTGGCGTGATTTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTT
          *****

```

Fig 9B Continuación

```

HearSP1B 1319 TTAAA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAACGTTCTAG
HearLB6 1319 TAAAAATCACGCCATATGATGTCATTTGTTTTTTTTTAAATCGAGCCATCGAACGTTCTAG
HearG4 1318 CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAATGTTCTAG
HearC1 1318 CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-GGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAG
HearNNG1 1320 TTAAA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-GGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAG
HearAus 1318 CTAGA-TCACGCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTT-AGGTCGAGCCATCGAATGTTCTAG
      * * ***** ** **** * ** *****

HearSP1B 1377 AACAAATTTTATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearLB6 1379 AACAAATTTTATCAATCTTTGCCGACGGTTTCGTATGAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearG4 1376 AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT
HearC1 1376 AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT
HearNNG1 1378 AACAAATTTTATCGATCTTTGCCGACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGAGTTTCGAATT
HearAus 1376 AACAAATTTTATCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATT
      ***** ***** ** ***** ***** ***** *****

HearSP1B 1437 TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearLB6 1439 TAAAGATGATGCAATATTTTAAACAAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearG4 1436 TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA
HearC1 1436 TAAAGATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearNNG1 1438 TAAAAATGATGCAATAATTTAAACGAATGACGTAATTTGTTTTTTT-----
HearAus 1436 TAAAGATGATGCAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTTTCTCAATCATGAATA
      **** ***** ***** ***** *****

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 1496 AAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAGTACGT
HearC1 -----
HearNNG1 -----
HearAus 1496 AAAGCAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAAAAGATCCAAGACCGGTTTAAAGTACGT

HearSP1B -----
HearLB6 -----
HearG4 1556 TATCTTTGGGCGTGCCGTGATTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC
HearC1 -----
HearNNG1 -----
HearAus 1556 TATCTTTGGGCGTGCCGTGATTCGTGGAATACGTTTATGATTGGACAATTTCTAGATCAC

HearSP1B 1482 -----TGGGTCACG-----
HearLB6 1484 -----TGGGTCACG-----
HearG4 1616 GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA
HearC1 1481 -----TGGGTCATG-----
HearNNG1 1483 -----TGGGTCATG-----
HearAus 1616 GCCATATGACGTCATTTGTTTTTTTGGGTCAAGCCGTGGAATGTTCTAGAACAAATTTTA
      ***** *

HearSP1B 1491 -----AAGCG-----
HearLB6 1493 -----AAGCG-----
HearG4 1676 TCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATTTAAAGATGATG
HearC1 1490 -----AATAA-----
HearNNG1 1492 -----AGTGT-----
HearAus 1676 TCGATCTTTGCCAACGGTTTCATATGAAAGCGCGGGCGGGTTTCGAATTTAAAGATGATG
      *

```

Fig 9B Continuación

```

HearSP1B 1496 -----AAACAAAAGA
HearLB6 1498 -----AAACAAAAGA
HearG4 1736 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTCTCAATCATGAATAAAAGCAAAAAGA
HearC1 1495 -----AAGCAAAAATA
HearNNG1 1497 -----AAGCAAAAAGA
HearAus 1736 CAATATCCTAAACGGATGACGTAATTTGTTTTTCTCAATCATGAATAAAAGCAAAAAGA
                                     ** ***** *

HearSP1B 1506 TCACGGCCCGTTTCGAACA----AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAAAATT
HearLB6 1508 TCACGGCCCGTTTCGAACATAAAAAAAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAATT
HearG4 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA----AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAATT
HearC1 1505 TCACGGCCCGTTTCGAACA----AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAATT
HearNNG1 1507 TCACGGCCCGTTTCGAACA----AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAATT
HearAus 1796 TCACGGCCCGTTTCGAACA----AAAAAATCCAAGACTAGTTTGAACATGCGCGAGAATT
      ***** ***** *****

HearSP1B 1562 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearLB6 1568 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearG4 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearC1 1561 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearNNG1 1563 TTTATTTTGGTAGATGATGTCATTTGTTTTTTTTTTGGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
HearAus 1852 TTTACTTTGGTAGATGATGTCATTTG--TTTTTT--GGGTCACGACAAAAAATCACGGCC
      **** ***** *****

HearSP1B 1620 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearLB6 1628 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearG4 1908 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearC1 1617 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearNNG1 1623 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
HearAus 1908 CGTTTCAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAACATTCGCGGGAATTTTTACTTTGGGC
      ***** ***** *****

HearSP1B 1680 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGTCCGTTTCGA
HearLB6 1688 GATGATATCATTGTTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAAATCACGGCCCGTTTCGA
HearG4 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
HearC1 1677 GATGATATCATTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
HearNNG1 1683 GATGATATCATTGTTTTTTTTGGGTCACGAGTCGAAACAAAAAATCACGGCCCGTTTCGA
HearAus 1968 GATGATGTCATTTGTTTTTTTTGGGTCATAAATCGAAACAAAAGATCACGGCCCGTTTCGA
      ***** ***** ***** * ***** *****

HearSP1B 1740 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearLB6 1748 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearG4 2028 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearC1 1737 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearNNG1 1743 ACGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGAACATTATCTTTGGTAGATGATG
HearAus 2028 ACGAAAAAATCCAAGACTAGTTTAAACGTGCGCGGGA-ACATTATCTTTGGTAGATGATG
      ***** ***** *****

HearSP1B 1800 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearLB6 1808 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearG4 2087 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearC1 1797 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATTAGTCGAAGTGAACGATCACGATCCGTTTC-----
HearNNG1 1803 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATTACGGCCCGTTTCGAACGAACA
HearAus 2087 TCATTTGTTTTTTTTGGGTCATGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGCCCGTTTCGAACGAACA
      ***** ***** ** ** * *****
    
```

Fig 9B Continuación

HearSP1B	1860	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTCGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearLB6	1868	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTCGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearG4	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTCGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearC1		-----
HearNNG1	1863	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTCGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTG
HearAus	2147	GATCCAAGACCAGTTTAAACTTTCGCGCGGGAAATGTTATCTGTTGTTAATGACGTAATTTG
HearSP1B	1920	TTTTTCGAATAGTGTGCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearLB6	1928	TTTTTCGAATAGTGTGCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearG4	2207	TTTTTCGAATAGTGTGCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearC1	1848	-----AAACAAA-----
HearNNG1	1923	TTTTTCGAATAGTGTGCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT
HearAus	2207	TTTTTCGAATAGTGTGCGTGTGCAAATTTTGGGTCATGAAACAAAAGATCGCGGCCCGTTT

HearSP1B	1980	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTT-AAATTTG
HearLB6	1988	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTTAAATTTG
HearG4	2267	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGA-----
HearC1		-----
HearNNG1	1983	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGATGCGCGGGAATTTTTTTT-AAATTTG
HearAus	2267	CAAACGAAAAGATCCGAGATCAGTTTAAAAATGCGA-----
HearSP1B	2039	GTCAATGACGTA-TTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATAAAT
HearLB6	2048	GTCGATGACGTAATTTGTTTTTCGATTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATAAAT
HearG4		-----
HearC1		-----
HearNNG1	2042	GTCAATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGTGTGCAAAATGCTTTGAGTCATAAAT
HearAus		-----
HearSP1B	2098	CAAAGCAAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATCAGTTTAAACCTGCG
HearLB6	2108	CAAAGCAAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATTAGTTTAAACATGCG
HearG4	2303	-----TGCG
HearC1		-----
HearNNG1	2102	CAAAGCAAAAAGATCGCGGCCCGTTTCAAACGAAAAGGTTCAAGATCAGTTTAAACCTGCG
HearAus	2303	-----TGCG
HearSP1B	2158	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearLB6	2168	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACATAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearG4	2307	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearC1	1856	-----TAATT-----
HearNNG1	2162	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA
HearAus	2307	CGGGAAATGTTATCTGTTGTTGATGACGTAATTTGTTTTTCGAGTAGTGCCGAGTGCAAA

HearSP1B	2218	ATGACTTAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearLB6	2228	ATGACTTAATCTGTTT-----ATCACGAATCGAAGCAAAAAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearG4	2367	ATGACGAAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearC1	1861	-----ATCGA-----
HearNNG1	2222	ATGACTTAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA
HearAus	2367	ATGACGAAATCTGTTTTTCTAAATCACGAATCGAAGCAAGAGATCACGGTCCGTTTCGAA

ES 2 555 165 A1

Fig 9B Continuación

```
HearSP1B 2278 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearLB6 2282 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearG4 2427 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearC1 1866 -----GCGTGGC---
HearNNG1 2282 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
HearAus 2427 CGAAAAGATCCAAGACTAGTTTAAAAAATACGTTATGTTTTGGGTGGGGC
          * ****
```


Fig. 10

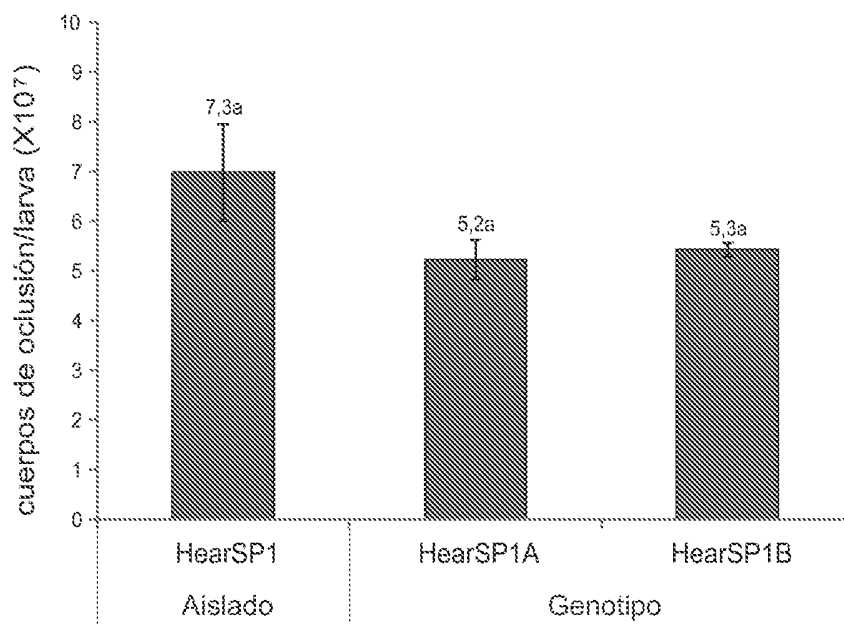


Fig 11

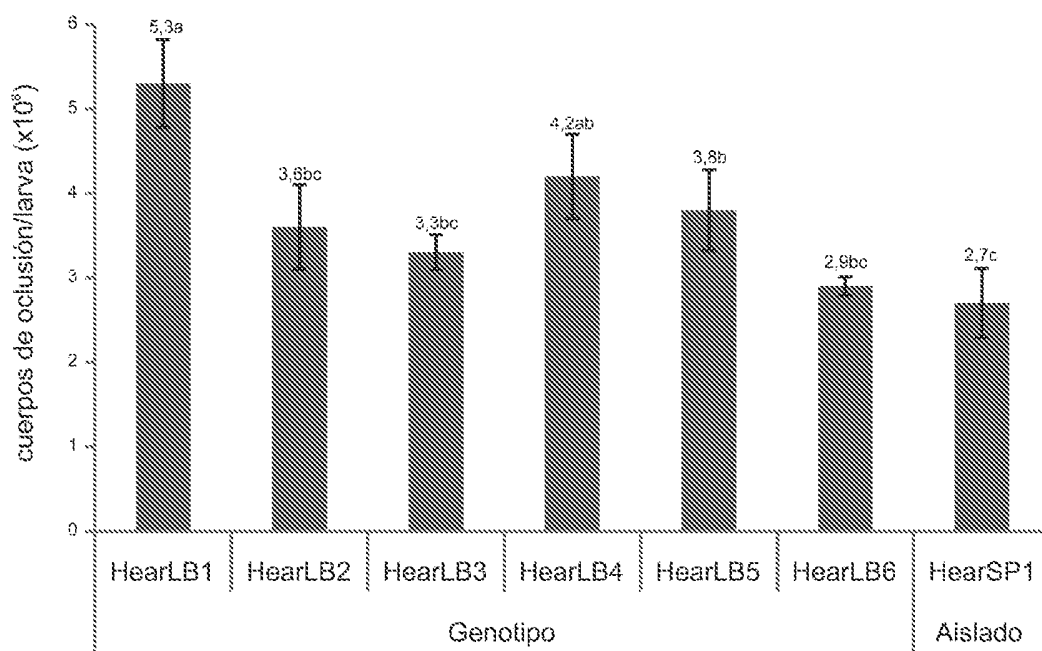


Fig. 12

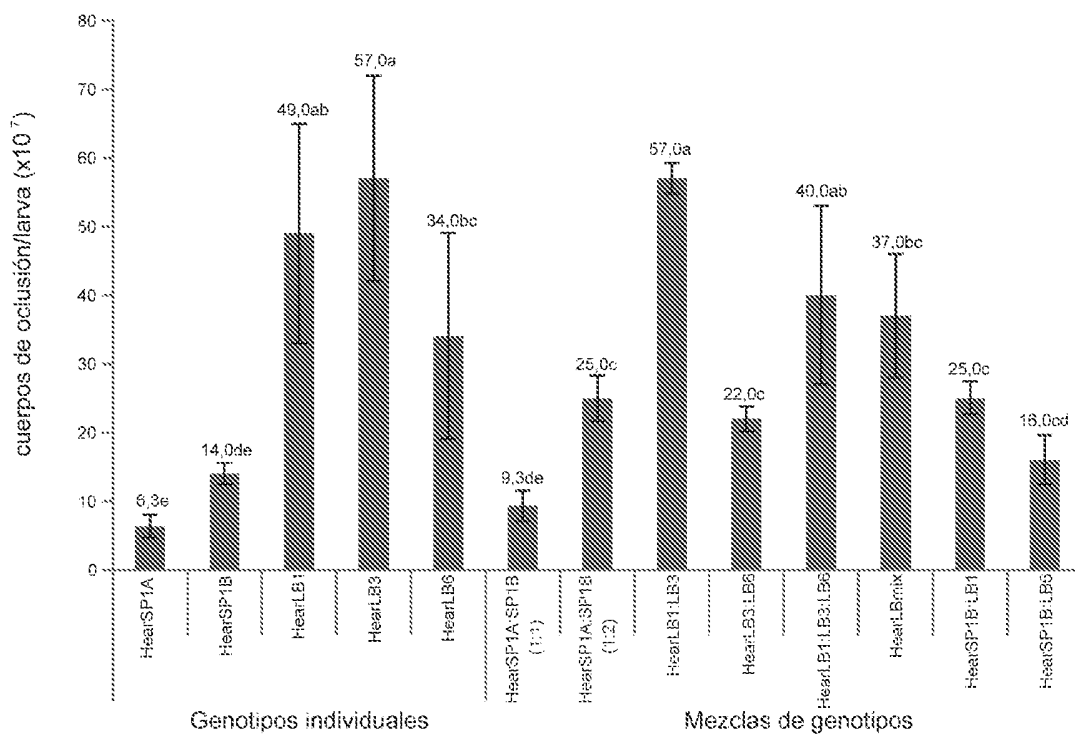


Fig. 13

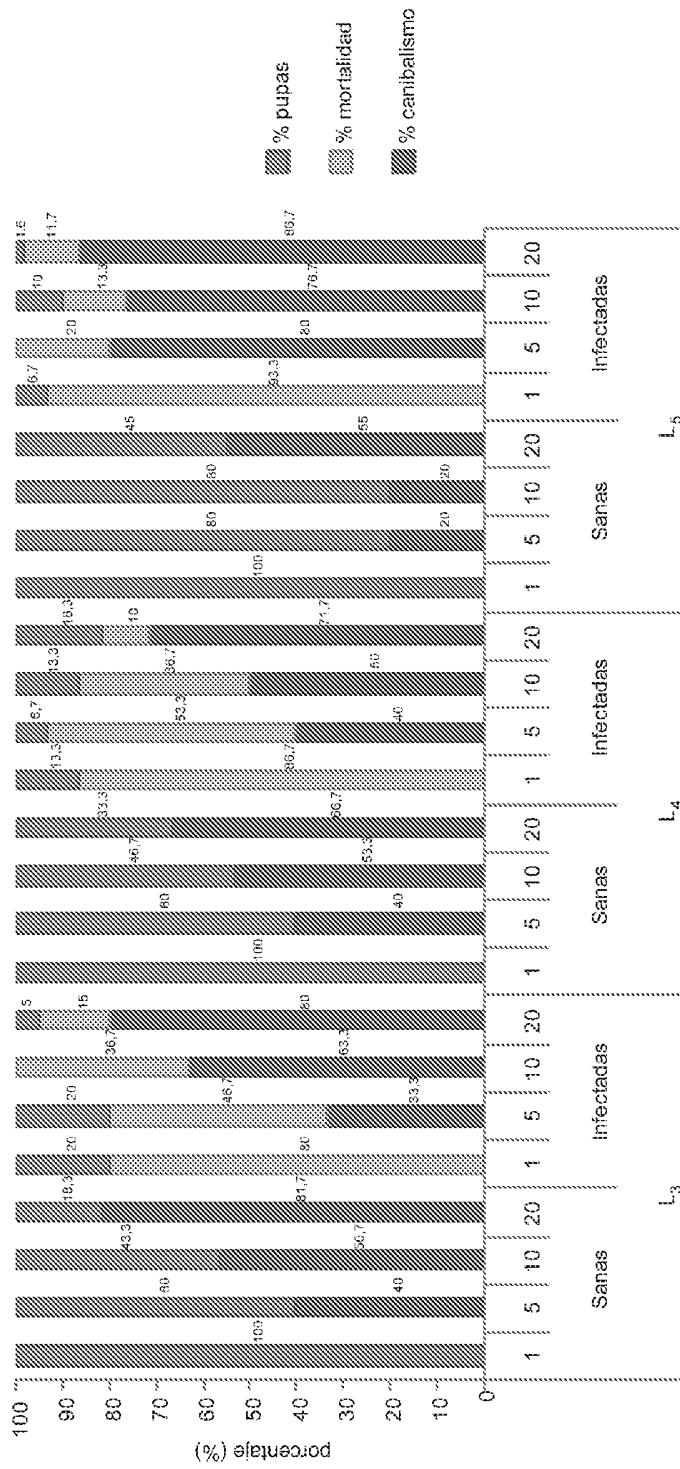


Fig. 14

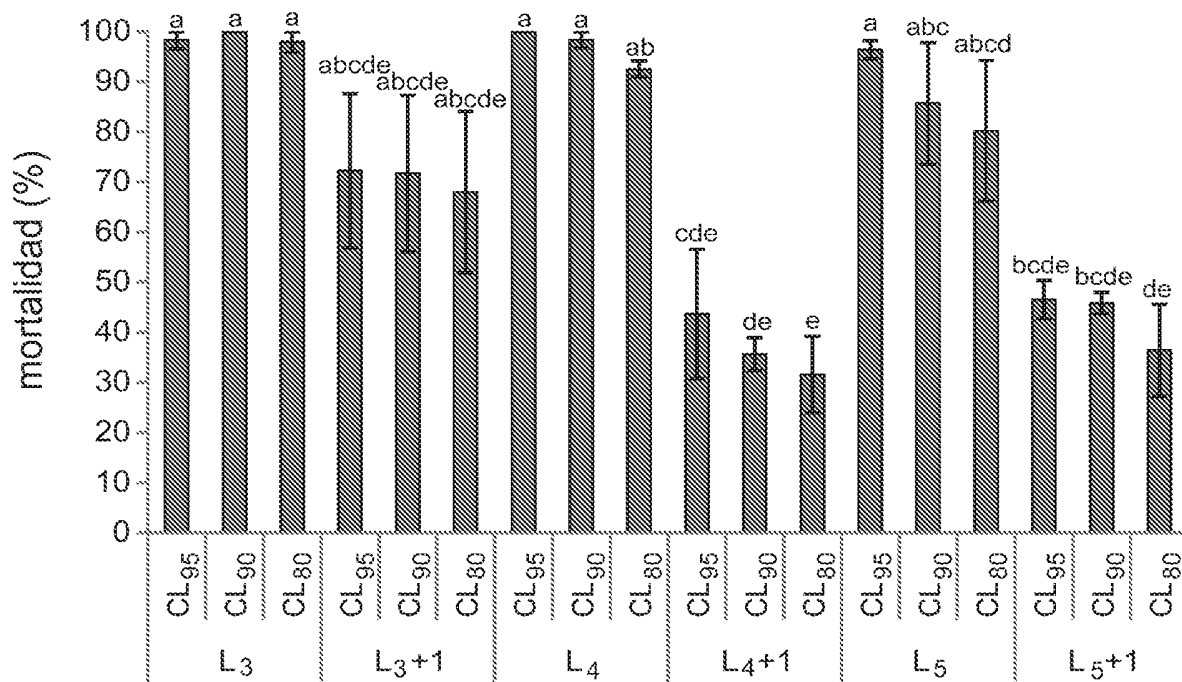
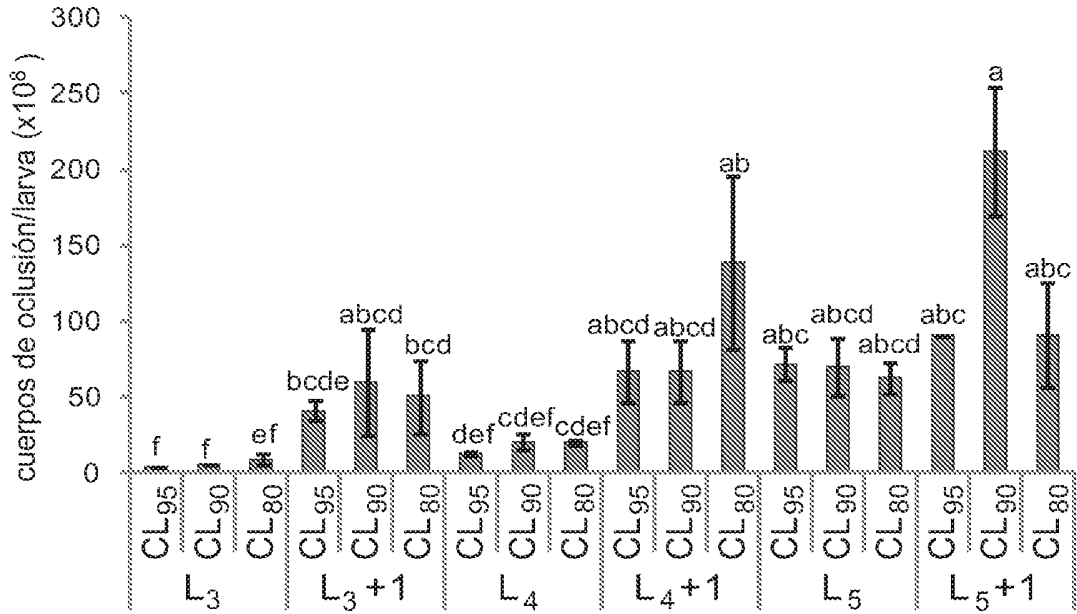


Fig. 15

A)



B)

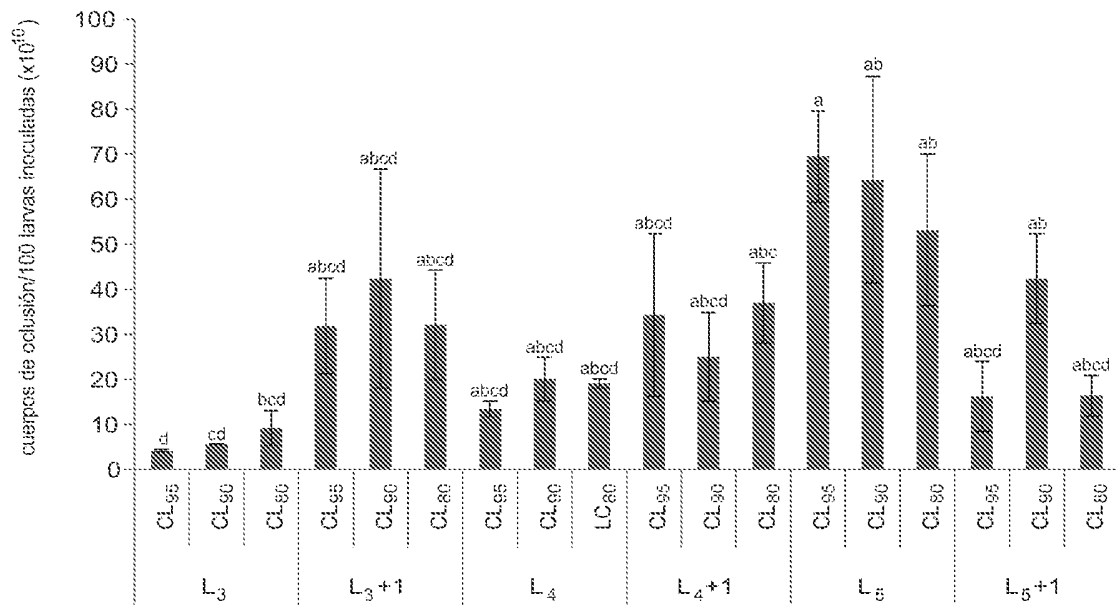


Fig. 16

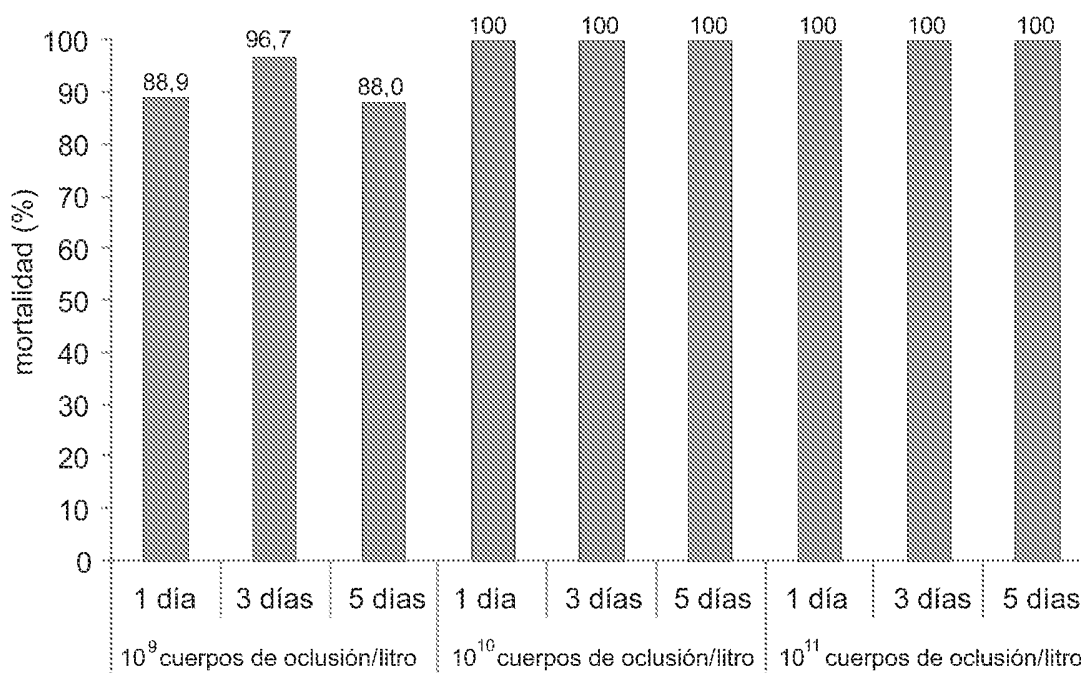
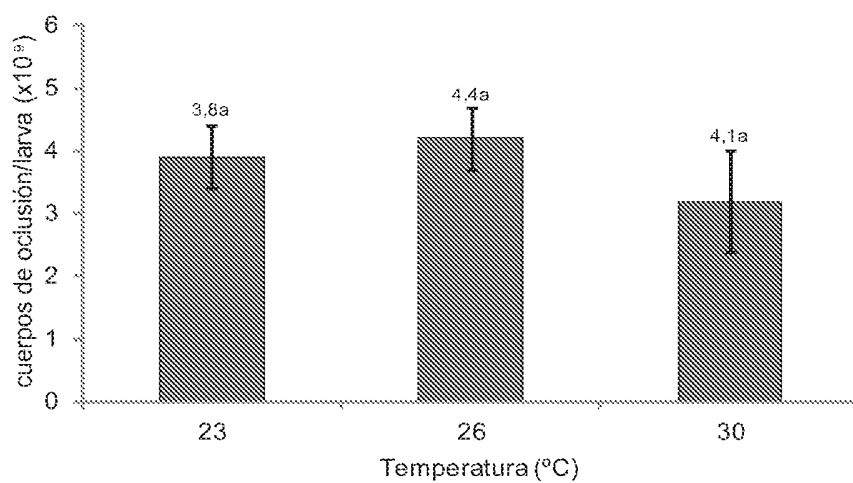


Fig. 17

Fig. 18

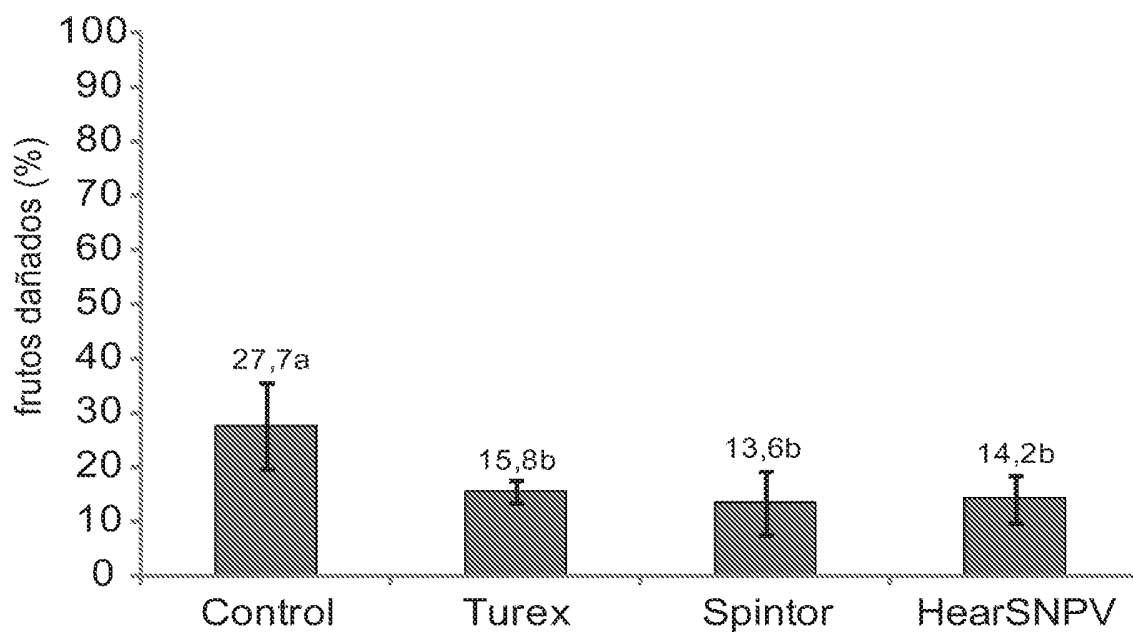


Fig. 19

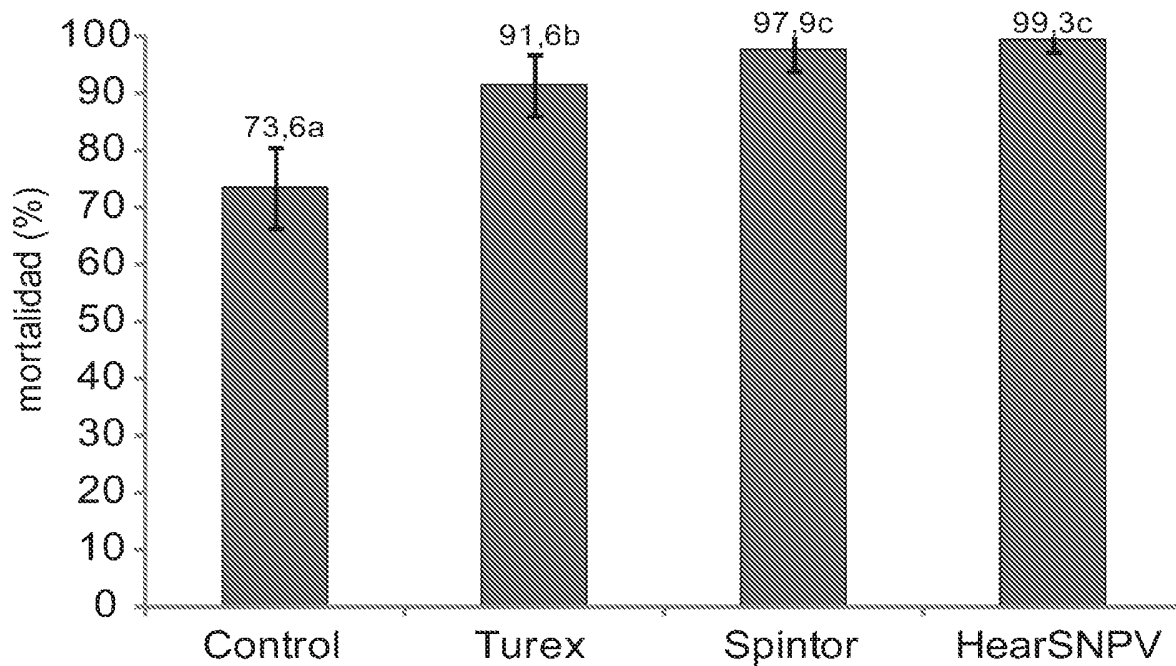


Fig. 20

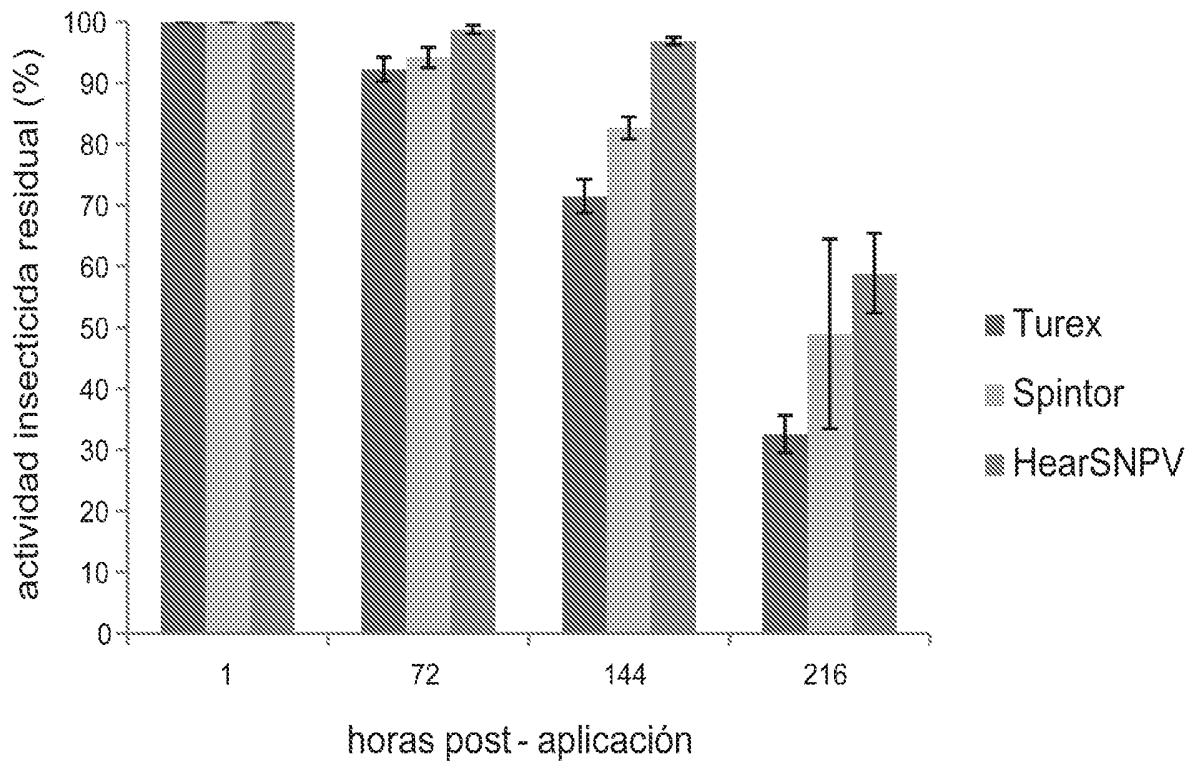
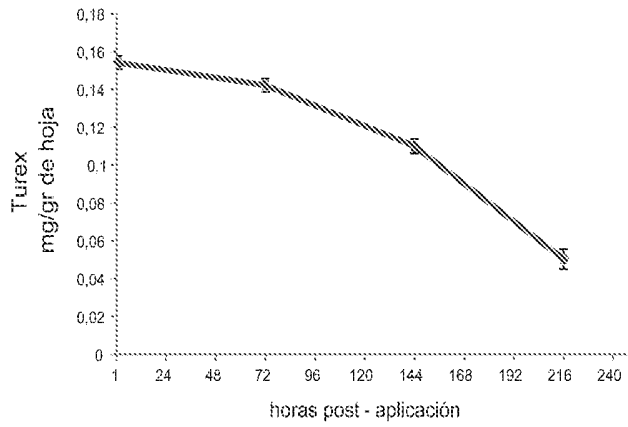
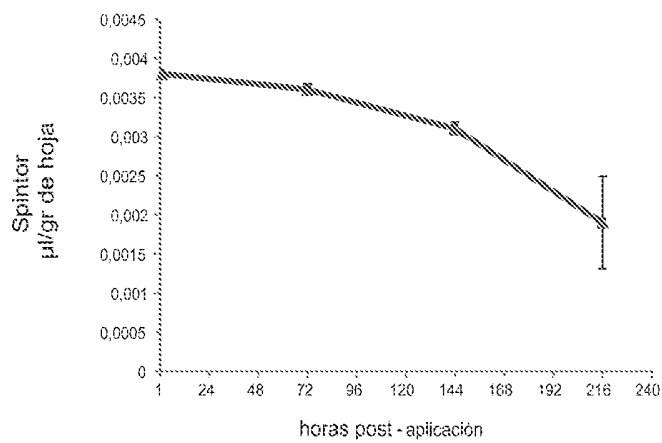


Fig. 21

A)



B)



C)

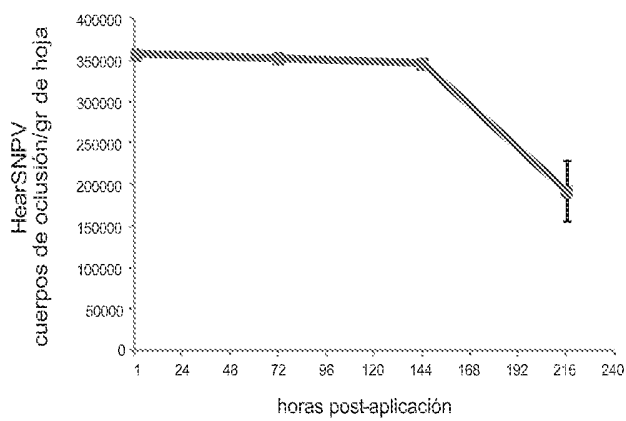
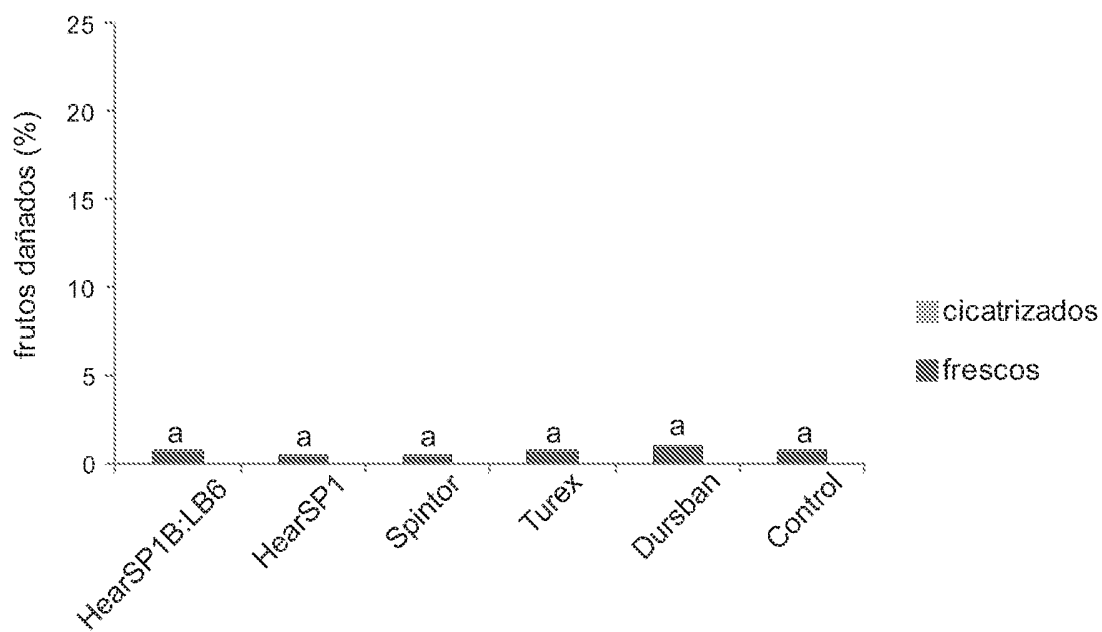
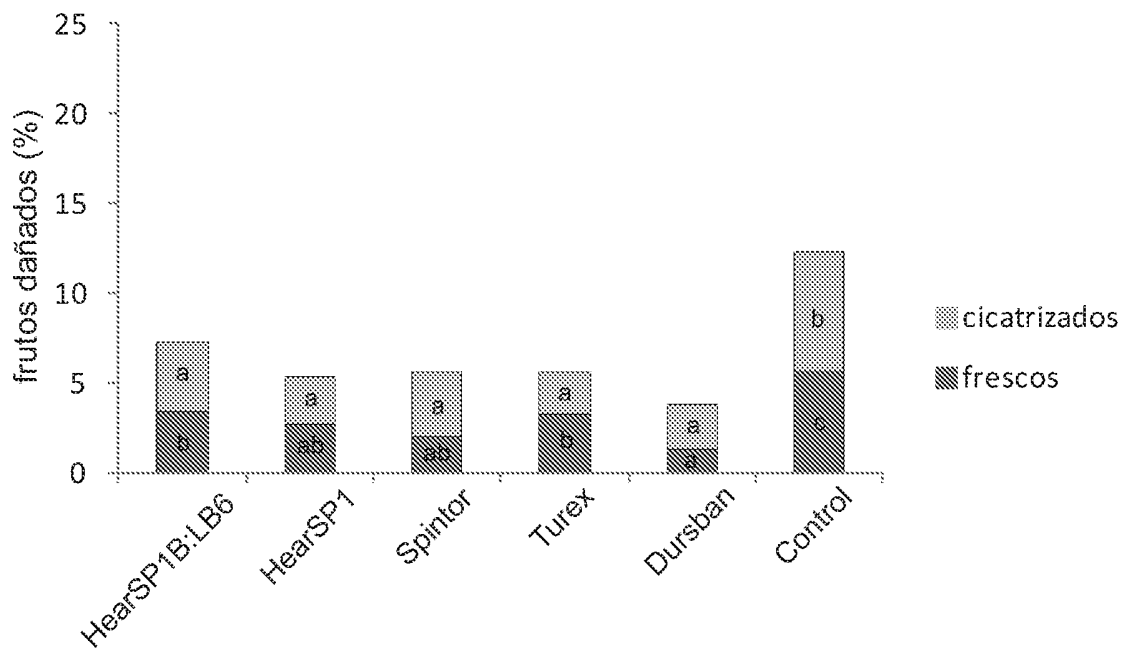


Fig. 22

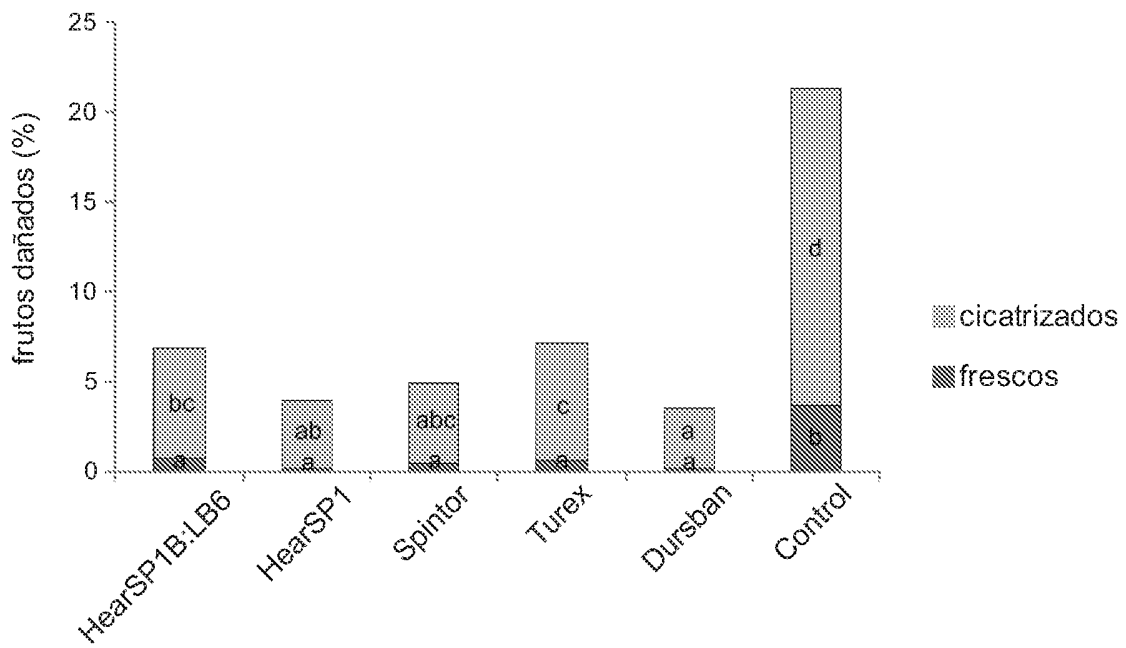
A)



B)



C)



D)

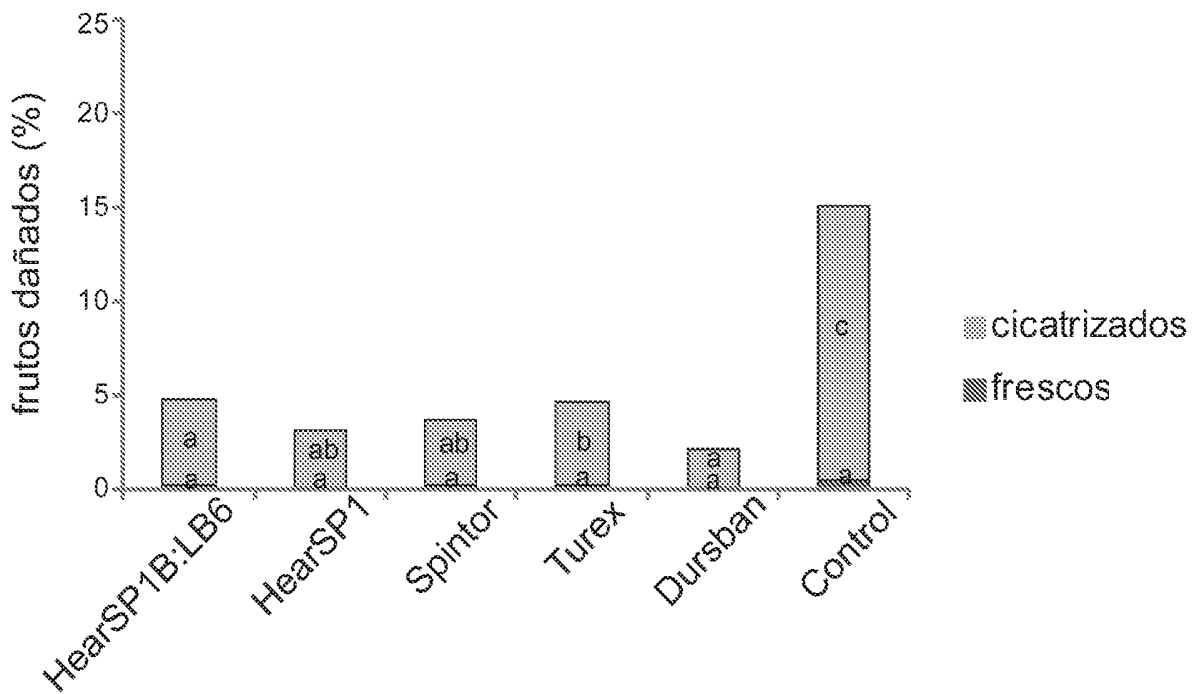


Fig. 23

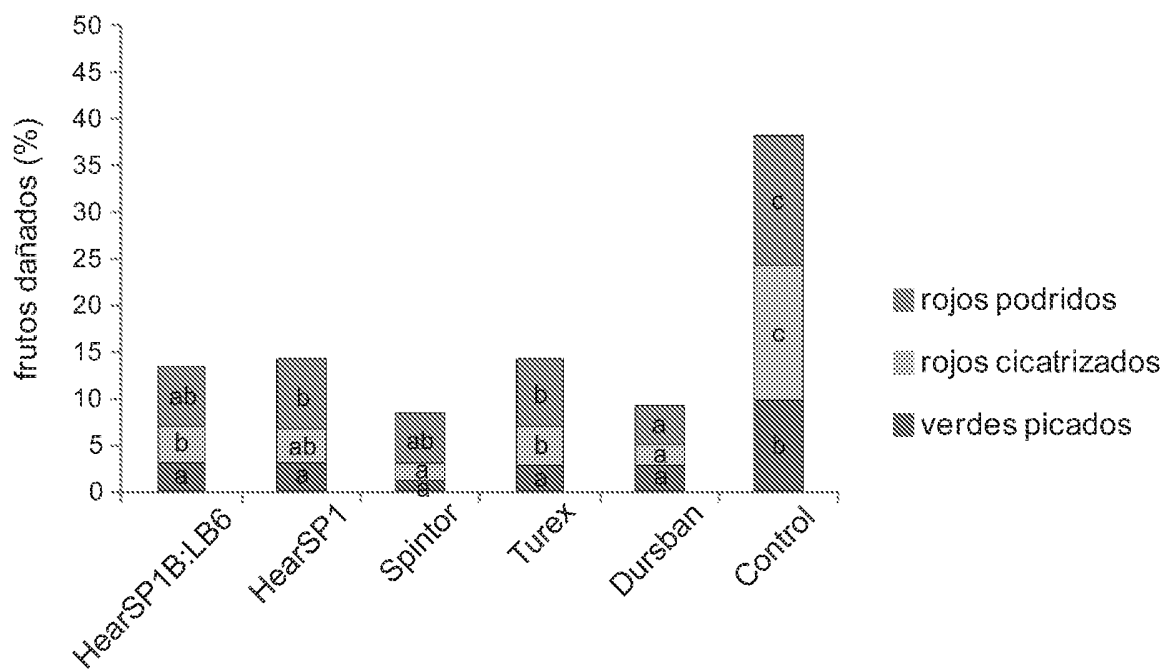
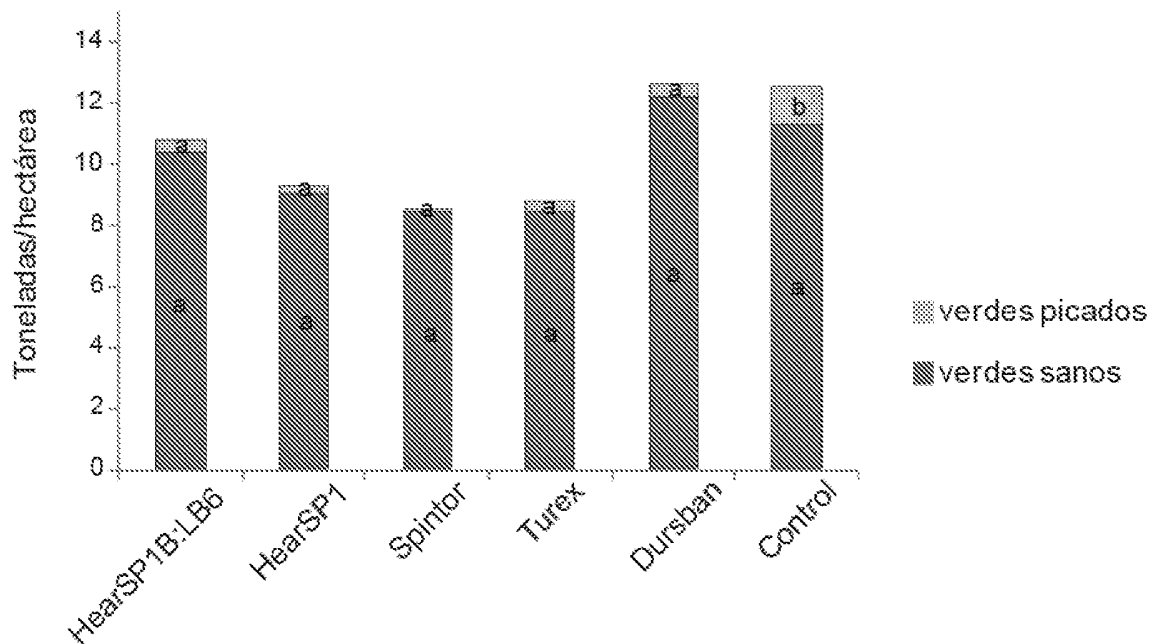


Fig. 24

A)



B)

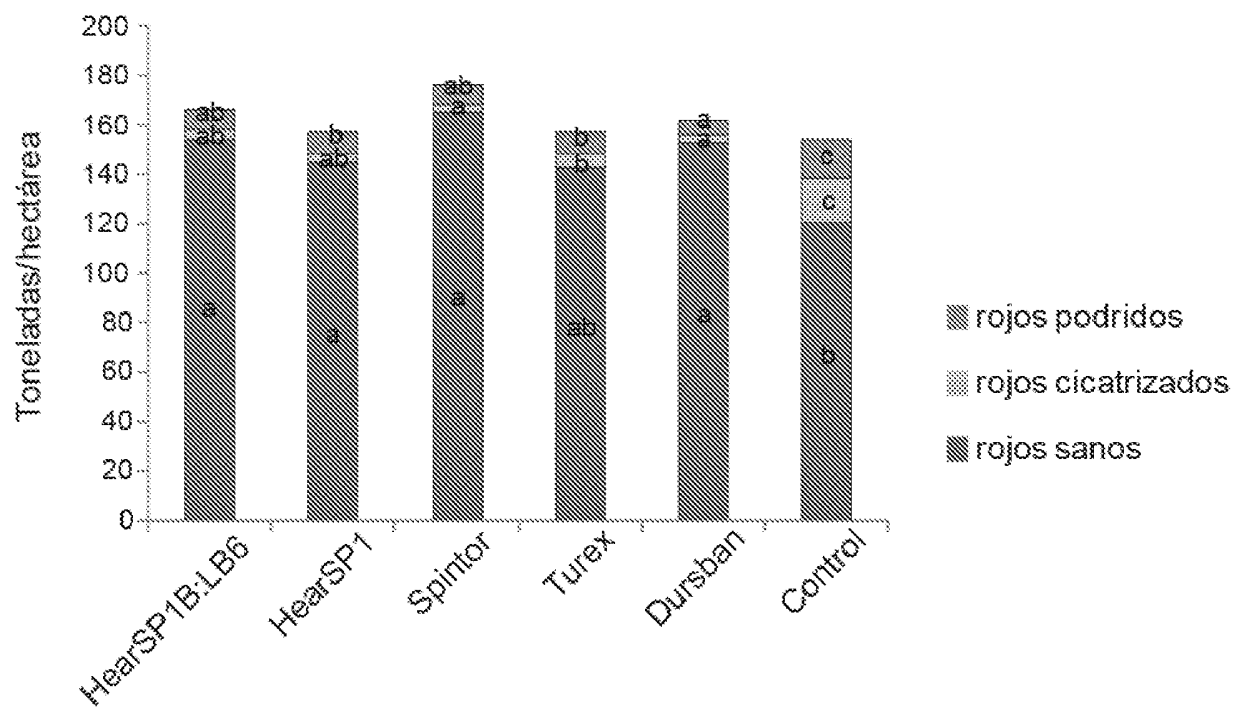


Fig. 25

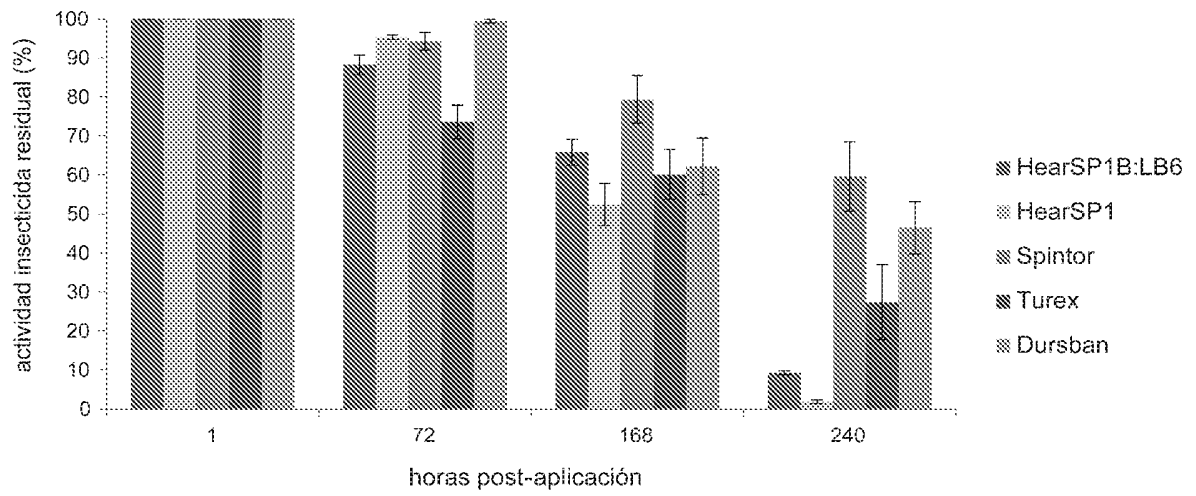
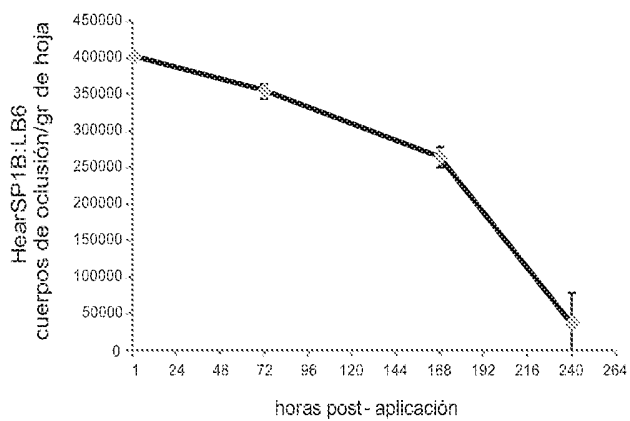
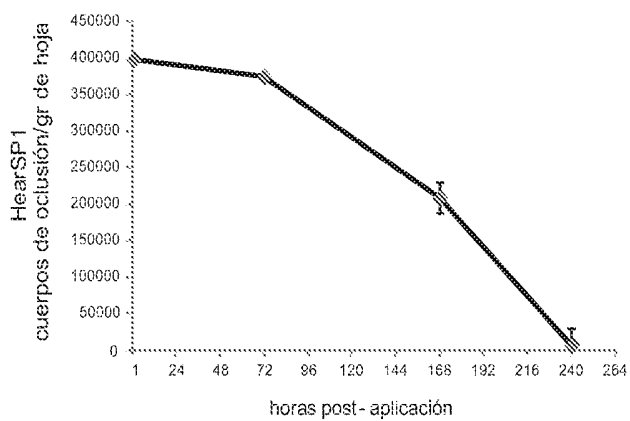


Fig. 26

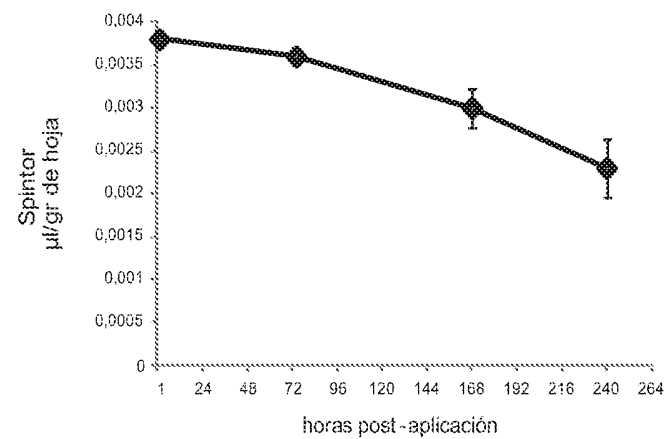
A)



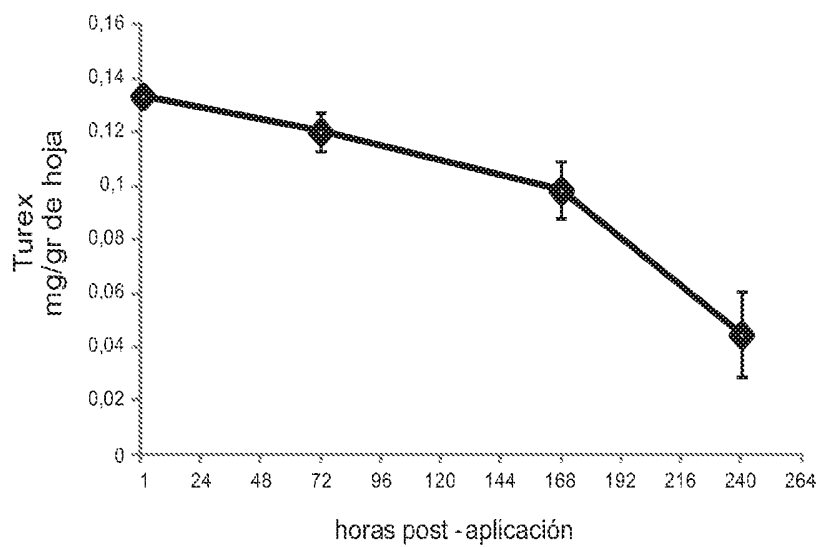
B)



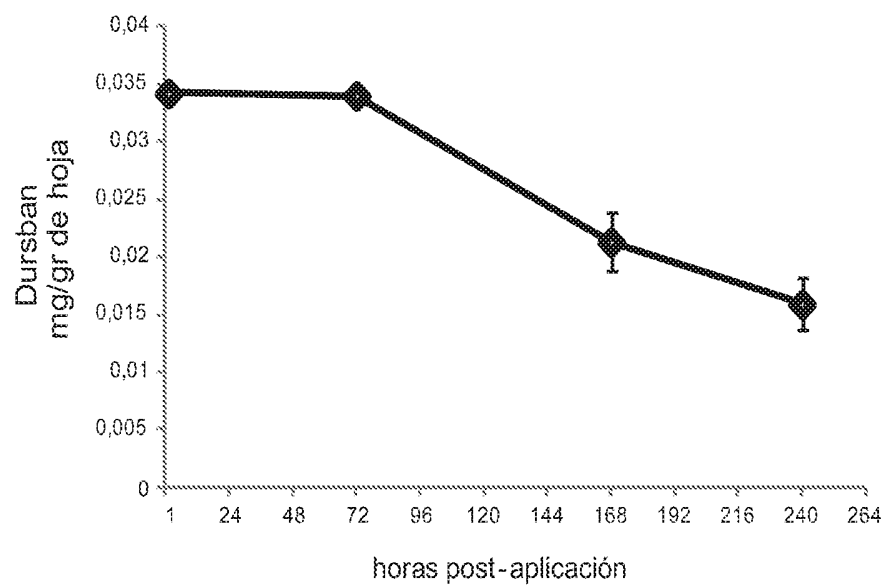
C)



D)



E)



ES 2 555 165 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
Consejo Superior De Investigaciones Científicas
Instituto de Ecología, A.C.

<120> Nuevos genotipos del nucleopoliedrovirus simple de Helicoverpa armigera (HearSNPV),
procedimiento para su producción y uso como agente de control biológico

<130> P-101318

<160> 14

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer PCR F- hrl

<400> 1
cgaaatcgac aacacccatgc a 21

<210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer PCR R-hrl

<400> 2
acttttgtac gccagagacg a 21

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer PCR F-hr5

<400> 3
ctagccggtc cgtttctggt 20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer PCR R-hr5

ES 2 555 165 A1

```

<400> 4
gccccaccca aaacataacg                                     20

<210> 5
<211> 2177
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="Fragment PCR hrl-HearSP1B"
      /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 5
cgaaatcgac aacaccatgc acattactac tttaccgta gccactgatt actcagaaca      60
aaacaaactt gatcaggccg ccgtcgttgt agacgaccaa tacaattcgc cattagtgtt      120
tcatgacaat tccacactca acaactcttc cgaactatgg aatattccat caacaaacaa      180
atgacatcat cgttcgaaat ctgctgtagg caacgaatta tcacacacga gattatattg      240
aaaaaattac gtcatccggt taaaatattg catcatcttt aaattcgaaa cccgcccgcg      300
ctttcatatg aaaccgtcgg caaagatcga taaaatttat tctagaacat tccacggctt      360
gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatggc gtgatctaga aatgggtccaa tcacaaacgt      420
attccacgaa tcacgccacg cccaagata acgtactttt ggttattttc gttcgaaacg      480
ggccgtgatc ttttgcttcg aaaccgacgg caaagattga taaaatttgt tctagaacgt      540
tccacggctt gacccaaaaa aacaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa      600
tcacgagacg cccaaaaata acgtactttt aaactggtct tggatcattt cgttcgaaac      660
gggcccgtgat cttttgcttc tattcatgat taaggaaaaa acaaattacg tcatccgttt      720
aggatattgc atcatcttta aattcaaac tagcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc      780
aaagattgat aaaatttggt ctagaacggt ccacggcttg acccaaaaaa caaatgacgt      840
catataacgt gatctagaaa aagtcgaatc acgagacgcc caaagataac gtacttttaa      900
actggtcttg gttattttcg ttcgaaacgg gccgtgatct tttgcttcga ttcattgacc      960
aaaaaaacaa atgacatcat ttaccaaaga taatgtttcc cgcgcacggt taaactagtc     1020
ttagatcttt tcgttcgaac cgggctgtga tctttttgct tcgagtcacg accagaaaaa     1080
aaaccgatta agtcattttg cacacggctc tctttgaaaa acaaattacg tcataaaacg     1140
tgattataga atcgtccaat caaaaacgaa cacgaatcgc gtcacgcgca cgaaatttac     1200
tattcgactt gacctaaaaa aacaaagaac gtattccacg aatcacgcca cgcccaacaa     1260
taacgtactt ttaaactggg cttggatcat ttcggttcgaa acgggcccgtg atcttttggt     1320

```

ES 2 555 165 A1

```

tcgcttcgtg acccaaaaaa aacaaatgac atcatcgccc aaacataacg tactttttaa 1380
ctagtcttgg atatcttcgt tcgaaacggg ccgtgatcct ttgtttcgct tcgtgaccca 1440
aaaaaaca aa ttacgtcatc gaccaaagta aaaattcctg cgcattgtta aactagtctt 1500
ggatattttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgtttcg ctctgtgacc caaaaaaaca 1560
aattacgtca ttcgttttaa atattgcatc atctttaaat tcgaaaccgg cccgcgcttt 1620
catatgaaac cgtcggcgaa gatcgataaa atttgttcta gaacattoga tggtttgacc 1680
caaaaaaaca aatgacgtca tatagcgtgc gtccaatcac aacacgaatc acgccttgtc 1740
taaagataac atttcccgcg catgttttaa ctaatcttgg atcttttcgt tcgaaacggg 1800
ccgtggtcct ttgtttcaat tcatgattta gaaaaaacg aacataaaat tttaccgcgc 1860
atcttttaac tagtctagga tctttttggt caaacgtgc cgtgatcttt tcgttcgaaa 1920
cgggcccgtg tcttttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctg actcgtgacc 1980
caaaaaaaca aattacgtca ttcgttttaa atattgcatc atctttaaat tcgaaactcg 2040
cccgcgcttt catacgaaac cgccggcaaa gatcggtaaa atttgttcta gaacgttcca 2100
cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga ttttaaactc atttaactcg 2160
ctctggcgta caaaagt 2177

```

```

<210> 6
<211> 2117
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Fragment PCR hrl-HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

```

```

<400> 6
cgaaatcgac aacaccatgc acattactac tttaccgta gccacggatt actcagaaca 60
aaacaaactt gatcaggccg ccgtcgttgt agacgaccaa tacaattcgc cattagtgtt 120
tcatgacaat tccacactca acaactcttc tgaactatgg aatattccat caacaaacaa 180
atgacatcat cgttcgaaat ctgctgtagg caacgaatta tcacacacga gattatattg 240
aaaaaaatgt catcatcgtt ttaaaatatt gcatcatcct tagattcgaa actagcccgc 300
gctttcatat gaaaccgctg gcaaagatcg ataaaattta ttctagaaca ttccacgggt 360
tgacccaaaa aaacaaatga cgtcatatgg cgtgatctag aaatggtcca atcaciaaacg 420
tattccacga atcacgccac gcccaaagat aacgtatctt taaactggcc ttggatcatt 480
acgttcgaaa cgggcccgtg tcttttggtt tgactcgtga tattttgcac acggcactat 540

```

ES 2 555 165 A1

```

tccaacaaat tttccgcgca tgttaaaatc aatttaacaa atcacgccac gcccaaagat      600
aacgtatfff taaactggtc ttggatgtgt tcgttcgaaa cgggccgtga tcttttcatg      660
acccaaaaaa aaaacaaatt acgtcatccg tttaggatat tgcatcatct ttaaattcga      720
aactagcccc cgcttttata tgaaccgctc ggcaaagatt gataaaatff gttctagaac      780
gttccacggg ttgacccaaa aaaacaaatg acgtcatata gcgtgatcta gaaaaagtcg      840
aatcacgaga cgcccaaaaa taacgtactt ttaaaccggg cttatatctt ttcgttcgaa      900
acgggccgtg attttttgct tcgattcatg acccaaaaaa acaaatgaca tcatctacca      960
aagataatgt ttcccgcgca cgtttaaact agtcttggat cttttcgttc gaaacgggct     1020
gtgatctfff tgcttcgagt catgaccaga aaaaaaccg attaagtcatt ttgacacag      1080
gctctctttg aaaaacaaat tacgtcataa aacgtgatta tagaatcgtc caatcaaaaa     1140
cgaacacgaa tcgcgtcacg cgcacgaaat ttactattcg acttgacctt aaaaaacaaa     1200
gaacgtattc cacgaatcac gccacgccca aacataacgt acttttaaac tgggtcttggg     1260
ttatftcgft cgaaacgggc cgtgatctft tgtttcgctt cgtgacttaa aaaaacaaat     1320
gacatcatcg ccaaaaaata acgtactfff aaactggtct tggatcattt cgttcgaaac     1380
gggccgtgat cttttgtttc gcttcgtgac ccaaaaaaac aaattacgtc atcgacccaa     1440
gcaaaaattc ttgcgcatgt ttaaactagt cttggatatt ttcgttcgaa acgggccgtg     1500
atctfttgft tcgcttcgtg acccaaaaaa acaaatcacg tcattcgftt aaaatattgc     1560
atcatctfta aattcgaaac ccgcccgcgc tttcatatga aaccgtcggc aaagatcgat     1620
aaaatttgft ctagaacatt cgatggtttg acccaaaaaa acaaatgacg tcatatagcg     1680
tgcgtccaat cacaacacga atcacgcctt gtctaaagat aacatttccc gcgcggggcc     1740
gtgatctfff gtttcagttc atgatttaga aaaaaaacg aacataaaat tttaccgcgc     1800
atftftaaac tagtgttgga tftftftgft tgaaacgagc cgtgatctft tcgttcgaaa     1860
cgggccgtga tctfttcgft cgaaacgggc cgtgatctft tgtttcgctg actcgtgacc     1920
caaaaaaaca aatcacgtca ttcgfttaga atattgcac atctftaaat tcgaaactcg     1980
cccgcgctft catacgaaac cgtcggcaaa gatcgataaa atftgftcta gaacgttcca     2040
cggcttgacc caaaaaaaca aatgacgtca tatggcgtga tftftaatct atftaatcgt     2100
ctctggcgta caaaagt

```

```

<210> 7
<211> 2326
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

ES 2 555 165 A1

<220>

<223> /country="Spain"
 /isolate="HearSNPV-SP1"
 /note="Fragment PCR hr5-HearSP1B"
 /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 7

```

ctagccgggc cgtttctggt gacgctgaac gctgtatggt tgatgcggta ccgttctttg      60
cgagcgttca ttgcacgctg gacttcgtct acagtcgtgt cgcgatatgt atgcggggcat      120
tttatttcca taggcacaat cgtgtcgtcg tctagaataa agtaggcgct cggcgatgctg      180
gaatgtaatc cgtatttgct aaagaacata ccgcaatcga gaacagtctc tgtaatTTTT      240
ttattagttt cgcgttcgac acattcacga accagattca aaagcgattc attgTTTTTT      300
acgcaagttt cctgttccaa tccgtaggtg agcgccggaa tcggtcgcag accaatgccg      360
ctgctgctgt tcgtattaga tcccgaagca gtttgcgat cgagccgcaa caaaaacat      420
agcggggttc tcgattgtcc acgtgttgcg ttttcgattt ccatgatttc atgcgctgac      480
aataattgtg ttatgctttt cagttgactc acataattgg taaaacagta tttgtcaaat      540
atgttctgct gttcggcggt gagcaaatcg cacggcgaca ctaatgattt ggtcattttt      600
gtggtcgaca tggtcacgcg caataatata ttataaatta tatttcgtga gaagccaatc      660
gagaagtttt acgtacacgg ccgactgtag cgtgttatcg gattcactgt atttaactag      720
aaattgcact aaaatattta aaattctgct ctgattgaac atcaatcggt ccgtttcaat      780
agccatgtcc atgaacgatt gaacggtgat catcatacca tgttgttgaa aattaatTTT      840
gcccaatacg ttttcaacta tactgatgaa taccgtgtaa aatgtTTTTc gagcaatatt      900
ctgattacaa ttgaacggat cgacgaccgt gtcgctaga aagtctatga cagatctaag      960
tttaatcgat ttgtcacgta ttcgatcgtt gcggtgcaat cttttcacgt aaggTTTTcat      1020
cgcaaaatta caatcgtggt ggaaaagtta ttccgtcaca aaaaagtcc cttaaattaa      1080
aaaatttcta ccgtgtaatc gatcttcgcc gacggtttca tatgaaagcg cgggcggggt      1140
ttgaatttaa agatgatgca atatcttaa tggatgacgt aatttgTTTT ttcctcaatc      1200
atgaatagaa gcaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa agatccaaga ccggtTTTaaa      1260
agtacgttat ctttgggagt ggcgtgattc gtggaatacg tttatgattg gacaactTTT      1320
aatcacgcc atatgacgct atttgTTTT ttaggtcgag ccatcgaacg ttctagaaca      1380
aattttatcg atctttgccg acggtttcat atgaaagcgc gggcgagttt cgaattTaaa      1440
gatgatgcaa taatttaaac gaatgacgta atttgTTTT ttgggtcacg aagcgaaca      1500
aaagatcacg gcccgtttcg aacaaaaaaa tccaagacta gtttgaacat gcgcgaaaat      1560
  
```

ES 2 555 165 A1

```

ttttattttg gtagatgatg tcatttgttt tttttgggtc acgacaaaaa atcaaggccc      1620
gtttcaaacg aaaagatccg agatcagttt aaacattcgc ggaattttt actttgggcg      1680
atgatgtcat ttgttttttt gggtcataaa tcgaaacaaa agatcacggt ccgtttcgaa      1740
cgaaaagatc caagactagt ttaaactgtc gcgggaaaca ttatctttgg tagatgatgt      1800
catttgtttt tttgggtcat gaatcgaagc aaaagatcac ggcccgtttc gaacgaacag      1860
atccaagacc agtttaaatt tgcgcgggaa atgttatctg ttgttgatga cgtaatttgt      1920
ttttcgaata gtgtcgtgtg caaattttgg gtcatgaaac aaaagatcgc ggcccgtttc      1980
aaacgaaaag atccgagatc agtttaaaaa tgcgatgcmc ggaattttt ttaatttggg      2040
caatgacgta tttgtttttc gagtagtgcc gtgtgcaaaa tgctttgagt cataaatcaa      2100
agcaaaagat cgcggcccgt ttcaaacgaa aaggttcaag atcagtttaa acctgcgcgg      2160
gaaatgttat ctgttggtga tgacgtaatt tgtttttcga gtagtgccga gtgcaaaatg      2220
acttaatctg tttttctaaa tcacgaatcg aagcaagaga tcacggtccg tttcgaacga      2280
aaagatccaa gactagttta aaaatacgtt atgttttggg tggggc                      2326

```

```

<210> 8
<211> 2330
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Fragment PCR hr5-HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

```

```

<400> 8
ctagccgggtc cgtttctggt gacgctgaac gctgtatggt tgatgcggta gcgttctttg      60
cgagcgttca ttgcacgtcg gacttcgtct acagtcgtgt cgcgatatgt atgcgggcat      120
tttatttcca taggcacaat cgtgtcgtcg tctagaataa agtaggcgtc cggcgatgcg      180
gaatgtaatc cgtatttgct aaagaacata ccgcaatcga gaacagtctc tgtaattttt      240
ttattagttt cgcgttcgac acattcacga accagattca aaagcgattc attgtttttc      300
acgcaagttt cctgttccaa tccgtaggtg agcgcgggaa tcggtcgcag accaatgccg      360
ctactgctgt tcgtattaga tcccgaagca gtttgcgat cgagccgcaa caaaaacat      420
agcgggttcg tcgattgtcc acgtgttget ttttcgattt tcatgatttc atgcogtgac      480
aataattgtg ttatgctttt cagttgactc acataattgg taaaacagta tttgtcaaat      540
atgttctgct gttcggcggg gagcaaatcg cacggagaca ctaatgattt ggtcattttt      600
gtggtcgaca tggtcacgcg caataatata ttataaatta tatttcgtga gaagccaatc      660

```

ES 2 555 165 A1

```

gagaagtttt acgtacacgg ccgactgtag cgtgttatcg gattcactgt atttaactag      720
aaattgcact aaaatattta aaattctgct ctgattgaac atcaatcgtt ccgtttcaat      780
agccatgtcc atgaacgatt gaacggatgat catcatacca tgttggtgaa aattaatttt      840
gcccaatacg ttttcaacta tactgatgaa taccgtgtaa aatgtttttc gagcaatatt      900
ctgattacaa ttgaacggat cgacgaccgt gtcgcgtaga aagtctatga cagatctaag      960
tttaatcgat ttgtcacgta ttcgatcggt gcgttgcaat cttttcacgt aaggtttcat     1020
cgcaaaatta caatcggtgt ggaaaagtta ttccgtcaca aaaaaagtcc cttaaattaa     1080
aaaatttcta ccgtgtaatc gatcctcgcc gacggtttca tatgaaagcg cgggcggtt      1140
tcgaatttaa aatgatgca atatcttaa cggatgacgt aatttgtttt ttctcaatc      1200
atgaatagaa gcaaaagatc acggcccgtt tcgaacgaaa agatccaaga ccggtttaa      1260
agtacgttat ttttggcgtt ggcgtgattc gtagaatacg tttgtgattg gacaacttta      1320
aaaatcacgc catatgatgt catttgtttt ttttaaactc agccatcgaa cgttctagaa      1380
caaattttat caatctttgc cgacggtttc gtagaaagc gcgggcgagt ttcgaattta      1440
aagatgatgc aatattttta acaaatgacg taatttgttt ttttgggtca cgaagcgaaa      1500
caaaagatca cggcccgttt cgaacataaa aaaaaatcca agactagttt gaacatgcgc      1560
gagaattttt attttgatag atgatgtcat ttgttttttt tttgggtcac gacaaaaaat      1620
cacggcccgt ttcaaacgaa aagatccgag atcagtttaa acattcgcgg gaatttttac      1680
tttggtcgat gatatcattt gtttttttgg gtcacgagtc gaaacaaaaa atcacggccc      1740
gtttcgaacg aaaagatcca agactagttt aaacgtgcgc gggaaacatt atctttggta      1800
gatgatgtca tttgtttttt tgggtcatga atcgaagcaa aagatcacgg cccgtttcga      1860
acgaacagat ccaagaccag tttaaacttg cgcgggaaat gttatctggt gttgatgacg      1920
taaattgttt ttcgaatagt gtcgtgtgca aattttgggt catgaaacaa aagatcgcgg      1980
cccgtttcaa acgaaaagat ccgagatcag tttaaaaatg cgatgcgcgg gaattttttt      2040
taatttggtc gatgacgtaa tttgtttttc gattagtgcc gtgtgcaaaa tgctttgagt      2100
catgaatcaa agcaaaagat cgcggcccgt ttcaaacgaa aaggtccaag attagtttaa      2160
acatgcgcgg gaaatgttat ctggttgtga tgacataatt tgtttttcga gtagtgccga      2220
gtgcaaaatg acttaatctg tttatcacga atcgaagcaa aagatcacgg tccgtttcga      2280
acgaaaagat ccaagactag tttaaaaata cgttatgttt tgggtggggc      2330

```

```

<210> 9
<211> 1801
<212> DNA

```

ES 2 555 165 A1

<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>

<223> /country="Spain"
 /isolate="HearSNPV-SP1"
 /note="Region hr1 HearSP1B"
 /strain="HearSNPV-SP1B"

<400> 9

```

aaattacgtc atccgtttaa aatattgcat catctttaa ttcgaaaccc gcccgcgctt      60
tcatatgaaa cgcgcggcaa agatcgataa aatttattct agaacattcc acggcgttgac      120
ccaaaaaac aaatgacgtc atatggcgtg atctagaaat ggtccaatca caaacgtatt      180
ccacgaatca cgccacgcc aaagataacg tacttttggg tattttcggt cgaaacgggc      240
cgtgatcttt tgcttcgaaa cgcgcggcaa agattgataa aatttggtct agaacgttcc      300
acggcgttgac ccaaaaaaac aaatgacgtc atatagcgtg atctagaaaa agtcgaatca      360
cgagacgccc aaaaataacg tactttttaa ctggtcttgg atcatttcgt tcgaaacggg      420
ccgtgatctt ttgcttctat tcatgattaa ggaaaaaaca aattacgtca tccgtttagg      480
atattgcatc atctttaa atcaaaactag cccgcgcttt catatgaaac cgtcggcaaa      540
gattgataaa atttgttcta gaacgttcca cggccttgacc caaaaaaca atgacgtcat      600
ataacgtgat ctagaaaaag tcgaatcacg agacgcccac agataacgta cttttaaact      660
ggctcttggt attttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt gcttcgattc atgacccaaa      720
aaaacaaatg acatcattta ccaaagataa tgtttccgc gcacgtttaa actagtotta      780
gatcttttcg ttcgaaacgg gctgtgatct ttttgcttcg agtcatgacc agaaaaaaaa      840
ccgattaagt cttttgcac acggctctct ttgaaaaaca aattacgtca taaaacgtga      900
ttatagaatc gtccaatcaa aaacgaacac gaatcgcgtc acgcgcacga aatttactat      960
tcgacttgac ctaaaaaac aaagaacgta ttccacgaat cacgccacgc ccaaacataa     1020
cgtactttta aactggtctt ggatcatttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgtttcg     1080
cttcgtgacc caaaaaaac aaatgacatc atcgccaaa cataacgtac ttttaacta     1140
gtcttgataa ttttcgttcg aaacgggccg tgatcttttg tttcgcttcg tgacccaaaa     1200
aaacaaatta cgtcatcgac caaagtaaaa attcttgcgc atgtttaaac tagtcttgga     1260
tattttcggt cgaaacgggc cgtgatcttt tgtttcgctt cgtgacccaa aaaaacaaat     1320
tacgtcattc gtttaaaata ttgcatcatc tttaaattcg aaaccgccc gcgctttcat     1380
atgaaaccgt cggcgaagat cgataaaatt tgttctagaa cattcgatgg tttgacccaa     1440
aaaaacaaat gacgtcatat agcgtgcgtc caatcacaac acgaatcacg ccttgtctaa     1500
agataacatt tcccgcgat gtttaacta atcttgatc ttttcgttcg aaacgggccg     1560

```


ES 2 555 165 A1

```

tggctcttttg tttcaattca tgatttagaa aaaaacgaac ataaaatddd accgocgatt 1620
tttaaactag tctaggatct ttttgttcaa aacgtgccgt gatcttttcg ttcgaaacgg 1680
gccgtgatct tttcgttcga aacgggccgt gatcttttgt ttcgctgact cgtgacccaa 1740
aaaaacaaat tacgtcattc gtttaaaata ttgcatcatc tttaaattcg aaactcgccc 1800
g 1801

```

```

<210> 10
<211> 1732
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Region hr1 HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

```

```

<400> 10
tcatcgtttt aaaatattgc atcatcttta gattcgaaac tagcccgcgc tttcatatga 60
aacgcgcggc aaagatcgat aaaatttatt ctagaacatt ccacggtttg acccaaaaaa 120
acaaatgacg tcatatggcg tgatctagaa atggtccaat cacaaacgta ttccacgaat 180
cacgccacgc ccaaagataa cgtatdttta aactggcctt ggatcattac gttcgaaacg 240
ggccgtgatc ttttgdtttg actcgtgata ttttgcacac ggcactattc caacaaatdt 300
tccgcgcatg ttaaaatcaa tttacaaat cacgccacgc ccaaagataa cgtatdtttta 360
aactggctct ggatgtgttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttcatgac ccaaaaaaaa 420
aacaatattc gtcattccgtt taggatattg catcatcttt aaattcgaaa ctaggccgcg 480
cttttatatg aaaccgcgcg caaagattga taaaatdtgt tctagaacgt tccacggtdt 540
gacccaaaaa acaaatgac gtcatatagc gtgatctaga aaaagtcgaa tcacgagacg 600
cccaaaaata acgtactdttd aaaccgtctt tatactdttd cgttcgaaac gggccgtgat 660
tdtttgcttc gattcatgac ccaaaaaaac aatgacatc atctaccaa gataatgtdt 720
cccgcgcacg tttaaactag tcttgatct tttcgttcga aacgggctgt gatctdttdt 780
cttcgagtca tgaccagaaa aaaaaccgat taagtcattt tgcacacggc tctcttdttaa 840
aaacaaatta cgtcataaaa cgtgattata gaatcgtcca atcaaaaacg aacacgaatc 900
gcgtcacgcg cacgaaatdt actattcgac ttgacctaaa aaaacaaaga acgtattcca 960
cgaatcacgc cacgcccaa cataacgtac ttttaaacgt gtcttdtgatt attdcgttcg 1020
aaacgggccg tgatcttdttd tttcgcttcg tgacttaaaa aaacaaatga catcatcgcc 1080
caaaaataac gtactdttdta actggtcttd gatcattdtcg ttcgaaacgg gccgtgatct 1140

```

ES 2 555 165 A1

```

tttgtttcgc ttcgtgacct aaaaaaacia attacgtcat cgaccaaagc aaaaattcctt 1200
gcgcatgttt aaactagtct tggatatttt cgttcgaaac gggccgtgat cttttgtttc 1260
gcttcgtgac ccaaaaaaac aaattacgtc attcgtttaa aatattgcat catctttaaa 1320
ttcgaaacct gcccgcgctt tcatatgaaa cgtcggcaa agatcgataa aatttgttct 1380
agaacattcg atggtttgac ccaaaaaaac aatgacgtc atatagcgtg cgtccaatca 1440
caacacgaat cacgccttgt ctaaagataa catttccgc gccgggctg gatcttttgt 1500
ttcagttcat gatttagaaa aaaaaacgaa cataaaattt taccgcat ttttaacta 1560
gtgttgatt tttttgttg aaacgagccg tgatcttttc gttcgaaacg ggccgtgatc 1620
ttttcgctcg aaacgggccc tgatcttttg tttcgtgac tcgtgacca aaaaaacia 1680
tcacgtcatt cgtttagaat attgcatcat ctttaaattc gaaactcgcc cg 1732

```

```

<210> 11
<211> 2205
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

```

```

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="Region hr5-HearSP1B"
      /strain="HearSNPV-SP1B"

```

```

<400> 11
cggtcctgtt ctggtgacgc tgaacgctgt atgtttgatg cgttaccgtt ctttgcgagc 60
gttcattgca cgtcggactt cgtctacagt cgtgctcgca tatgtatgcg ggcattttat 120
ttccataggc acaatcgtgt cgtcgtctag aataaagtag gcgtccggcg atgcggaatg 180
taatccgtat ttgctaaaga acataccgca atcgagaaca gtctctgtaa tttttttatt 240
agtttcgctg tcgacacatt cacgaaccag attcaaaagc gattcattgt ttttcacgca 300
agtttctctg tccaatcctg aggtgagcgc cggaatcggc cgcagaccaa tgccgctgct 360
gctgttcgta ttagatcccg aagcagtttg tcgatcgagc cgcaacaaaa accatagcgg 420
gttcgtcgat tgtccacgtg ttgctttttc gatttccatg atttcatgcc gtgacaataa 480
ttgtgttatg cttttcagtt gactcacata attggtaaaa cagtatttgt caaatatgtt 540
ctgctgttcg gcggtgagca aatcgacggc cgacactaat gatttggcga tttttgtggt 600
cgacatggtc acgcgcaata atatattata aattatattt cgtgagaagc caatcgagaa 660
gttttacgta cacggccgac tgtagcgtgt tatcggattc actgtattta actagaaatt 720
gcactaaaat atttaaaatt ctgctctgat tgaacatcaa tcgttccgtt tcaatagcca 780

```

ES 2 555 165 A1

```

tgtccatgaa cgattgaacg gtgatcatca taccatgttg ttgaaaatta attttgccca      840
atacgttttc aactatactg atgaataccg tgtaaaatgt ttttcgagca atattctgat      900
tacaattgaa cggatcgacg accgtgtcgc gtagaaagtc tatgacagat ctaagtttaa      960
tcgatttgtc acgtattcga tcgttgcggt gcaatctttt cacgtaaggt ttcacgcaa     1020
aattacaatc gtgttggaaa agttattccg tcacaaaaaa agtcccttaa attaaaaaat     1080
ttctaccgtg taatcgatct tcgccgacgg tttcatatga aagcgcgggc gggttttgaa     1140
tttaaagatg atgcaatatc ttaaatggat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa     1200
tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac     1260
gttatctttg ggagtggcgt gattcgtgga atacgtttat gattggacaa cttttaaatc     1320
acgccatatg acgtcatttg ttttttagg tcgagccatc gaacgttcta gaacaaatth     1380
tatcgatctt tgccgacggg ttcatatgaa agcgcgggcg agtttcgaat ttaaagatga     1440
tgcaataatt taaacgaatg acgtaatttg tttttttggg tcacgaagcg aaacaaaaga     1500
tcacggcccg tttcgaacaa aaaaatccaa gactagtttg aacatgcgcg aaaatthtta     1560
ttttggtaga tgatgtcatt tgttttttt gggtcacgac aaaaaatcac ggcccgtttc     1620
aaacgaaaag atccgagatc agtttaaaca ttcgcgggaa tttttacttt gggcgatgat     1680
gtcatttggt tttttgggtc ataaatcgaa acaaaagatc acggtccggt tcgaacgaaa     1740
agatccaaga ctagtthaaa cgtgcgcggg aaacattatc tttggtagat gatgtcattt     1800
gtttttttgg gtcatgaatc gaagcaaaag atcacggccc gtttcgaacg aacagatcca     1860
agaccagttt aaatttgcg cgggaaatggt atctgttggt gatgacgtaa tttgtttttc     1920
gaatagtgtc gtgtgcaaat tttgggtcat gaaacaaaag atcgcggccc gtttcaaacg     1980
aaaagatccg agatcagttt aaaaatgcga tgcgcgggaa tttttttaat ttgggtcaatg     2040
acgtatttgt ttttcgagta gtgccgtgtg caaaatgctt tgagtcataa atcaaagcaa     2100
aagatcgcg cccgtttcaa acgaaaaggt tcaagatcag tttaaacctg cgcgggaaat     2160
gttatctggt gttgatgacg taatttggtt ttcgagtagt gccga                       2205

```

```

<210> 12
<211> 2262
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /note="Region hr5-HearLB6"
      /strain="HearSNPV-LB6"

<400> 12

```

ES 2 555 165 A1

cggtccgttt ctggtgacgc tgaacgctgt atgtttgatg cggtagcggt ctttgcgagc	60
gttcattgca cgtcggactt cgtctacagt cgtgtcgcga tatgtatgcg ggcattttat	120
ttccataggc acaatcgtgt cgtcgtctag aataaagtag gcgtccggcg atgcggaatg	180
taatccgtat ttgctaaaga acataccgca atcgagaaca gtctctgtaa tttttttatt	240
agtttcgcgt tcgacacatt cacgaaccag attcaaaagc gattcattgt ttttcacgca	300
agtttcctgt tccaatccgt aggtgagcgc cggaatcggc cgcagaccaa tgccgctact	360
gctgttcgta ttagatcccg aagcagtttg tcgatcgcgc cgcaacaaaa accatagcgg	420
gttcgctgat tgtccacgtg ttgctttttc gattttcatg atttcatgcc gtgacaataa	480
ttgtgttatg cttttcagtt gactcacata attggtaaaa cagtatttgt caaatatggt	540
ctgctgttcg gcggtgagca aatcgcacgg agacactaat gatttgggtca tttttgtggt	600
cgacatggtc acgcgcaata atatattata aattatattt cgtgagaagc caatcgagaa	660
gttttacgta cacggccgac tgtagcgtgt tatcggattc actgtattta actagaaatt	720
gcactaaaaat atttaaaatt ctgctctgat tgaacatcaa tcgttccggt tcaatagcca	780
tgtccatgaa cgattgaacg gtgatcatca taccatgttg ttgaaaatta attttgccca	840
atacgttttc aactatactg atgaataccg tgtaaaatgt ttttcgagca atattctgat	900
tacaattgaa cggatcgcgc accgtgtcgc gtagaaaagtc tatgacagat ctaagtttaa	960
tcgatttgtc acgtattcga tcgttgcggt gcaatctttt cacgtaaggt ttcacgcaa	1020
aattacaatc gtgttgghaa agttattccg tcacaaaaaa agtcccttaa attaaaaaat	1080
ttctaccgtg taatcgatcc tcgccgacgg tttcatatga aagcgcgggc gggtttcgaa	1140
tttaaaaatg atgcaatatc ttaaaccgat gacgtaattt gttttttcct caatcatgaa	1200
tagaagcaaa agatcacggc ccgtttcgaa cgaaaagatc caagaccggt ttaaaagtac	1260
gttatttttg ggcgtggcgt gattcgtaga atacgtttgt gattggacaa ctttaaaaat	1320
cacgccatat gatgtcattt gtttttttta aatcgagcca tcgaacgttc tagaacaat	1380
tttatcaatc tttgccgacg gtttcgtatg aaagcgcggg cgagtttcga atttaagat	1440
gatgcaatat tttaacaaa tgacgtaatt tgtttttttg ggtcacgaag cgaaacaaaa	1500
gatcacggcc cgtttcgaac ataaaaaaaa atccaagact agtttgaaca tgccgcgagaa	1560
ttttatttt gatagatgat gtcatttgtt ttttttttgg gtcacgacaa aaaatcacgg	1620
cccgtttcaa acgaaaagat ccgagatcag tttaaacatt cgcggaatt tttactttgg	1680
tcgatgatat catttgtttt tttgggtcac gagtcgaaac aaaaaatcac ggcccgtttc	1740
gaacgaaaag atccaagact agtttaaacy tgccgcgggaa acattatctt tggtagatga	1800

ES 2 555 165 A1

```

tgtcatttgt ttttttgggt catgaatcga agcaaaaagat cacggcccgt ttcgaacgaa      1860
cagatccaag accagtttaa acttgccgcg gaaatgttat ctggttgttga tgacgtaaat      1920
tgtttttcga atagtgtcgt gtgcaaattt tgggtcatga aacaaaagat cgcggcccgt      1980
ttcaaacgaa aagatccgag atcagtttaa aaatgcgatg cgcgggaatt ttttttaatt      2040
tggtcgatga cgtaatttgt ttttcgatta gtgccgtgtg caaaatgctt tgagtcatga      2100
atcaaagcaa aagatcgcgg cccgtttcaa acgaaaaggt ccaagattag tttaaacatg      2160
cgcgggaaat gttatctggt gttgatgaca taatttgttt ttcgagtagt gccgagtgca      2220
aaatgactta atctgtttat cacgaatcga agcaaaaagat ca                          2262

```

```

<210> 13
<211> 132265
<212> DNA
<213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
<223> /country="Spain"
      /isolate="HearSNPV-SP1"
      /note="HearSP1B Complete genome"
      /strain="HearSNPV-SP1"

```

```

<400> 13
atgtatactc gttacagtta cagccctact ttgggcaaaa cctatgtgta cgacaacaaa      60
tactttaaga atttaggtgc tgttattaa aatgccaaac gcaagaagca tttagaggag      120
cacgaacatg aagaacgcaa cttggattcg ctcgacaaat acttgggtggc ggaagatcct      180
tttttgggac ctggcaaaaa tcaaaaacta actttgttta aagaaattcg cagcgttaag      240
cccgacacaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgtg aatttcttcg cgaaacttgg      300
actcgtttca tggaagacag ttttccatt gtaaacgacc aagaaattat ggacgtgttt      360
ctgtctgtta atatgcgacc aaccaaaccg aaccgttggt accgattcct agcgcaacac      420
gctctgcggt gtgatcccga ctatattcct cacgaagtca ttcgtattgt agaaccttcc      480
tatgtaggca gtaacaacga gtacagaatt agtttagcca aaaaatacgg cggttgtccc      540
gttatgaact tgcacgctga atacactaat tcctttgaag acttcattac caacgtaatt      600
tgggagaact tctacaaacc aattgtttac gtaggcactg attctgccga agaagaggaa      660
atactcctag aggtttcttt gatatttaag atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta      720
tacactggtc ctgcatatta aacttgcatg tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata      780
attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttcctaat      840
gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttccacc      900
gccataatga attgttgtaa atttttatcg gacaattgaa gttcgacatc atcggatttg      960

```

ES 2 555 165 A1

tccaaaggat	tatcatacgt	ttgttgatc	aagttatcct	caataaatat	ttgtagttta	1020
gcagaaactt	gttgtgtttg	tgcatcga	agccgttgat	ttaattgatt	ttttattgat	1080
attaatgtgt	cttgtgcttc	agtagacaaa	ggataatfff	ttatccatga	actgtccaat	1140
gttatattgt	acaaagaacg	tacatattgt	ttcaattcgc	tgctggctcg	ctgctgttgt	1200
tcgtcgtcgg	tccaccggt	ttccgattct	gacgaaacta	caggactcgg	ttgaacggct	1260
atgcgtcgtt	gtaaaatcct	tgcagtagga	ctggcggcgg	cggtaacggg	atftactatc	1320
gaaccgccat	cggcggggtt	tgatactttt	tttaatttaa	ttcctttctg	tatttgttcc	1380
atcaattcgg	tacgtggatc	ttttaaaact	tgccgagtcg	acgttgata	atcgcgatct	1440
ttactggatg	gtattactat	atcttctatt	aatggtaatg	acggtggcgg	aggaggcggc	1500
ggcggaggag	gtatcgtcga	agataagttt	gtttgaggcg	gcggcgggtg	cggcgggtatt	1560
gggtggtgga	ttggtggcgg	catatgtgtt	tgccgagag	aagattcaga	atcgataaatt	1620
attgttggcg	aaattgtttt	ttgcattata	tccgatgtcg	acacagttgt	cggtttaggt	1680
attgttggtt	taggtactgt	tggtactgac	attgtctgtg	acaatggtgg	tataataaatt	1740
gatctatcac	caatgtctat	tagtacgtcg	ttgttgata	tttcttgggc	caatttcaat	1800
aactgaatac	aatcgtacac	gtttaattgt	atccgatcag	aattggactg	agcgacacgg	1860
ctgaccgtac	gtttcaaact	gtgcggcgcc	gagatcatgc	gcagtagaaa	gtcgacatta	1920
ttgatgtttg	tgtagttttt	ttcagccaaa	tattgttgaa	cactttgcag	ttgaaccatt	1980
atcgcgaatc	gcaatggacg	accgtttcgt	taaggaaata	aaccaatfff	tcgccgaaat	2040
aaaaatacaa	aacaatgtgc	gtttggtcga	cggcaagttt	ggcaaaatgt	gtgttatcaa	2100
acacgagccc	acgggcaaac	tgttcgtaaa	aaagagtgtc	gcaattaaat	atgtgaccga	2160
gatcgaacct	atggtgcatc	aactaatgaa	ggacaaccga	tatttcatca	aattatatta	2220
ctcgttgaca	acgttaaaat	ctcaaatact	catattagat	tacgttgctg	gaggcgattt	2280
gtttgatttt	ttaaaaaac	acaaaaaagt	atctgaagcg	gaaacacggt	caatagtggg	2340
tcaattaacc	gaagcactga	acgcgcttca	ctcttacaaa	attatacata	acgatctcaa	2400
actcgaaaac	gtcctatacg	tacgtcataa	acaaatftat	ttgtgtgatt	atggactgtg	2460
taaaattgtc	aacacgagtt	cgtgtcgaga	cggcacaaaag	gagtatatgt	ctccggagaa	2520
gctcaaacga	caaaactacg	atgttcacgt	cgattggtgg	gctttgggca	tcttgacgta	2580
tgaactttta	attggacatc	atccctacaa	acatagcaac	gacaacgatg	aagatttoga	2640
tttgatgta	ctacaacaga	gacaacaaaa	aaaacttcac	aaatacaatt	ttctaagtag	2700
tgacgctcaa	aaatfttttg	aagcaatgft	aatgtataac	attaattaca	ggttggtgac	2760

ES 2 555 165 A1

atacgagact	gtaataaaac	acagtttttt	atcataatat	atatttatta	aaaaaaaata	2820
atgttgtttc	tttattacca	ttacaactaa	agtataaaat	attacaaaag	tgtatttaca	2880
atctattaca	actaaaatat	tatgatatta	taaaagttac	attaaatatt	atctgctttg	2940
cgagcacgtg	aagtgcgctg	acgtttagct	ggtggttcct	cagtacgaag	aactgggtact	3000
ctaaccatac	gaaaagtagc	tatctgaggt	ttcatgttat	ctgcccattg	cactattttca	3060
acctcatcgt	cactatcgtc	attgacgaac	ctagcggggc	ttaaaggtaa	atttaaacad	3120
tcaacatcag	acatatcgac	aggttcctgt	ttgggaacac	attcttcatg	atactcatta	3180
atataatcag	gatttttcaca	ttcagtattg	aatcatctc	caaacaattc	tttttttatt	3240
gcaatgtcaa	atggtgcagc	gtcattatta	ttagtgtag	catcctttga	tgttttttct	3300
gttttaacag	tgatatgctc	gaaatatttg	ccatttttgt	ctacattggt	acttttagct	3360
aattctttat	cgatactatc	aagttcttca	gtactcattg	caactggtaa	cactgtcgtt	3420
gatgatagtt	ctttttcaag	cagattgcgc	acttcatttt	caatttgact	tatttcgttc	3480
aattgtgaca	caattacttc	tgaagcttcc	aattgctctg	gactagtttt	agacaatttt	3540
tgttttgggt	gcaaagcaaa	ttcattcata	ttactattat	tattactatt	agaagaagga	3600
aacacgttat	cggatgcggt	atcacaatga	ttgtctataa	cagtacgaga	caaattagta	3660
atatttacia	taggaagaga	taaattagaa	atcatcatcat	catcgacgct	gttcttgtca	3720
ttatcatttt	ttgaattatt	attaccttga	ttactattga	tattatcatg	agaggtttga	3780
ctaacattat	tactaacatt	attactaaca	ttattatcgt	tatcaacagt	atggtgaaca	3840
ttgtcattgg	ctgctgaatt	tgctacatca	tcaacattag	cattgggtatc	aacattagca	3900
ttagtatcaa	cattagcatc	aacattagta	tcattatcat	tagtagtatt	gttaatttga	3960
ttatcactat	taacattagt	atttacatca	ttaacatcat	catcattaac	atcatcatca	4020
tcaacatcat	catcttgatc	atcaacatca	tcattatttt	gatcatcaac	atgtgtattg	4080
ttattaacac	tagcatcggt	gtcgacagta	gtttcgatat	cattatttac	agtattagta	4140
ttcaattcgg	cagtatcttc	attatgaata	gttgcatcgt	cacaattact	attattgtcg	4200
tcatcattat	cattagtact	attattgtcg	tcggtgttat	ttgtattatt	aacatcaact	4260
acttcacgt	aaacctcgct	atcactatta	tcactattat	caccatcact	gttaocggtct	4320
gaagttttac	ttcgtttaca	tgcatataca	gtatttattt	gtatcgatcg	caatgaacat	4380
tcagtgacaca	atctatgcat	acattgcgga	tataacgtat	cagtggaatg	tatattacia	4440
taggaacatt	tagttattac	attgtcgagt	ttgtgtgtgt	tcaaataatc	agcatgttta	4500
gttttgtttt	tttgtatttc	gattctgaga	cgatcatggt	cgttaacaaa	agccgggtcta	4560

ES 2 555 165 A1

caatattcgt	ttaaagaaa	taattgatgt	cgtatgtcctt	gcaaatttaa	acttatcccg	4620
ttgtcgtcaa	ctgaagcact	gtcgcacggt	ttatacatgt	tgagacattg	aacgatagct	4680
tctttattgt	tcatgtaacg	cattttgtta	ataaactttt	gagtcgcact	ataaatactg	4740
ttgtcgtccg	acaaattagc	atntagatag	gcagtcaatt	gtacagcgta	atagttgatt	4800
ttttccatgg	ccgctttttt	tgtgagcaaa	gtcacaaaat	tctccaaact	cttgcgataa	4860
ttgctgaaca	ccgacatcgt	tgatacgtga	tcgtacaaaat	caaacaattt	gttagagtaa	4920
acatgatgac	acttggccgt	aacaccactc	atgcgaaaac	gtttagtagt	cttgcacaca	4980
taaccgagac	gcttttttatt	ttgcgacaaa	tgcaaataca	catagatgcg	ttgttcacta	5040
atgttctcac	taatttcaag	agttttgtga	gtatttaatt	gactaacagc	cgtttcacta	5100
acagccgttt	cactgctcga	actcgagtca	gagatgactc	gccgcttggt	gtttgaaggc	5160
atagtgcttg	ttccaaactg	aattccagtt	tggtttgcaa	ctactatata	taaatttggt	5220
atcaggcgat	aacatttatc	attgaggtcg	aactacattg	gtgtcacgag	acgcgagcgt	5280
gtgcaaaaaca	tttttatctc	gaatcgaggt	cgaggcgta	gtgaccacta	cagcgtagct	5340
taccatgcag	gcaaacgacg	taatacagat	aacgtatcctt	tttgttgtgc	aaaaatgtac	5400
ctatttttgt	agtatattgg	gagcatatcg	tacagtgtag	actattctgg	ttaaatagtc	5460
ttcgattcga	aattttccac	tgtatattga	tgacgtcatt	aacacgaatt	tttttgtagt	5520
gcaaaaaaat	tcaggtcgct	tcgacaacac	tttatcaatc	atgtaaacca	attggcagat	5580
tagataaaat	gttcattata	aattgaaact	gtccgagcaa	gaatcagttc	aacagcagaa	5640
ttgtcctgtg	caataacttga	acatacagtt	tgattttgtg	tctcaccaca	atgttgccat	5700
catatctctg	gagaatgtct	gctcatttta	aaatgcattg	tattgtcgcg	ttaagatcgc	5760
gtccgaaaaat	aacgaccagg	caacaatggc	gtgataaaca	gttatcggcc	gttttgagat	5820
atcacaaaaa	aatttatggt	ttgaaaaatt	tgttatacaa	actaaacaac	aatgtcacgc	5880
caactataga	agagtatcgt	gaaaacggcg	aaagcagtat	ttgtaatacc	gcgcacaaat	5940
tgctgcatgc	cgtcaaacat	cgtatccaat	tgaagatcaa	caagttacgc	aaaaaagcag	6000
tcttgcataa	accatttcaa	aaaagatcta	cattgacacg	ttacgaacgt	gatttgaggt	6060
gtttgatgcc	gcgtcgtcga	tcgggtgcgtt	ctctggactc	tgatcgcaag	tataaagtgt	6120
tcgagaaaaa	tgtgtatccg	actgatgtgt	cgcgtaaagt	gttaccctaaa	aagttagatt	6180
tcaaaaacca	tcggtttttg	ttcatggacc	tcatgaatgt	tcgaaaaaag	cattttgacg	6240
acaacgatag	tgatgaggaa	aacgatgata	atgagaacat	cagcgaacaa	gtgcgtgata	6300
ttttatctca	tattcgttat	attcgttttc	agcaagccaa	agaccaaat	acaagtgtaa	6360

ES 2 555 165 A1

ttaaacttttaa attagagaac aacaaaagtt ttttgttggc aatgatattg gagccattga	6420
ttgaccaata caatagtgat tttttgttta ttaagatatt gcaaaacagc aagtattata	6480
atcatttttag ttttagacgat atcgacgacg gctcatatag agatcgtcctt gacgattatt	6540
ttatttaaaa ttatgttata acctatataa taattaaaca atgtacctat attataatca	6600
aaagtgtaac tatataatca ttacaaatgt ttacctatat aattaataaa aattgttaac	6660
tagtattatt gtaattagca attcattgtc tatgtatgtc tatgtgtgta caataaaaat	6720
attaaacaaa atatatgcaa tttttttatt taaacacaat tcaaacataa ttttttttca	6780
tgtgtgcaaa tggcacatac atcctgtgac attgacgata tcctgccgaa tacactatat	6840
aagttgacaa attgataatg gaatttagtt ttgtcaatgg ttcacagcaa gctactagtg	6900
ttttaaaaaa tgtctggtac attgaaacgc atactgtacg acgatataag tgatgacagt	6960
gatcaagcca agttgttcag atataattct gaaatgcagc cgccggcgtc ccagcagatg	7020
aacactgctg tcgactacga aattgatggt gaggtaataa aatgttttaa attaaaaaac	7080
atgtatagca gtgatgtaac tacgaatgct cgtgctcaat acaacgttaa attagcggct	7140
tttctaattg tactcgacga atacaaaaaa caatataaaa acaatttgga caaacagtca	7200
gtgtttgtatt acaaagaaac atccgaatct gtaataacgc tcgacgaaga tcagtgtcat	7260
cacactttgt tgcctatcat tcaacgattg ttaaaaacca tatgctatct gatgaacttt	7320
tccgatgacg aagtgaacta tgtcaaaca aagtttattt ttttacccta tttaaagtat	7380
ttaaataaaa tactcaaact gtttcaatac gacaagtgtt gtgccaaact cacaaaaca	7440
cttcaagctc aattgaatac attgctaaca caatcggtag attcgtgcaa acacattcac	7500
gccataaata gacaaagtca agtgtaact gtgtttctgg agaatccttt gtacgaatgt	7560
aacatatgtc gcgacacggt caacgacgaa cgacacataa aaccaacga atgttgcggt	7620
tacaaaatat gcaatttgtg ctatgccaat ctatggaaat atagcactgt atttccaacg	7680
tgtcccgttt gcaaaactag ttttaagtcg tcgtctgtgt catcgttcaa acaagtttac	7740
acggcggaca caacagacaa catttaagta agtccacaac aagatgaact tggacgaaaa	7800
caaagtcgct ttggagcgta acaattataa atatctgttt ttggcaagtt atttcaattt	7860
agcagacacc ggtttgcttt cgacatcatc aaaaccgttc attcgcgaat atttgtataa	7920
taatttcaat aacattgacg atgccagttt attgggttat ctcgactatc tcgatctcat	7980
tggtctaaac aatgtattac tcgatcgtga cgtaaacatg ttcaaataca taaaaccgca	8040
atttcgattc gtctgtacaa aaaagaatgt ggaaatactg aaattcgacc agcgcgtata	8100
cataaaaacca gacacaccgg tttacgcaac aaactttttc gtcaaaaatc caagcgaatt	8160

ES 2 555 165 A1

taaatttttg	ctatacaacg	tattttcgag	tgtgatcgat	aaacgtaatt	ttgttaacaa	8220
tgacaaaaac	tattgtctca	tacagggcaa	tacgggctat	gtgtttgacc	aagcctacgt	8280
cgattggtgt	ggcgtacgaa	tgtgcgaagt	gcctaaaata	gaacttgaat	catcgccctt	8340
tccttatcgt	ttgtatttag	tgggcgatgc	tatggcgcgt	cattttgcta	cgaacaatat	8400
cagttttgac	agtggcaatt	ttatattgaa	aaatttttat	aaaggcttac	ccatgtttcg	8460
gaccaattac	aaaattatca	atagtaaaaa	atttacaact	aaaaaaccca	atcatttgtt	8520
caacgaattc	aaacaagaat	ttgacacaaa	atcagcttac	gtaaagttta	ttcagcgcga	8580
ttacatatat	gatgcaaaag	cctatcccga	tgatttactc	gatttgctaa	acgaacacat	8640
gacatacacg	tccgtatata	aatttgtcac	caaattcatg	gaagacggcg	aagaacctgg	8700
taattattat	agcgaaatcg	ttatcgatcg	gtacgccgtg	gacaaatc	aaaaattgag	8760
tataaaaaatc	gatgaaacaa	ctatgtttcc	cactttgcgt	tacaacgacc	cttcatatat	8820
ttttataaga	cctgatttaa	tacaaataaa	aggtacactg	aacgctttct	acgtgcccaa	8880
acacaaactg	tttgccatat	tagccaacaa	cagtttgttt	ggatctacca	ctttgttgga	8940
attcgatcga	aaattgattc	cttatcgtca	gtatcaacca	ccgtacaggc	tgaacgacga	9000
aacttacggt	gtggataaaa	aacaaaaatt	gtatctaacc	aagtacacat	ttgccaacac	9060
aatccctgca	tatcttttaa	taagaggtga	ttacgaaagt	tcttcggaaa	tcaaaacttt	9120
gcgcgatctc	aaaccttggg	ttcaaaacac	tctgttgaaa	ttactaatag	cagcaccacc	9180
ttctaaataa	tacatacaat	atggacgatc	tgcgcggaac	aaccacaaca	ggagctggtc	9240
gttttaaccc	caacatgctc	aacccgagca	tgctaatagac	catactcata	gcattagtta	9300
ttataatfff	gttaataatg	cttttccaat	ctagcagtcc	gggcagcaaa	ggagccgata	9360
caaatgcttt	tgcgtttcaa	aatccgttga	atgcaaccat	gcgcaacaat	ccgtttgtta	9420
atcgcccca	aagaactatg	atgtaaaata	agaggcagcc	atgaaaaagt	ttaagtgtca	9480
aagtaataaa	attcgactg	tcaccgaaat	cataaatgcc	gacgaaaaac	tgcacaagga	9540
ctatgatttg	gccgacttta	atgccaaaa	tttgaacagc	ctcgagagct	atgataatff	9600
acagatcaaa	atgattctag	ccaagtacat	ggcaatgttg	aacatgctcg	aattgacgca	9660
gccccttcta	gccacttttc	gcgataaaaa	cgctatcagg	gaaattgtca	gtatcgtttt	9720
tgcttcaactg	ggctttgttc	acaaccgtgt	caatccgatg	atcaatcatt	tcaattcaaa	9780
aatggaatff	atcgtgaccg	aaaatcgcaa	tgccagtata	cctggtgagc	cgttgttttt	9840
ttgtcaacac	gataatggtg	atgttgatg	ctacattgat	cgaccgtcca	tattgcaaat	9900
gctcagcaaa	gactttgatc	tagacgtgga	cgtaacaat	atgcacaaag	aacgcaataa	9960

ES 2 555 165 A1

atacatgata	gCGAAGACTT	ttcGATGTGC	accGAAACGT	cgacacagtc	gtgaacgtga	10020
acctccaccg	ctggaaatca	atcttaccga	aacggacggt	acacagtata	tgacattggt	10080
gtttattcac	gaacatgcct	atttgcatta	ttatatTTTg	aaaaactatg	gcgtcgtcga	10140
ctacagtcga	tattgtccg	atcactattt	gttttcgaac	aagtgcggc	caactttaa	10200
catgaagttt	tcaaatttac	ttttaagtaa	atTTAAATtT	tccattgaag	attacgatag	10260
tattaacacg	aaaaatacta	acaaaaactt	gggcatattg	acttatactg	attaaattat	10320
tggtTTTTTT	aaataaaata	aacgacgtaa	gattaaatat	gtggctTTtT	ttggcattat	10380
tcattattgt	aaaattgtta	gtataccata	aaatgcaaaa	tcttcaagtc	gacatgcatc	10440
accataaact	ttgccccgcc	ggttacaatg	gtTTAAATgc	ggatccattc	gattgcaacg	10500
cctactatat	gtgtcctgaa	aaaattaaat	tttactgtcc	tcgcaactat	caattcaatt	10560
tggaacgcga	aggttgtcag	cctgatagcc	tcgaaactgg	atgcatcggg	tataattatc	10620
ggaatctact	tctttagaat	atTTTTTTgG	aaatTTTcca	ttcttagtga	gttataattg	10680
taacacgtga	tgaattgatg	ataacgtgcg	gatgagtaat	attgatcatg	tcacaacttg	10740
ttgtcgcggc	tttgttcaat	gacgcaataa	aagcggcggg	tacgttgctt	tttaaaatga	10800
cgtgttcttt	tttagagtat	atTtcgttgc	cggcgtctgc	ggtcgtaaat	agagcgtcga	10860
cgcgttcgta	gcatttgGCC	atattagatc	ggcgtctcac	acttagcacg	tgccaaatTT	10920
ccgtgctatt	gttatagtca	actgccagta	gtagcaccgg	tctgctaaaa	catttttctg	10980
cttcgatcag	tgaacgtgcc	acaaaaggta	atctgaacat	agtaataata	aaaacgtcgt	11040
ccctgataat	gttttcacc	catgattctg	tcgtgctcat	gttcatgctc	acgtttcggc	11100
ctgattcgtg	tccgctgact	aatttagtaa	taacagtatt	tggtccttcg	ttctgatcga	11160
taacgttatc	tttagcgttg	aacatgtaaa	ctgtgaccga	aaaacgtgca	tccactatcg	11220
taaacacaat	taaattatcg	atatgcgata	acggttgata	taaattgatg	ttcatttttg	11280
tttcagaatt	tattgaaatt	gaactttacg	gcaagtatgg	cgaatcgaat	taccacaccg	11340
ctgcgcgatc	aagttggaaa	tcaagtcaca	attaattatc	cgtttcaaag	tcaagaatcg	11400
tgcaattata	acaacgacag	cgattcttac	atgaaccgca	acaatgatgt	ggatgtgaaa	11460
aagttgttta	aaacagtcga	aatgcttcg	aacaaaacag	tcgaaaatgc	ttctgcattt	11520
ttcgccagtt	atataccacc	aacatcatcg	aacaagccat	cgccgaggcc	gaatcattta	11580
cgttttggcg	acgaaattgt	gatgtcgcca	attgcatggt	cgccacaaag	aattacaccg	11640
agatccgaaa	ggtcagaaaa	cgttatcgaa	tcattaccgg	aatcgttgtc	gtcgtcaaaa	11700
caagttaccg	tatcgtgctg	tcgcggtagc	ggactttatg	gtaaaaatat	acaaaatttg	11760

ES 2 555 165 A1

aaggaaaact	acgaaaaaac	catggatccg	tacgagtcgg	atagtagcag	tttgaatta	11820
acaccaaagc	ctaaaaaacg	tagcaatact	gagaaaaaaa	ttgccgggat	gggcgaaaaa	11880
agaagtaaaa	aagaaaagcc	agcaacgcca	ctcaacgaag	tcggacctgt	ggccaacatg	11940
aacaaacaat	tattgatgga	cgatgctccc	aatcgtagat	acaaacaagt	acatctaaaa	12000
ccgcaacatc	cgcagccacg	agaccctgcc	gaacaagtgt	tggccaatcc	gagtttgaac	12060
gaatacatgc	gaacaaatgt	aatgccgctc	gtacagaaca	tgcccacgtt	tcgcgtcgac	12120
aaatcacgac	ggtttgtaga	ttttattcaa	caaaagaatt	atcacatggt	cattgttaag	12180
gaacaagaaa	atgttaattc	ttcatctata	gaacatgtaa	ttttgtacgc	aaatacgggtg	12240
gcgtcgatca	attacgaata	ttcttcatat	tattacaatg	tggacaaatt	agtgcacgtg	12300
gtgacattca	atcgttacag	atztatgata	tcgcatcgtc	tcttgaccaa	attgaacgtg	12360
cacataccgg	aatctgaaca	gtttccgatg	cgtgtacacc	aggatgcatc	taccaagtgt	12420
cattttaatg	aaatcaaaga	ttatgtgttt	atgaacgaat	tgaatcacat	gttcaattta	12480
gacatggtaa	tgggtgcaaac	cgaattgtac	tttttgatgt	ccgccatagg	acctgacaaa	12540
ggcaaagtgc	tcataaaatc	tgtaatggaa	cacattaatg	acgatcatct	tttcgtggtg	12600
cctatcaatt	tgtcgcgcca	agagagcaaa	cttgaagaca	tacaaagaac	ggtcgcctct	12660
gtgtcgttgt	acgtgcaaaa	catagtctct	ctgagcaaag	acgtgcaatt	caaacaaacg	12720
gocgaaaatt	tcatgaatcg	tgacgatgtc	ataaattacg	tgactgtagc	actcaaattt	12780
tggttgagat	caaaaaatga	aaaaaatggt	gtaaaagaac	aatccgattt	tttcacctac	12840
aaatacggca	gtgtgggttcg	attgttattc	aaagagagca	ttcacacgaa	tgcggttggtg	12900
aaaatcaaaa	gagaaaccgg	tcatgccggt	ttgattgaca	actatattgga	agccaatcaa	12960
aacgatacga	cgtcaaacag	tttcattttg	atcaatacaa	aaatggacga	acgcataacc	13020
ataattaaaa	aaggtccaat	atttttgtgg	atcacgagca	tcatcaaaga	catcatagca	13080
atggatttga	ttgaaaaata	caaaaagcac	acacaccatg	ttttcaattt	gtcgaacact	13140
aatcgcaaag	aatgaataa	caaacataac	ggcatgataa	agttattgag	tttttacact	13200
tcgaatttat	taatgttga	cgaattaaaa	gagtttgctg	tgaataattt	taattgtagt	13260
tatgattgta	aacactatgc	ttaaacttag	aataaatttt	tttattttta	tattatctat	13320
gttgtttttt	ttctttcatc	tattatagtt	aacaggcggc	ggaggcgggt	gcatcaacat	13380
acgtttaata	acaatatatc	ctataaaaat	tatcaatagt	acaattccca	aaacaacaat	13440
aataggcaaa	agtttctgaa	aagatgtgct	cgatttatcg	ctagatttat	tcaaaagtcc	13500
ctcctcgctt	aatagaccgt	ccagaccgag	atcgccaatt	aaatcaccaa	aatcgtacgg	13560

ES 2 555 165 A1

ttcaatgcaa gatattgtat gaccggtagc caaaggcgat atgtccacgt attgtaacga	13620
caagggatcc gcattcggat cgcttcgacg acacactggt cgttcgcactt cggcgttata	13680
gccgtgacat acactttgta acgcattgag attgtctatc aatggatcgg acggacatac	13740
gttaacatcg ttcaaattgt tcacgtccag aacgcatggt ctgtaacgta acaaacaaga	13800
ttcaacttgt tcgccgccat tcagtccaat gtgatagtag ctaccaccgg tacgacgcaa	13860
agcttcaaca atatcgcaa taactgttgc cgttcgtgct actaatacga cacctactcc	13920
tactagaccc acgtaacctg cttgtttagc tgtttctaaa tagcggctga gtcgcggtg	13980
ttggttgaga acattggaga cgccttcggc tgtacgggta tttgttgatg gaaaatttgt	14040
ttttacactt tggcgtcgca aattgtttgc atgcaaacgg gcgtcgggca cgttgtccat	14100
gcgtcgcaat gtggacaacg aatccaattg attagtgttc gcgttgggaa atacctgacg	14160
caatcggggc acatcattgt tgcgcatgaa actattcatt tggggtgtac tgacaaaacc	14220
ggccggtggt tgatatccgc ccaatacggc attgttttga agcgattgac tactgggtgt	14280
ctgaaataca ttgttaaac cggaagggtgc gttgttcacg acagatgtgt tagcggtcac	14340
gaatgatgcg tgattcggaa acggtctggt gacattacgc agatttctaa aaaacgacat	14400
gatgtcagct acttactttc tactaacaat tctcatgata tttacgtcag caccattgg	14460
actgactagt aaacgaacga atatagctta gttctgactg gtggtcaagt ataaataaga	14520
gcttactagt cacggcaaag atcagtaaca attcgcacatc atggcgtcaa catcgacggc	14580
agcgtcgcta gttaaccaac atcgtcaaga tttacgacac aagttcttga gtgtggaaag	14640
taaaaatcta ctatgctggca tggcaaagtt tgcggacgaa tatgttcgcg gcatccataa	14700
tgtgactcaa gtcaatttgc ataattgtga aaatttaaag agtccacacg atctcgccgt	14760
gcgcacaatg tgcgacaaat gtcagacagt gtttcgagga ccgccgttta cacgctgggt	14820
gttttgcgct gtgaactttc gaatttcatt cgacaatacc aaacagaaac gtgaccaaaa	14880
gtttaagttg gtgtgcgaag attgcgctca aacttacata ttacatccag aatttcaagt	14940
ttacgaactc tatccgagga tacatttgaa acacgtcttg gagctatgtc gtcattggatt	15000
tattcgaaaa tattttctgc ccatcaatcc cgacctgtat tcggaacgtc gagtggacat	15060
tgttcgtaat gaaacttaca aagtcaacga catctacgct acgattcaag atattatatac	15120
caacaaaaat ccgcacgaac aaattactaa aatatcattt cgtaccattg gacgagtttt	15180
tttcgacgaa acattcgaag acatgtttgt agaaaagcgc ggcacgatct ccgttgtacc	15240
tggaccgagc aaaatgctcg aatttttgtc gaaacctttt gattttacac caaattttac	15300
ctattactat catgtacatg ttgcggtcgg aagggaaaaa caacgctatg taatgtattt	15360

ES 2 555 165 A1

ggagatacca	tgtttgcgct	attgtaaatt	gtgcactttg	gaaaaacaac	ataaaggcta	15420
tccggtagtt	tgggtgttcgg	tgtgcbggcta	cacagacacc	atgtattatg	atgaagaatt	15480
tttgcatttt	caaaatatgg	aatatgagtc	ttttcgtttg	cgacccatgt	acaacaaaaa	15540
gaaaactgaa	tgcatcatat	actacaaact	gccgtttatg	ccgccttcat	ttctaaaaaa	15600
taagacacaa	tcaactctgt	tgtctgtcac	caaacaatag	ctatgaacaa	aactaaaaat	15660
atgtgtaata	tttatgtcat	gagacaaacg	gcagcgttgc	aaactgattg	tattogcaat	15720
aaaacaacag	accaaagtca	taatcaatca	tcacgatcat	catcgtcttc	acatgtacaa	15780
caaaataata	aagaatacaa	aaaaatataa	aatgtgtttt	tattgtaata	atatgtacaa	15840
atatttcaca	aacatataga	atttaattta	ttttcaattt	acatttttgt	ttgtctatct	15900
tcttcaaagt	gttggcacga	aatatgtaaa	aagtagtgcc	attatgacga	ttaggcacag	15960
tatcgacgac	gcgatattta	agtcgacgct	tccgttcttc	gttgccggtc	ataaactat	16020
ctagatcgac	acatttgtat	gcatagttaa	acgtagagtc	ggcattaata	gccactatgt	16080
acacgtacgg	cgaatgtttg	tcaaaaattt	ttttgttcaa	ataatacatg	atgttcttgt	16140
ccattttggt	tgatttctga	tcaaatgtcc	atgtcgaata	tcatttatat	acataacggc	16200
tatctcgaag	agataagata	cactagaatg	agtcaaccta	ctgtacctac	gccaacattt	16260
gaagacgcgc	tgaacgccgg	caaattcgca	ttcaacatta	gtcggctaaa	attcataccg	16320
aaatggcggg	cgagatttcc	gcacattttt	atcgattaca	aaatatggcc	ggctaacaat	16380
gaagattttt	acgttcccgc	cgccctgttc	aatcgagcta	ttggtgttcg	cgtcacgttt	16440
agtcgcaaag	gctgcgaaag	catgagttgt	tatccgtttc	acgaaacagg	tccgataact	16500
ccgtacacac	agttcgggta	tacacaaaca	tcggaaacgg	cagtggcgta	cgctcaacc	16560
gcatgctaca	atltggacag	ggcggcggcg	gtgcgcgacg	gtgccgaaaa	tgaaatacaa	16620
acgcccgaat	tgcgttacac	tgacggggga	aaatgtatta	tagtggacac	tttgacaaaa	16680
atgtatttga	atactccta	tttgcgtacc	gatgaccatt	tgatacaggg	cattgatgat	16740
gtgcccggat	tcaatgtgac	aaacgatagc	gatcaacttt	ttcccgaag	attcgaaggt	16800
tttttcaacg	aagcctattg	ccgtcgattc	ggccgttcct	tacaaccgaa	cggcggttgt	16860
tcacttcaat	ggtgggaaag	tttaataggt	ttcgttctag	gcgatactgt	acttgtcagt	16920
ttcaaattgt	tagtgaacaa	tatttttagt	gaactgcgag	gattcgatta	tacgcgaccg	16980
tcgcccgtgt	tgccaccgaa	accgatagtg	acatcgcccc	cgcttgtggg	ccaagaatgg	17040
cgtagccaac	gcgatcgtga	agcgcaccat	gatctagaat	tgtcgttttt	agattacgaa	17100
caatattcgg	acattggatt	gactgcgaac	actgttctcg	aatatgtagc	cgaaaacgga	17160

ES 2 555 165 A1

tttcgagtga	atccttatcg	cggaacaacg	gatagatggc	aacgcaaac	tctatacaac	17220
gacgctaagg	caacgacgat	cgacgaacaa	actctaaaag	atataattac	tcaatTTTTG	17280
gaggacaacg	ctttagtggc	tggtatagcg	gcaagtttcg	gtttcgattt	tttgtttgat	17340
gtgctcaaag	acatgttgaa	acgtatcaat	acacaattgt	tgccgttact	gagacgagtt	17400
cttatcagcg	gcagtcgtca	gttcacaact	cgtttgttgg	gcaaaactta	caaagccgcc	17460
gtcatccatt	cgatgaacaa	gattgctatc	aaaaccgtta	cggcggtcgc	caaagcgatg	17520
actaaaatag	caattaaagc	cgcttctgtc	attgggatcg	ttttaatcat	attgaccatt	17580
agcgatttgg	tattagcgtt	gtgggatcca	ttcggtaca	gcaacatgtt	tccccgcaa	17640
tttccgctg	atctgtcaaa	ttctTTTTG	acagcctttt	ttcagagcat	gggcgaaaat	17700
agggacatga	tggaattgtt	gcccgaatat	tatgacgatt	tgttggcgca	aaacgaaaac	17760
gacaccgacc	aaactatggc	cacctcgaa	gacattctaa	atattgccga	atacctttcc	17820
gcgttgaccg	tcaattccaa	cggacaaatg	ttggatttga	acgccggcga	acctattgac	17880
gattttgatg	aatgactct	ggtaggtgcg	gcgttagctt	cgagcgccat	gtatacgcat	17940
ttggaatTTT	tacaatacac	cgaacgatg	aacaaactgt	tcaaacaatag	tcagccggaa	18000
tcgtttcgaa	acgatacgct	cttagccaaa	ctgtttggtc	ttagctcttt	gatattgatg	18060
gcgttagtga	tgattacaaa	cgatcacaac	gccgatgtc	tgttcgttat	tgttctgttg	18120
attattctgt	ttgttatatg	tcgcagttcg	ctgatgtttt	atatgggttt	gcgaaaacac	18180
gcgcaatacg	cgacaatgcc	atggtaccac	aatttataca	cataaaagta	caaatTTTTT	18240
tgattaataa	aatTTTTattt	aaaaaacgt	tgttacattc	atTTTTtatt	ggacactTTT	18300
cgattgacgt	tggaacaac	ttcatcggca	ggaggtatcg	taggattgag	gatttctgtg	18360
atcgcttcta	cggcgtcttg	aagcgtttcc	aacacggcac	tttgaccgtc	gatcttatca	18420
accagcaccg	acacatcggg	cagattactt	ttgacgtcgg	caacggcagc	gctgagttca	18480
tcaagttgag	ttttaacggc	ggcaatatct	tgccgatga	ccaatagaat	gttttgtgac	18540
atgattatTT	cgtcgtacag	aagggtgcaa	tattcaagta	cacgcaacta	acaacttact	18600
ataaactaa	atTTTgtatc	tttattatTT	gtacaacaaa	ggcccatcga	atctgattct	18660
agaaatttcg	aattcgcctt	cgcacaaagt	tataactatt	tcatcatcat	tatagaatat	18720
atgaacgtTT	cgtgtcaggt	ttcgaacgt	ggcacgattc	gcgacactag	ttagggcaaa	18780
ctctttgatg	ccaacagaac	gttcgttcgg	caggtacgac	atTTgacgac	gaccgtacac	18840
cgatcgtccg	gtgagcaatc	gttcgggtgt	tacaccattg	tttgaatcga	attgaatttg	18900
accagaaact	aaattgcgcg	gacgtacacc	cgtcaccggg	aacattaccg	cgtcgcgatc	18960

ES 2 555 165 A1

gcgatcgctg	tgacgatgcg	tcactaccga	cactagtttt	ttgttacgaa	aaattggagc	19020
ccctatgagt	accatgtcgg	cgactgttcg	atcttctaga	gcgaaagttg	ccaattgact	19080
gtacacgagt	cgatgtttgt	gtacatgata	attagtgtag	acgaattctg	gaaccactcg	19140
tgccatagca	ccgtttttca	aaagcacaaa	caaagcacta	gtcatgtcga	tacgtggaaa	19200
cattacactc	gtcgctacac	cgggaaaatg	atgtagacga	tcgagcgtgt	cgctgtcggt	19260
gctctgatgc	ccgattacat	ttatggacac	tgtacggtta	tccactttgt	gtataaaaat	19320
tctgtttaga	tcattatcga	tcgtatattc	aacattgtat	cgttgcaatg	athtagcggc	19380
gattgccgaa	gctaaaatcg	caaaaaacaa	acacgtttgt	cgcaacatta	tatcgtaaac	19440
accttaatta	tattcaaacg	gataacctat	gacttttaat	tttgtatata	tatatatgga	19500
tccgagattc	atctcatatt	cattaatatg	aaattagtaa	agatgtatac	atctcacaag	19560
aaaaatttga	atatagctca	acaactttac	gatataacgc	aagctaaacg	ccaattgacc	19620
ataaaacaaa	ctcattatga	gcgtttgaaa	cggatcacca	aggacgccag	agaacttcaa	19680
gaaatagaac	aacaattgca	tcagatacga	atggattttc	tcaaatacag	cacaacctg	19740
ttttaagtct	aatgaagaat	gggaataaat	aaaatttaat	tttgttttgc	attatattta	19800
ttattatcaa	atacatattt	attaatcttt	gacactcata	cgtttaattt	tattatacaa	19860
agtgttatct	tttgatcggt	cattattgcc	gtatttgtcg	tcgttgtcgt	catttggatt	19920
caaaaggcgt	tcttcgctga	cgtctcgaca	ccagtctccg	atctcagata	tgcgatcggt	19980
acttttaaaa	ctcacactac	catcggagga	tctacgacga	tgacattttt	gtttgcgtgt	20040
atagtcgctg	tccgatgtta	acgggtggcag	ggcgggcggc	gaaaacgaac	gcttctgtag	20100
atattgttgg	tgtttgtaat	ggcggcgttt	gcgtacaggc	ggcgatgtca	tttgacgagt	20160
cgaatacact	cgacattcga	atcgttcacc	gcttgcccaa	aaaactcgtt	gattcaattc	20220
ggcaaaacga	tccgcagccc	agcgcgaagt	aaccaccaaaa	cgttttcgag	aacattcgct	20280
ccaaatgacg	caatcgcgaa	tcgccggtcc	gcacacgaac	aaaataaatt	cgcgcgaaaa	20340
tcgtttttcg	atgtgggctc	cgttaatgta	gacgacgtac	gacatgttgg	cagctcggtc	20400
actgatcgac	tccttcgatg	cgaagaaca	ccataggttt	tattgataaa	gaatatgatt	20460
tttcaaacia	tttcttgccc	gtgacagttt	caaattgtgt	ttcgttcttg	cttattttga	20520
ctccttctat	gagcgctccc	atcagcattt	caacttcctc	ggaaggtttt	ggaggatcgg	20580
tgttggattc	aaactgaaaa	acgtcattaa	acgtgtccac	tgtaaacggt	tcgcagcgga	20640
cgctcttcac	taaatcgccg	gtgctgaaca	ctttttcggt	ttggctttgg	gttatggtga	20700
agaacttgcg	tacaaacatc	attttattgg	cgtagctcac	attgtcctcg	ggcaaattga	20760

ES 2 555 165 A1

ccaatacact	atdddgtagt	tttaaatttt	cctcttgcaa	atgattcttc	atgatgttgc	20820
cgaatatctt	gttgtgaacg	tgcatgttgg	gccatgtgat	catgaaaaat	tcaccgtaaa	20880
cactdddgtgta	acgtdttcatt	ttgaccatgt	cgaaaaagta	aaaatgaaac	ataccccctt	20940
taacgagaac	gccaatcttg	tatgtgagtt	taggcggttt	caacggttcg	atcaccacct	21000
tgtcgttgac	ttgcggatac	aattdgtcta	tccaagactc	caatgaaatg	ctttcattca	21060
gaaagcccag	cgactcgaac	agtdttgttaa	aaggcgtatg	acaccttagc	accgtcaaat	21120
tttdctdddg	cagattatgt	gtaaatttgt	ccacccatgt	tatagatcgt	gtdtcgggttt	21180
gcggttdtaaa	gatgcacaac	attdttgtcag	atctcgtcgt	ctctacaatt	tcgtcgtcgt	21240
cgtcgtdtgc	gtdttcattg	cgatagacag	ccaacgtcgt	actcggaaacg	gaactgtcta	21300
gtdtttgcacg	tdttggactcg	gtgtctccgt	tgctcggcctc	ctcgcagtdt	atagatcgtt	21360
tattattcat	tatggtgacg	ttagtattag	cactccgact	ctatcagcac	tdgtgcaata	21420
cactacaatc	gcacttdtgc	tdttatatta	agtagcgtat	caggcaacga	tdattatcac	21480
taatdddacc	agacgatatc	atccaactcg	acgatggaat	acaattgtaa	caatctatta	21540
aaacacacgc	cttattccaa	caaactcaat	tdgtcattca	aaagatacat	gatcacactg	21600
tctctggcca	aaggtgtagt	gccgtcgtcg	gccacgtcgc	aatccgttaa	ggaattacaa	21660
aaattdaaaat	tdcaaatcga	tcctgtaacc	aattatatca	gtaacgcgct	cgattacgaa	21720
atgatagttd	aaaacgatga	tdtatccgtt	atacatgtcc	tdggaacgtga	caccaagcgc	21780
tatgtaggcc	aaattaagtd	aacgttcgaa	atcgacaaca	ccatgcacat	tactacttda	21840
cccgtagcca	ctgattactc	agaacaaaac	aaacttgatc	aggccgccgt	cgtdttagac	21900
gaccaataca	atctgccatt	agtdtdtcat	gacaattcca	cactcaacaa	ctcttccgaa	21960
ctatggaata	tdccatcaac	aaacaaatga	catcatcgtt	cgaaatctgc	tdtaggcaac	22020
gaattatcac	acacgagatt	atattgaaaa	aattacgtca	tdccgttdtaaa	atattgcatc	22080
atcttdtaaat	tdgaaacccg	cccgcgcttd	catatgaaac	cgtdcggcaaa	gatcgataaa	22140
attdattcta	gaacattcca	cggcttgacc	caaaaaaaca	aatgacgtca	tatggcgtga	22200
tctagaaatg	gtccaatcac	aaacgtattc	cacgaatcac	gccacgcca	aagataacgt	22260
acttdtggtd	attdtctgtd	gaaacgggcc	gtgatcttdt	gcttcgaaac	cgacggcaaa	22320
gattgataaa	attdgttdcta	gaacgttdcca	cggcttgacc	caaaaaaaca	aatgacgtca	22380
tatagcgtga	tctagaaaaa	gtcgaatcac	gagacgcca	aaaataacgt	acttdtdtaaac	22440
tdgtdcttdgga	tdatttdcgttd	cgaaacgggc	cgtgatcttdt	tdcttdctatt	catgattaag	22500
gaaaaaaca	attacgtcat	ccgttdtagga	tattgcatca	tdtdtdtaaat	caaaactagc	22560

ES 2 555 165 A1

ccgcgctttc	atatgaaacc	gtcggcaaag	attgataaaa	tttgttctag	aacgttccac	22620
ggcttgaccc	aaaaaaciaa	tgacgtcata	taacgtgadc	tagaaaaagt	cgaatcacga	22680
gacgccccaa	gataacgtac	ttttaaactg	gtcttggtta	ttttcgttcg	aaacgggccg	22740
tgatcttttg	cttcgattca	tgacccaaaa	aaacaaatga	catcatttac	caaagataat	22800
gtttcccgcg	cacgtttaa	ctagtcttag	atcttttcgt	tcgaaacggg	ctgtgatctt	22860
tttgcttcga	gtcatgacca	gaaaaaaaaac	cgattaagtc	attttgaca	cggtctcttt	22920
tgaaaaacia	attacgtcat	aaaacgtgat	tatagaatcg	tccaatcaaa	aacgaacacg	22980
aatcgcgta	cgcgcacgaa	atctactatt	cgacttgacc	taaaaaaaaa	aagaacgtat	23040
tccacgaatc	acgccacgcc	caaacataac	gtacttttaa	actggtcttg	gatcatttcg	23100
ttcgaaacgg	gccgtgatct	tttgtttcgc	ttcgtgaccc	aaaaaaaaa	aatgacatca	23160
tcgccccaac	ataacgtact	tttaaactag	tcttggatat	tttcgttcga	aacggggccg	23220
gatcttttgt	ttcgcttcgt	gacccaaaa	aacaaattac	gtcatcgacc	aaagtaaaaa	23280
ttcttgcgca	tgtttaaact	agtcttggat	attttcgttc	gaaacgggcc	gtgatctttt	23340
gtttcgcttc	gtgacccaaa	aaaacaaatt	acgtcattcg	tttaaaatat	tgcatcatct	23400
ttaaattcga	aaccgccccg	cgctttcata	tgaaacccgtc	ggcgaagatc	gataaaattt	23460
gttctagaac	attcgatggg	ttgacccaaa	aaaacaaatg	acgtcatata	gcgtgcgtcc	23520
aatcacaaca	cgaatcacgc	cttgtctaaa	gataacattt	cccgcgcatg	tttaaaactaa	23580
tcttggatct	tttcgttcga	aacggggccg	ggtcttttgt	ttcaattcat	gatttagaaa	23640
aaaacgaaca	taaaatttta	ccgcgcattt	ttaaactagt	ctaggatctt	tttgttcaaa	23700
acgtgccgtg	atcttttcgt	tcgaaacggg	ccgtgatctt	ttcgttcga	acggggccgtg	23760
atcttttggt	tcgctgactc	gtgacccaaa	aaaacaaatt	acgtcattcg	tttaaaatat	23820
tgcatcatct	ttaaattcga	aactcgcccc	cgctttcata	cgaaaccgcc	ggcaaagatc	23880
ggtaaaattt	gttctagaac	gttccacggc	ttgacccaaa	aaaacaaatg	acgtcatatg	23940
gcgtgatttt	aatctatctt	aatcgctctt	ggcgtacaaa	agtaaattac	acacgaaacg	24000
tgccatgtta	agtttgttta	caatgaaact	gattgtgtcg	attttaatat	ggacataaga	24060
tttttgcaaa	aaattccatt	aatcgaacga	aagcgacaat	aaacagttcg	tttgttatac	24120
caaattttag	tcgaatacgt	ttgtatatta	ttcacaatcc	atcaattcaa	aacatgcctc	24180
gtcgacgtcg	ttcgcgcacg	cataattata	atgatcgaac	aattgtttca	atgaagtaaa	24240
accggttaaa	tcacgcagca	aaagtttagc	agtcgtgttc	caaacggca	cacacaaata	24300
cgagtaatac	aattcaacga	aactgataac	gcccatttcg	ctatttaaaa	aagatacgtg	24360

ES 2 555 165 A1

ttcgtctgga taggttttca tgtctttgtc gaatatgtat tttttgtgaa agtcacaacg	24420
aagattggca tttttgtgat aacacattcg acacgtatag aacttttcga tttgcaatgc	24480
gtttaaataa tcgcgagctt cgtccgatag ttcgttaatt tcgtttatag caaaatcgtt	24540
gtctttcttt tcgcgcaata acaatttggt tcgtcccata tattggagca atgttcccaa	24600
gcaaggtttt tcgacaacgc caatgtttct ggcgacgatt tgttcgtaa gggttttagt	24660
caaatttttt agatctcgat gaaattcggc cgcgtccatc attattgacg acgacaacaa	24720
cttataagag tcttgcgta caaaagtat catcatgcag atatttgta aaaccttaac	24780
cggcaaaaacg ataaccgctg atgtcgaatc gagcgacagt gtagaaactg taaaggaaaa	24840
aattgctgca aaagaaggcg taccggtga ccagcaacgt ctaatatatg cgggcaaaca	24900
actggaagat tccatgacta tgaacgatta cagcatacag agagaggcca cgcttcattt	24960
agtgttacga ttgcgcgag gtcatcatt tcgaaactggt ttctgataac ctaaatatga	25020
tagtataaat gtgtccatcc gcagaatatt tctgcagtct aagtttacia tgtccgaaat	25080
atcgcaccat accatgtatc aagcgtattt gcaaagatcg tttttgtcac aaaaagattg	25140
gttgtatttc gatataccat cggaacaatt acaaaaggat tttagtctca atatgacgtc	25200
gaacgatatg actcgtatca tgcaaaacgc caaaacctac aatatggcac ggcgtatact	25260
tgatcgctc ctgccagctg aagccagatt ctatacaatg gaactcttgt ggaacagcat	25320
tcaaccatat gtaatttttt gtttcttatt cgcgctgtgt atacacatgg aagattggaa	25380
cagtcacgaa actgaccggt tactggatga attgagcttg tttttacgtc aacctatcga	25440
tgaagattct cacagagaca aatgtacgc cactagtat cgcgatatta aatttgaata	25500
tttacattgt ttcactgtag gtcaatataa gaaattttca aaagcattca ataaaatcgt	25560
gatgagattc gaataaatgt acagcataag taaacatgtc gtattattca ttgtatcccc	25620
agttacctgc tcatgtggtg tatcgaattc tagcttatgt gccagttgac aaattactgg	25680
aattgcaatt gtctgagtac gactataaat gtattttaca gtgtaaaaat gtaacttggt	25740
ttagtttgcc aaaaatatgt tacagtaca gactactggt gaacacattg attgatattc	25800
atggtatcga tcatgatttt agacattcgt gtttagttga tggtcacaaa ttttatttga	25860
tcaataacaa aacgttcggt tcgtataccg gtttgagacg ttactttaca aaacatagta	25920
ttcgtaaatg ctaccaaagc aatgcaaacg tttccttcac ttgtttggtt gatattattg	25980
ctatacgatt tccggaacaa tttgaatggc acaaaaaatg ttgctttaca tcgtgcgggc	26040
gcggcggcgg cggcaaatta cgcaattttg cgtgtgtcag tataaatata gttgatcagc	26100
taaaaaacga aactgtttgt gaaccagctt ttttgttttt cgatttatatg tatcatgtat	26160

ES 2 555 165 A1

tacgattaga	ataattaata	caagacattt	ataaaaact	ataacaattt	attaatatc	26220
aatgtacaaa	atlttaagca	gacatttgac	tatcgtcgca	agtgtcgcta	accattgcag	26280
gggacatggg	atgtatttgt	aacggctgct	gctgctgctg	ctgatgattga	tattttgctt	26340
ttttcgatac	tggcgctgaa	gacgatacgg	acggagcttg	atgtcttttg	ggctctttgc	26400
gtttgcgtaa	acgtttgccc	acttcttcgt	ttttgtcatt	gtcattgggt	ttgtttgccg	26460
ctgtgggaac	gacagattct	ttagtggcaa	ttgtaacatt	gctcacgctc	gtatttaatg	26520
cagtatgtag	gaatltttta	aattgcgata	cagcattttc	caagacgttt	cgagtcaatt	26580
togaatcata	aattatgctc	gtagcgggcg	ctttattggt	tgtgtacgta	tatatgagaa	26640
tattattaaa	ttccgtgtaa	acttttgaac	gtttctcggt	actctctttg	atttcgtcca	26700
gatttaaatc	gctltttttta	acgttcacag	tgctcgtttt	gttcgatttg	gtgagaaggt	26760
cagtagtggt	gttgttgggt	tcgtttgttg	ttggcgtcgg	tgatatttgt	tgtttcttga	26820
tgattattgc	ttttccgatc	ttttccatgt	aatcgaatat	gtgtagaaaa	gcacgccttt	26880
ggttgtgcac	tttgacgaga	ttccacaagt	gactgctgct	cggccatccg	gattgtttaa	26940
ttttcgatat	gaatgtattg	aacagaatgt	atltgttggt	gctggtaatt	ttcttgattt	27000
ttttcgataa	ttltttgtcg	tcgcaattg	ttggcatcac	gtgcacttga	taaccaatlt	27060
tttgtttctc	aaacagattg	atcacattga	caagcgtttc	gatgtgcgtc	ttgttgtaaa	27120
cgctattctc	caatlttaatg	atcaacgact	cggccgggat	cgatgtcata	tttgctgacc	27180
gcttgagcgt	attcgtcttc	tagggtagtt	tttaaattaa	ataaattcgt	taaacgtttc	27240
gagtgatagc	tcaacagtcg	cttcttctct	ggacaatcgc	cgacaactag	tgaggcggtg	27300
tcaagaatgc	tgtttatata	atlttgctgc	acagcaaagc	cgggatcggg	aacgtgatcg	27360
cacacacgat	ccacttgcat	atgatgtttg	cgccaattga	ttacttctcg	cagcagtgcg	27420
tacacttcgc	tacgcgtcaa	acagtcaccg	tgattagttt	cgaactgatc	gcaacgactg	27480
ttaatlttag	tattgccgct	gcatatltcg	ttgaccatgg	cgctgctgta	cgcgtaaaac	27540
tgccglttta	tcggcgccgt	ggaagtgtac	acgtltttca	aaatcaaaaa	ttgccggagt	27600
cctgatcggg	acgttgcgta	atgaaagagt	aaaaatltta	ttcaattgtc	ccgaatcgta	27660
atcgatcttg	acttgttcga	cgaaatcgaa	aaaatccaag	tagttgctgg	aatcgtacgt	27720
gaccagttgg	ctttcgcgca	tatattgaaa	gtagtcttta	atcggcacta	tgtacaaatt	27780
gcgcgggtatt	tcgtgattgt	gacggcgaac	ttgtaaattg	aaactggact	cgttactgtc	27840
acggttggtg	cgctgcaatt	tgacgcaata	cgtgttcggt	tttcgactga	cggtacgtaa	27900
tgggcctttc	aaaatgccca	cgtaaattgt	gtaacggtaa	actacgccgt	gatcttgcca	27960

ES 2 555 165 A1

atgcaacaag	aaaggtgacc	ggtaaacgta	agcgttttcg	aaaaatgtac	ccgttttcttc	28020
gatgaactcg	cgcacggcgg	tctcgtaatc	gaaaatatct	ctactgtccc	at ttgcccgcg	28080
cggtatagaa	atcttttcaa	ggaaatgatt	gccgttggcc	acggacaagt	tgtaggcgcg	28140
acgggcacac	agcaacaccg	ccctgtccgg	ttccataata	atcagaagac	ccgagcaccg	28200
catgtcgcgc	tacacagtgc	tggttatcgc	gtgtcgacca	aactgaacgc	g ttgactaca	28260
agcgttagtg	aggcagataa	agctttgtgc	gcaacagcta	ataatagttt	tatcatttta	28320
tcgatgata	ttgtacactg	ttacttatta	tctggtgcgg	tgcgtat ttg	tagataacat	28380
tacagtataa	aatatgcaac	tgaaactgta	aattatacag	tggtgcttcg	atcatggctt	28440
cgaaaacgac	aaccgtat tt	ctcgtgatcg	acgaactg tt	cgaatacaaa	tgttattaca	28500
aaattccaaa	cactggcggc	aacggttg tg	ctcatgtcta	cacatacaaa	ccggtgcaac	28560
tggtagcggc	catgttcgat	accattacta	cgcatatact	aactagcaca	gcggaatcat	28620
catcatcgcc	tgaaaacatt	aaaaaacctg	tgagtgtggt	ttatcctaaa	aatgaacatt	28680
tgtttcmeta	ttggttmeta	tgtttmeta	acaatactgc	gaaaataaca	gaatcgacga	28740
cggagcaaa	agtttatttg	ttgtgctcat	ttgctaaatt	aaaatttg tt	tatgattttg	28800
acatttmeta	actggaacat	tttgattcgc	gagccagcgg	ttcgatttg t	catttggcga	28860
gacattgtaa	cgcccatcct	acgtttggca	aactgattct	atcgtgcgtc	atcatcgaat	28920
tgactgtgct	g ttgcgcatg	ctggccaaac	tcgaaaggat	gccgacgata	cgagattgca	28980
acgacagcaa	tatggattgt	ctgggtggtc	attcgtttgc	ttcgtgcaaa	gtgctcgctc	29040
aaatagcact	aggatataact	cacaatattc	gcaagctcgc	cgccgacgac	aagatgatga	29100
cgagattgtc	tcaat ttttt	gttcaaattt	tggaagaacg	tttctgtccc	agtttg gatg	29160
ctctcgaaag	ctaccataac	tatttcaaat	tggccgtgca	aatgatcaag	ctcaattaca	29220
aaagttgtgc	tcaacgccag	tttagcgatt	tcgttg tgc	gggcgtg ttc	gatctgatcc	29280
tcgccgatca	cagagttttg	aacaacatgt	gtacgaattg	tacaaacaaa	aattccactg	29340
gctacgtgga	cagcgtatat	tacgactcta	gttttg ttcg	tcacatgat	cagttgatag	29400
gactgagtaa	tttgtacaaa	gaaaacagtt	gttttatgaa	tattttggca	atgttcagtc	29460
atgaacccat	gcagactatg	tgtttttctc	gagtcatac	atacaaaatg	taaactaaat	29520
gtaatcacca	aataatgat	tgaaataaaa	ccaaatttat	ataaagaaaa	aaaacaattt	29580
ttatttgat	cattccaatt	gtacaatgcg	atgtccatag	tgagttcctg	tcttgatccg	29640
tttgccgtgt	ataaaatcca	ttttgatttc	gctatcg ttg	tgcacgatgc	gcgattgcac	29700
ggcggcgcgt	ttcaacgagt	tgagtctacg	tgttgacaat	tctaattgat	tgtaaattag	29760

ES 2 555 165 A1

agatTTTTcc	aaagtgaacg	aattgagatg	gcccttggtg	caccattcta	gactaatgat	29820
tagatttaat	aaaaatatca	tttcataatc	acattcgtga	aacacaaatt	gattgcgcaa	29880
acagtaataa	tataatttta	acgaattgta	caaatagaac	atgtaatgtc	cctcctttaa	29940
atagtattcg	acgtcgggta	cgaacagtac	gttgatata	ttggtgacta	gtaattggtg	30000
cagtttccta	caatattgta	aagaatTTTT	gtcatcgtcc	aattgcggtg	cgcacaaatt	30060
tggcaaatgg	caatTTTcaa	ttatacaaaa	ctcggcggcc	aacaggcggt	tgagctcgac	30120
actgtgatgc	ggttccaatt	cgaatacaat	atatttagtt	gaaaatcggg	gccgtTTaat	30180
aacgtccgat	atagatgtaa	aacttgccaa	aaactTTTcg	aatgcaacgt	cgttccagcc	30240
acgattgatt	gcggtcgcag	tggcgTTTTg	ctggtggtgt	ttaaaatcta	agccgctTTg	30300
gatcaatTTT	gtagtgatgc	gtatgetcaa	ttggtgccct	agagtatagt	ggTTTTcgta	30360
gccgcgtTcc	cataacacgt	tacatgcaaa	actaacgaga	ttatccacgt	ttggttgagt	30420
taacatcttt	ttcatgcaaa	catgatcgcc	tttataccac	cgatcgcgca	ccaatagctt	30480
gaacaatcga	atTTgatgag	cggTcaaatt	agcgccccgc	gtcaggttca	cgtacatgtc	30540
caaatcgtcg	ggcgTcgatt	gtgccacagc	gttgatatcg	aacagaacgg	tccgTTTTTT	30600
gagttgaacg	aatccatggg	cgtcaacgag	gaacacttcg	tcaacgggta	acatgTTggc	30660
gacatcgtcg	acactcgctc	ctttcagata	taacaaatac	atggtaatTT	cgtcggctag	30720
atatttgcaa	cattgcggta	acggTTgaga	ctgtacgtcg	aaatagcgag	caaacattgc	30780
ggTcgTatcg	TTTTcttca	ctgatggTgt	tgaagcggcg	gtTgtcataa	tatattaatt	30840
attcgaaagt	gtTgcacgcg	tgtatttgca	cattatTTTT	gatcaataac	taaagtgaca	30900
atgtcgaaac	cgagcacaac	cattaatagc	gccagtacta	ttaccgtgct	agataatgaa	30960
gagtactcga	cgcgTTtgaa	aagtattaaa	actatagtcg	atatcgccaa	ggaagccatc	31020
gaagacatgg	ttaagtacaa	tgaacttgaa	cgtgacgacg	ccgattcgct	cagcgtggcc	31080
gatgctaccg	ctgcatgggt	ttgcggTcgt	gtggctaaca	ataactatgt	aacgatgcga	31140
atccaatgta	gcaaagctaa	cttcgacggg	catagcagag	cgctcgatcg	attacatttc	31200
gatcagtcgt	acgaacaact	gctattgtcc	aacagcgaat	ggcaatatTT	tatctacacc	31260
aagtatacga	taccatgTt	gaatctaata	gtggTcaaac	gaacggatgt	ctctTTgTtg	31320
ctttcaaacc	cgtgcttgca	attagcctat	ttgatcaatg	tacggactgg	caaattgag	31380
actcgggatt	gtgattgtct	gcgcgtacca	aacaatcgac	atggctatgt	ggaaatgaaa	31440
ttcgacgagg	actacgtgtg	cgacgagcgc	gatcaacact	gtcgatcttt	gctgttacia	31500
gaggatctga	tcgaacagcc	ttacgatcac	ggtatagtca	aagtggagtg	tgaacacatt	31560

ES 2 555 165 A1

acacgattgt	aatcaataaa	actctcaatt	gtagcactg	tcttttattt	gtatagcata	31620
acatacaaac	tggcgttgtg	gtaattaaga	tataataatg	ttcaaaaaga	gtataccacg	31680
caacatatat	gctacatggt	tcgatgcga	cgacaccata	tatgtgtaca	ggaaatgttc	31740
cgcgctgaaa	aatgatgcgg	cacgcgttgc	tcaaaaattt	ttctcctctc	atcaaggcat	31800
caaaaagaac	aacactttct	ttgtcacia	gtgttataac	gacatgaata	tgaaacccat	31860
gcctaagcac	aaacatagta	ctcttttgca	attctactag	gacataattg	tattattgca	31920
atgcatcaag	ctagacatga	cattgaattc	gccactcgat	tcgggcaagt	ttgaacgtcc	31980
gcgaatacat	tgcaaacctc	cgccccagcg	gttaccggcg	aacgattgat	taatcgtcca	32040
ttgatcgaga	cgagtgcctt	cgatTTTTc	gtgacctgta	tgatttattt	taataaactc	32100
tttgaaaata	ttatcgggag	tgttattaaa	gaacatgtat	ggtatattaa	atattggata	32160
gcgaggcgct	tgtttattgc	caaaatcacc	gttacgaact	acataactgc	gctcgatatt	32220
atcaaagtta	gactgtcgtg	ataaatacga	aatggcgac	agacagattt	gagcgcaagt	32280
accgtcttcg	gccatccatt	cggtgaggtc	tttggcgtcg	ttcatgacac	ccttctggcc	32340
gtgatgccg	caaattttga	cgctctgaa	atcgttgggtg	ctcgtaatta	gcgataattt	32400
caagtatgca	gtatcgttga	aacacgtcag	ggtcgcgtca	atTTTctcca	cgcgttgatt	32460
gttgatttgt	ctaaagtaca	cataaatttt	gtatacgtaa	aagTTTTtat	tgcggcacgt	32520
ttcgattttg	taacgtttgc	catcgtacac	ccaaccgatt	ttgacattgg	acactaccac	32580
gcctacgatg	agaagcacgt	tgccgccttc	gacggtcacg	taattgttgt	cgttgctggt	32640
gttgaaatttc	acaacggggcg	tttcgTTTT	tgcgtacagc	aatttgcctt	tgagtttgggt	32700
gattttgttg	ttgtacagtt	tgataggtag	ttttatgtcc	ggtatgtagg	gatcttcggc	32760
ggtctgtaat	cgatcgtcac	gtaccaacgt	ccaaagtTTg	aacattttgt	tgttgtgcaa	32820
aatgtgaggt	gccaccacaa	ccgaattgcc	attgggcaac	atattcaaaa	aacgTtcatt	32880
gtcatcgcac	aaatcctgat	aactcaaac	cgcatggcg	TTTTTcaaat	tggTcaatga	32940
cacgatcagt	ttaggcaccg	ggacggtgca	gaacatttgc	gtataccctt	tataatagta	33000
ctgcaccaat	ttggacatca	aacaaacgac	tgtgtccttt	tcgattattg	tggccacgtc	33060
gttgtgcgtg	cgcaaaatcg	aattggaatt	atgatactcg	tatgcgggtga	gcagcgctgt	33120
aatgtgcacg	tcgcgtattt	taagtttccg	tttgatgcac	accataccct	cgtgatgggt	33180
gacaaacaaa	atgTtTtTg	ctaatttcag	ttctactgga	cacataattc	gTttgaaata	33240
atagaaaatc	gTttgTaaat	cagTtcgtcg	acaattgaac	actgtgggac	gatcgttgaa	33300
tgcgatcaag	agTaaatcgt	cgTtTtTgtc	gtcgtTtTgcg	gatccaacat	tgtTtTctgtt	33360

ES 2 555 165 A1

gtcgccttctg tcacgatggt ccaaatcggt gctgccaac cacgagcagt gaaatataaa	33420
tttcttgctg atcaacatac gaaagcgctc ggcgaccatg atgtaatcga cgctcggcaa	33480
acggacgctg cgacacaaaa aaaatTTTT tccagccaca gtcatttcgc cgtgaaaaaa	33540
actatccaca aacttgacaa aatcagattg ttgcatgagc atatcttgac gcatagtgtc	33600
gtagttata cgcaccactt cgttgcctat gcgatatttg agcgtggcg gattgatttc	33660
aatgttggtg ttgctggaat tgtcctggta attgacaaaa tttttctttt gtttgctgaa	33720
cgtcttcgat acgcataga tgagttttcc attgactata gtgtctacga tcttttttga	33780
ttctttgaaa tataatatag actgaatctt ttttcgtttg tttgcgccac cgttacaatt	33840
ggagttttca ttttcgtcta cggcagtttt tagcatgact tcgtaacatt tcaacacggg	33900
tttataaatc aggctcagca aatacacatg tttgtagata attttattgg acaaactgtc	33960
gatttgatag tttatttggt tgcgcatagt ttgtttgata atgtccacta gttgaactac	34020
ttgtttggtg gtgtattcga ataggaaatt tagcggttcc catttgccgc tgcgactcaa	34080
atatatttcc aatatttgat tgagatcttc ggtgacgata tagtccttgg cgtatacgtc	34140
gcgcgcgaac agcacatcgt tctgatgatc gtacaccagt tgaattgcac gattgatctt	34200
cttctctcctg tccagattgc cgtacagaaa cattcgttta caacttttag agtagagttt	34260
gtcgtaaaaa ttatgtatca gtatattggt gttcatcatg acattgggaa aactcaaatg	34320
gcgaccgtcc aacataaacg taccgttcaa atcgggtctc ggcgcgtcgt tgcacgcaa	34380
ctgtttatcc agccacgtac cgaaaactac caggacgcac ttgtgtagaa cacatcgacc	34440
aacggtgtcg gcggcacagc aaaagtagga tttgcgctct tgcaaatatt ttagcgtaca	34500
ttcgttgacg gatctgtcgt tgcagtttaa ataaaaatcg agattatggt ggttgcggt	34560
attgtcgtac attttggtga aatcggcaat cacgtccgtc attgttcaa atcgttgctt	34620
gactaatcat gtaagtgatt attattatcg tacgataatg tcggaaacag caacgacgcc	34680
cacaaacaga actgatttaa aaaacacatt aacgaaattg cgcgagcaat tgaaatgcga	34740
atcagacaga ttactcgggt ttgtcgatat tgtgtcgaac tttgaaacgg ccatcgaatc	34800
atcattgaac gcgtatgtcg aaaatttgat cagtacaaat ttggccaatc ggatcatggt	34860
acggtacacc acgctgaatc gtttgcgcat ttggtggacc gtattgcccg atcagacaga	34920
aaccaacgcc ggcattactg aagaatattt gcgatcatat ttcgatcaat atggttacat	34980
tgttagttta atagtgtgtt ctcaaagtgt aggttgcgcc gtagttgaat acgaaactca	35040
acagagcgcc gaagaagcgt tcgaaaccga aaacgccaag aacaataaat tcaaactgac	35100
ctggtacagt gacactcaaa tgtatccccg tattcattac gtgccaata ttaatccga	35160

ES 2 555 165 A1

ccattatgat	agagttcaaa	atttaattcg	aaaacataaa	gctgctcgca	tcagtagttt	35220
gtcgttgcga	gcctgatact	tgttggaatt	aataaaaaata	cttttctgat	gcaatcaaat	35280
gactatatta	atcatctaaa	ccaacgatta	ttgccgacat	tttgatatga	aaacgtcggc	35340
aataatcggt	attacatttt	aagactacta	acaatcatgt	atccaaatth	aattgttggt	35400
atcgaatata	atacgacgcy	aaaatttaaa	aattattcca	attacggtac	gcgctcgacga	35460
cgttatatga	aacgacattg	gccaaaatca	ctaacgaata	cgaatacatt	aaaaaaatth	35520
ttatactagt	agtccattac	aattcgttat	gaatcaatth	actgtttgta	cctaggccgt	35580
tgcgatttgt	tttcatcaag	ccaacatgca	tagcgttgag	caaatcgccy	ttgtccgcat	35640
cgatttccca	tgcgaataat	ccgccgagtc	tacgcttaag	cacgtattcg	cctttggcca	35700
gtaccgatct	ttcgctgtcg	tacgatatta	agtcgccaga	ggcgcggtcg	aatacgtacg	35760
cagccttggc	cacgtcgtcg	aatgcgtatt	cgtaacgcga	aatgttttth	gcaatctgtc	35820
tgtagtcgac	cacgccgtth	tcccatgtac	ccgtgatcgy	tccgacggct	acgccactga	35880
atggattgtc	actgtcgtag	ttgtggacgc	ccgtccaacc	gcggccgtac	attgctacgc	35940
ccaacacgag	tttttttggc	ttcactcggt	gcgcgagcaa	agcgtccacg	gccacgttgg	36000
cggtgtacgg	ttcgttaggt	ttccacgcgy	aaccgtacag	tgccgtctga	tgaccgagat	36060
cggtattaga	ccaagctcct	ttgaaatcat	aactcatcac	gaaaatttth	tctaaatact	36120
gttgtgctcg	gtcgtaatta	atcgcggcga	tcttgtctat	gccagcgcta	atcgtctgtg	36180
tgagttctaa	agtacgattc	gtttgtatth	gaacttgatc	gagcatggcg	cgcaattcgc	36240
ccaataaagc	gatatacgtg	ttattgtcgc	gttccacgtc	gccaaacgtth	ggattggcgc	36300
ctttgccgcc	cggaaattcc	caatcaatat	cgatgccgtc	gaaaaattth	catgtcaaca	36360
caaattcacg	cacggattcg	acaaaaatth	gtcgcgttcg	cgcatcgtgc	atatgataga	36420
agggatcgga	cagtgtccaa	ccgccgattg	atgccaaacac	ttttagattg	ggattggcca	36480
atthtgcgtc	cattaattga	ccaaaattgc	ctttgtaggg	ttcgttccat	gcgctaacgc	36540
ctgtttgtgg	tttttggagc	gccgccacgc	gatcgtgtat	ggaaacttth	aaattgtccc	36600
tgccagcgca	cgatctttgc	aacgcttcaa	aactccccgt	gatagattth	aaactgtcgt	36660
ttataccgtc	accgccgcaa	atcggtataa	atccgtataa	aatgtgcgaa	aggttcggcg	36720
tgggcactth	gtccacggga	aaagatcgac	cgtaaacgcc	ccattcgaca	aaataggccg	36780
ctacgggtgtg	atcagtgttg	tacgtatacg	gtttattggt	ttcttgccac	gtgtattgta	36840
acggttttaa	atgthtacc	tcggtgtctg	cgatcacgac	ttctacgggt	tgactagccg	36900
aacagccgctc	ggcattgcac	agthttacgt	acatcgaata	acgaccgctc	gtattgtaat	36960

ES 2 555 165 A1

caaaagtagc	aaaacgatct	tgcgtcggac	cggtcctaac	gttgattact	ttgctgtcta	37020
gtttatthtc	tagatacact	tgagcgattt	cgccttgttc	gcccgacccat	acgctccatg	37080
atactttgat	agttacaaac	ggttgagagt	ttactaatga	ttcgtaagcg	gtggcttgat	37140
gatttatthg	cactaaagcg	taactgtgat	cggcccagtc	taatgtggga	acgccgggtg	37200
gagcagcgta	gctatgtaat	attaaaatac	taaaagcaaa	caaatacaaa	caataattat	37260
tcatatthtat	tttgtgtaat	ttatagtact	tattataaaa	aaaaacatat	taaaacacca	37320
aaataatcgt	gtattatthta	attatthtaa	agatataaca	gtgaataatg	gaaagaaaca	37380
tcgatcacia	aacaaattat	agtcaaattg	ataataagtt	tcacctatat	tgttacacga	37440
cacagaacat	tgaacacatt	tgtcggcaat	cactttgtac	aacagthtct	ggttattatt	37500
tctaattthga	ctagtaaatt	ccccggtgct	ccaagctaga	cgtatccgth	cgcgccacac	37560
gcgthcgtct	cctggattht	cccaatagca	agcgttagc	aatgcgaaca	ttctccaatc	37620
cgthtcgaac	gaattcgaac	agcaatacaa	aggaaaaaaa	cattgthcac	aaaacagagc	37680
gthtatgtga	gtgthtgtaa	ggcaaaattg	acaaatgtht	atagatthcgt	tctthctctgc	37740
taaatctthcg	caaatgattt	gthcaacggc	cagtgthtgt	ccgthgacag	ctthgcagcca	37800
actgtcgaat	acagcctgac	gtgtatgctc	gthgtgctg	catcgatacg	ctthagaata	37860
thtcacaaat	atctctacia	atthcattgt	aatgtaggaa	thagtctgat	thgatgtgct	37920
cctataactg	aaththththt	gatathcagth	thcctthtat	aaggctatga	thagagthata	37980
aathattgat	aagaaactthc	gacatgctga	thactgtcgt	ggcaaacgat	aaagctcaac	38040
acatgtacia	gagththcaaa	caaatctggt	ccgaatgtac	agtcgaatgt	caaththgth	38100
tcgatcgaat	tcacgacgag	ggcgtcgtcg	ccgthaccca	atgthgtacg	ataaacattg	38160
aaaaaatgth	tcathctgaa	gtthtaaaagc	gthggcatcg	cgaaaacagc	cgagatcctt	38220
tcaacagaaa	cgtacgctat	tggtatacgt	thccgcctcg	thcactggac	gaatgtgctt	38280
cgthgctaga	gaaaathtaa	aactthtatcg	gtgaccagga	ggcggacaaa	aagththcacg	38340
acgaatacaa	tcgattgcaa	aacgccaat	atthtagatat	agaththgaat	thtgacagat	38400
gtthacgtta	thaaagtatgt	tcaatagcgc	aaacgagtht	cgactcgttg	aactctcaat	38460
ggcacgtaaa	cgatggcaaa	thccgctcgt	thcggthctaa	cgctthcgatg	aacgthgtca	38520
tcgthgththt	ctgtatatht	atagaatgth	acaththtgca	aatctataat	gcgactgtta	38580
tatagattag	thaatcggcg	ctgacgthcg	tctaagagth	cgtacacgthc	ccgthgtgtgt	38640
gtgcgagtht	gtaacggctg	actthgaagc	aathgcaaca	gtgtgctgat	aacataatta	38700
gcgcacaaat	thataaaatg	aathatcaat	thcatgacat	tgththtgatg	thctgtatat	38760

ES 2 555 165 A1

ttgacgttga	ctgtaacatg	tgttagggtc	tcgactatat	acgaatatga	aacgtagtag	38820
ttgtacagca	tgtccatgac	gcgagtaaga	ttttgcgtat	taacattgta	tttcataatc	38880
tcgcgtatca	agtcgctgta	gtcgatttta	cactcctcgt	ttgtatccaa	tcgtaaaaaa	38940
gatgacaatg	tatgagcagc	gtttgacgga	ttgttgaagg	ctacttgcaa	actttgtatg	39000
taagcttgta	aacggctctat	tgcttgttgt	atgtacggca	cgctgtcggg	acgctgggga	39060
at ttgattta	ttgcgggagg	tataatatac	attactcttt	gggattgcgg	gacgattgtc	39120
gtcgattcgg	acacgttcat	aggggaaggc	ggtcgacgtg	gcgttgttat	aattgcattg	39180
gcgttgcttt	cggcgacggt	agtcaccggt	gtgggcactt	gaaacgtttg	cgctaacggt	39240
tgcagttggg	cttgcaattc	ggaatctgga	cgcgcagtta	tatcggcaat	gatatcttcc	39300
gccgaaggca	at ttatcggc	gggattttgt	gatggtttcg	ctgacgtgat	catttcgtct	39360
atggaagacg	aaggcgggtg	cgttgtgtc	gaaatatttt	ttttaccact	accgctggcc	39420
atacctcccg	acgttttact	tgctcgtcgc	gtttgggttt	tatcgacatt	ttcgttggtt	39480
ttgcgtctgc	tcattaaacc	gagactcttg	gacgataacg	at tttagatga	ggctgattgt	39540
ttgctgggat	tgctcatttt	gttactaata	caccagtaac	aagtaattgt	cgtaatcgct	39600
caaaaactttt	aattgccggg	gaaacgattg	ctccttattg	gtatagcggg	cgatgtaata	39660
atggttgccg	tgactcgtat	gcgaatacgt	gtactgttgc	aattgatggg	at tcgctcgta	39720
cctgagcaca	cgcacgcgta	ttacatcaaa	aatgtccgag	tcgttggaca	aacctgacgt	39780
gctgtcgtc	atactgaaag	acaatttgac	gatcgtgcaa	gacacttata	taattttaaa	39840
tgtcatcgac	aaacacggtg	cgctaaatc	aatgtgtatc	ggtgaaatcg	ataccctaca	39900
gaccgattcg	at ttcaaaaag	acacagtgtc	cgattcatcc	gttacgagcg	aattgtcgag	39960
cgattgaaca	tatgtgtgaa	gacgaagatg	acgacgacga	cgacgaccag	aacggctcgg	40020
aaacacgata	taccgatcat	gtaacatttt	tggaatccac	atatcaagat	tggtgtagta	40080
ggccatattt	tactttgttg	ctcgatgcgc	aacagcgaaa	ttccgtaaaa	cgacacaaat	40140
at ttgaaatgc	taccgatatg	gcgtgcacgg	tcaaattgaa	acgtgtcgca	gacgatgaaa	40200
agtttttcac	catcgatcaa	gccggcgaac	gtaacatgca	caccatacgt	attgtaataa	40260
aatctttgat	ggactatttt	caaaatgcgg	acaaatattt	cgttttaatg	atcgacgaac	40320
aacacatcga	tttgatatac	acggagtatc	ggcgttggtt	gttgcccaa	agattgctat	40380
gtctactgaa	aagagattac	aatccgcaaa	caatgtctag	taattttatt	tatttcgacg	40440
tgcctgcac	agccgaagcg	ctagaatcgc	aactgattta	caaatcgttt	ctattgtaca	40500
atactgtact	caccatgata	ctgaaacaaa	cgaatccggt	taatagtgtc	ggcggcaata	40560

ES 2 555 165 A1

aaaatatatc	aatthttatth	cgcaacttgg	gcaaatgtcc	aaataacaaa	gaacgtatta	40620
aatgthtgcga	tttacgthtac	ggtggcaatc	ctcctggtca	tatcatgtgt	ccgccacgtg	40680
aatggthtaa	gcgcgthgtht	cattacgcca	aatgggctcg	tacaccaaac	aattaccgtc	40740
gthtathtcga	attaathtacg	aaaccctgtg	tgcgtgaacg	atattacaga	atggaccgaa	40800
ccgtaacgac	ccccgthaat	ctcacttccg	acattgccct	gctattgtht	gattggtaca	40860
atthttataga	tgaththcaga	acataththt	thtgataaaa	caatgtagcc	thgacacaa	40920
tagtaththaa	caatgthtctg	cgthggacaat	atthgcaatct	caatcgcact	thggatgaga	40980
taacacatca	gtgtgtatct	tcctcacaac	actcatggat	agagthtaatt	thaaattggg	41040
caacgthtath	agtaacgctg	tagaththctaa	catgaaatgt	tacgaaaaaa	aacagagtht	41100
agcagaatht	tacgctaaac	ataaagaaga	cactagcaaa	gtcggacgta	caaccacata	41160
caacgthgacc	ggagagcgcga	attacaaath	gataagcgcac	gatcaacgth	acaaaththta	41220
aatggacgct	gtcagthtctg	aatgthtgtga	aaatagthtct	gtacgaataa	thgatacggga	41280
gaaththcggta	gtgthggtht	tgaagthgtht	atthcgtagct	cctatgthcaa	thagthththga	41340
agagthththct	taththacaca	gaathththaa	ccaagcggth	aacacacgth	thgctcatga	41400
tcagthggthca	aagthaaataa	agthatcatta	gthththgtht	atthctataga	ththgtgaaact	41460
aaataaathca	gthththgtata	tacagththt	ththgaththct	actcaththt	ccgaagactg	41520
tcaaagthaga	aagthaaatht	atccaaatht	gthththgtht	gaagthgtht	thgtgtgactt	41580
caththaaataa	thgtaththgt	aaathagatha	ctacgthgacc	agthaaagctt	thgtataaaag	41640
agaaathctt	gatagaacag	ctthtagthta	tctthgaththt	gagthccctagth	aagthcatgca	41700
gagthgthtca	tathaththgac	gtgaccaath	cagthattgat	atgthgacath	thcgcgthath	41760
ththgtgaccag	aacaathcaath	cgaacaatht	tgaththata	athathththaa	thggthcaaacg	41820
agctthththth	caaaaththt	aaththgaccac	agathaththt	atgthgaaatcgc	thgacgththgta	41880
tctgththcath	aaththgath	atthgthcgcga	cggthacgtht	cgaathataca	aacacgthtca	41940
thththgtcga	tacathththct	thaaacgthga	ggathaagaac	caathcathga	thcatcgaact	42000
cgaccacgath	gcgthgthtca	thgththgthaa	acgaththgac	gatcaagaaa	ctthathca	42060
gthgagthcag	gthththathg	atththgaaaa	aagthacacaa	acaacaacac	cgathgthgath	42120
aaathathgaa	agthcgcggaac	gtgthcgaath	thgathcgaaca	atgthgaaatha	cgththathaaa	42180
thgaththaaag	thggthththth	tathaaathaa	aathaththgta	thgthaaacaaa	aathacathath	42240
aathagththth	thaaathcaath	acaththath	gthgthcath	thcatcgcthaa	cgththathcgc	42300
agathgthath	thctthcath	athcathcath	athctthcath	thacgthgath	ctathathath	42360

ES 2 555 165 A1

attgtagtt ttatcgtagt tattgagttg tccacgctcg ccattgctcg ctttgactct	42420
gcgtgccggt tggctctatga agcgttggtg attcatttcg tttttggtgt tgatggttatt	42480
gtcgtcgtcg tcgtcgtcat cgtcttcgtc gacgatatcg tgcgtacaa tttcagcggc	42540
tgcggttttt ggtatccatc tgttgtttag tttaacataa tgacgtgtga ctgcttcata	42600
ggccgtttta agtgccgcat cttcgtcgcc agcgtgcaat ttgtgatact gatgaaatgt	42660
acgacgaaat aattgccgcg cttttgccgg catatattcg ttttcgatca ttttgtctag	42720
ataatacata ttatttcaa tcaactcgtt tcagattcgg tcgtgtccgt gttgtcgggt	42780
tcgtcgtcgt ctggttggtg gtcgtgctcg ttggcatctg cgcgcgctac ccaacgtgta	42840
cccattttta catattttcg tttgaccgcg gaccaagcca cgcgaaatgc cgtcgattcg	42900
tcgcggtacg tttcgattgc gcggttaaaa acttttaaaa atattctttt accatgatag	42960
ggcaaagtgt gaacggtact cggtaaatct gatatactcg tatacatagt tataatcttg	43020
ctatattctt attttatagt aacgttttaa ttatattata atgtatggtg acctataacg	43080
tttacgataa taatacaatt tttagtaaag tacaattatt tattgagatt caactgaaca	43140
gttccaactt tattattaat cacaacctaa gtcatagtat cacaaccata tgacgggcaa	43200
gggagcggcg acggctagtc aatgagtcg cgtattaacg aatccactt catcgattcc	43260
gctgtcgata cgggcaattg ttgacttgtc gttttcatcg tcaaatttgg tatataattt	43320
gttaaccaat tcgtttatgt ccaattcatt tttcactatg aacactttgc tgcgatcgtt	43380
tcgtcgcacc attactccgc gtttgacag cgacacgtac ttgtagaacg gtaatagggc	43440
gtcacgggtt tttttcaata attgtttggtg ttcagcagtg gccgcgacga aaattttcac	43500
aggccatcg tagtctatgt ctagatcgta atttttaagt cgaacttcgc gcgatcaggt	43560
ttgccactct ttggccgtta cggcattgga cagtttcacg caaatgtgat ttttttcaa	43620
atcagtttct gccacgagtc tgtagtcaag atcgaggagg gtacaaattt ttctaacata	43680
gttattacga atctttttgt tgtaaagttt tctatcgtga ataccgtaa tttctaccgt	43740
gtcgtttaat ttgctgtttt ctaatttttt gatcttgctt ttgattacgc tcatattgtc	43800
gttaacgcta cggcaattt cgtgtttgat gagacttttc agtataggta cattaattag	43860
atcagtttcc atttttaaat tgtatttggtg tataatgtgtg cgtacgtgtg tgtacacaat	43920
actgctcaat atgtaaattg tatttattaa atcccctctt atttctttac atgcagtatt	43980
atagctgagc tagttgtata tctgacatct aacgtgttgc tactacacaa ttattgtata	44040
aaaatgaatg gcaaaaattc gtcaaacacg tggcgcacta tcactttgac cggtcaccaa	44100
atatggcctg tactcattga gtttatgcaa atgaccgaca acgaaaaaga ttgtatcaga	44160

ES 2 555 165 A1

ataaagaagc	tcatccagtc	gtatttgta	aacgaacgtc	ctttaaatt	aacatattat	44220
gtaaaataat	gttattgtat	tgtacatact	ttattgtcca	catgtgtata	tatgtctgtg	44280
tgtgtgtgtg	tgTTTTTaaa	tgaataaata	ttgtaaaaat	ttccatttag	ttgtttcatt	44340
gtaatcatgt	cggaaacacg	tggtctgatt	aaacgtaaat	tgttatgtga	tcatactgaa	44400
aaaacgtgca	gcaaacgtgt	gaaaagcaaa	attcaatttg	ttacaaaaga	accggtacaa	44460
ttttcattgc	tcaccgatcc	caatcaaata	aacaatgtcc	tcttcataaa	catacacaat	44520
ttcaaagtgt	ttctcaagaa	tttaattgcc	gatttaaaaa	aaataaaaat	taatttttac	44580
aacagtttgt	tggagcagct	gatctctgtg	tactcggact	gcggtcatag	aaacgagcac	44640
acaaacttgc	tgagtcgaat	cttggtagcc	accagcgttg	tcatcactga	tctaccctcg	44700
aacgtttttt	tgaaaaaact	caaaactaac	cgtttcaccg	acaatataga	ctacttgatt	44760
ttaccgaact	ttgtgctatg	ggatcacaat	ttcattatat	tcatgaacaa	agcatttaat	44820
tcaaaacacg	acaatggctc	gatcgacata	tcgggctcgc	tgcaaaaaat	caaattaacc	44880
cacggcgtaa	ttaaagatca	actacagagc	aaaaacggct	atgccgggtca	gtttttgtat	44940
tcgacattct	tgaatacggc	ctcgttctat	gccaacgtgc	aatgtttaaa	cggagcaaac	45000
gaaattgtac	caccgaaggc	cagtctgcca	cgctattatg	gacgcgatgt	gaaaaatgta	45060
cgcgcttga	caacgcgtca	tccgaacata	tctcaattaa	gcacacagat	atcaagcgtg	45120
cgcgaaccgg	acaattacac	cgattggaat	gttaaagtcg	gcttaggcac	gtttactggc	45180
gctaatacgcg	actgcgacgg	tgataaagaa	gttattactt	ttttgcctca	accaatttca	45240
ttgatagact	tggaatgtct	catgtacgga	gatccgcgtt	acaatttcat	ttgtttcgac	45300
aagaaccggt	tatcgtttgt	gtcgcagcaa	atatattatt	tgcaaaaaa	caaaaaacgt	45360
atcgaaaaac	tattgcacag	tatgcctatt	ttatatacac	tatggaagag	ctacaaacgt	45420
tacagctcca	tcaatttggc	gacaaaaatt	gattggttgt	tacgcgattg	tgctctatta	45480
ctcagctcca	ataccagttt	tctgctctac	aacaaattgg	ctacaattat	agacaatgaa	45540
gaaatgactt	gcggcgacga	ggaaatattt	aatttggcag	gacaattcaa	cgacgtcatc	45600
gaatgcggag	ccaaaggcag	cgccgatttg	gtagcgagta	ctaaaaaata	tcgcaacact	45660
cattccgacg	atatagatac	aatcgccaag	cgtgccatta	ccggtttgaa	cagccatatac	45720
acgtcacaca	atcgagtgaa	aatcggcggt	ggtgatattc	accacaatac	gacagtattg	45780
caaaatgtct	atctaaaaaa	cgattacatt	tgttataaaa	atgacacgcg	tcgtatttca	45840
agcgtgtgcg	cgctgccatc	gaaattccta	tttctgaac	atgtgctaga	catgtttttg	45900
atatgaacaa	ataacaaatg	atgatgtgta	tttaaaatgt	attttattta	ataaaattac	45960

ES 2 555 165 A1

atagtatcta actgtatggg gtatTTTTat tattgaatta cgcacgacgc gccgaattcg 46020
ttgagtaatc cgcaggcggt gacgttgcg cgcactcgca aaaagccggt ttcgcccaaa 46080
tcttctcccc atgaatTTTT tataatccaa tagggtacat tgttttcgat accccaaccg 46140
ataagcaaaa cggcatgatt caaatcataa atgtgacatt gattcaatat tcctctgcga 46200
taattaataa tgtccatggc gtcgactgct atcgccacag gtccagtagt gtacaccaat 46260
tctttcaatt tattctcgtc acgtatgtcg tatttaaagc aagagttcaa tttgacagct 46320
atTTTgcgat tatctaaagt gcacatttgt tcaactgccct gatagggata atctgcttcc 46380
gtttcaacac cgcccatcag caatagtTct tgaacgcta aatgcatcaa accaccatta 46440
caacctaata caacttcac gcaatctaac agttgctggt cggacagatc tattaatttg 46500
ttgtgccgta tggcatattg actttcaata ttgcctattg ctacgaaagc ccaacacgat 46560
ccgcaaaact cttgatcttt tatgggagtc actttattgg tgtcgcgcca atcataataa 46620
tcgggcaaac gtatgtcggg cgcgccttta actattctat tttcgcataa tgtgtagtgt 46680
tggctaagat ttaaaaaaaaa accagtgttc gagtgaaca ctTCgtctgg ggtcttgtca 46740
ctaaatttgt tcacaccaa ttgagccgat gtggaaagcg agtcgttatt gttcttgTTa 46800
ttcaacagat tttctcgatt ttgagaattg atTTTgttca aattgtcttt gaacacattg 46860
taacgggtatt ggtattcttt gggatcgtcg tagctTTTgt tgtattgctg taggaaatgt 46920
ttgaaataaa tttcagattg atctaaatta taatacagga ctggcactgg cgaagacaat 46980
ggcggTggcg acgacgacgt atgcaaagaa atttcatcac acacgacaaa cgtccacaac 47040
aaggacacaa atgtaataat tttatgcatg atatttgaat ggtacttgcg cataaaacta 47100
aagtacctta attatgagca tgacaggcac gaatcaacc aaaggtctaa gtatattaaa 47160
aatagtattt aatttactca aaagactatc gatattggtc tttgtgtctt tttgtagggg 47220
aactatttgc gctgatagat tttcgTTaat ggctgtatt tgagctgtcg tatcggtttt 47280
aatagtgttt aattgagtgg ccaatgtgtt gagttgtgtg tttaaagatt ttacgtcggc 47340
actgttgacg ctcatgttt tagttaccgc gtcaagtttg gtagttatat ctgaaacttg 47400
agattttacg ttatcaaaat tagctatcgc agcagtattc acgccagtga ccgctTTTTg 47460
aatttcatct gtttgcgTTt taatattgTT ttcaaacctc tcagctgtcg tactaacatt 47520
ggtaacaata gattttacag tatcgtcaat agtgctgatt tgatttaaaa ttttatctat 47580
cggcatttga gtaattgtgt tgttcaatgt ttccatagac gacgtggacg cgttcgtgtc 47640
tgTTTTgacg gTTTTaaac ggtcgtcgc atTTTTaatg tcctgacgaa ttatcagaaa 47700
aatattattg ggatccgcca ttatttcaaa tgcatacaaa aatacgcgc tataattttg 47760

ES 2 555 165 A1

aataccttat	acaactagtg	atgaatattt	ttcatccgaa	actattacgg	cattgccaat	47820
tagactgttg	cttagtaaaa	cgatggtttg	cggcgtgatc	taatacgaaa	tcatcaaata	47880
cgacatctgc	acaattgtaa	aaaccttcgc	caacggcatc	gtgacgttgc	catcgcacat	47940
acaacatgaa	ttgggtctgt	cgaaaaggaa	cgaccaccgg	tataacataa	atcatagagt	48000
ttgcgcatga	cgaatcaatg	tcgttgtttg	caattagttt	gctgccgttt	ccccgatca	48060
gttccagatc	gttccatgtc	acttgattgt	tatgtgacca	cgcacgcttt	gtaatgtaca	48120
cttcaaaata	gcttggttcg	tgaccgttg	tcgggcaaaa	gtacaaattt	gtggcgagtc	48180
cagcactata	caacgaatca	acgggccagt	acaaagtgtc	cggacgccaa	tccggatacg	48240
gttcgtccat	gcccgattha	tcgccgaaat	ttttcaaacg	atcgttggcg	ccggcagcgc	48300
atagattggt	tttaacaaca	ttgtcgcgta	cgtgttgtgc	atcgttataa	tttggacctg	48360
ccaatgccgc	gtattcaaag	tattgttgaa	acatgtattg	agctgcgttt	gcggccacgc	48420
ccgatgattc	accggcggcg	cggtatttcg	agtacacatg	tttgtatgct	cgacggcacg	48480
cagcgtcggg	tatttgatcg	ccattttcgg	gccacaaaaa	attattgtca	cgaaaacatt	48540
tgtattgacg	cgccgccggt	ttgacagat	aaccgtgtcc	gtccgctgaa	tatatgaaaa	48600
taaatgtaca	taacacatat	aatcgcagca	ttgttctagc	tataatatac	tcttacataa	48660
tttacaatatt	aatctttgct	tccactttga	tatcaaaacg	ccggcaagtt	tcgaatgaat	48720
gatgtcattt	catttaataa	ttatgtggta	tagatcacgc	aatatgacgt	aatttatttt	48780
ttaagacgaa	caattcgsaa	gcaaatacaa	aaaagatgat	gcaatatttt	aacggataac	48840
gtaatttggt	tttttctaaa	tcatgaatcg	aaacaaaaga	tcacggcccg	tttogaacaa	48900
aaaaatccaa	gaccggttta	aaagtacgtt	atctttgggc	gtggcgagaa	tcgtggatta	48960
catttgatgat	tggaccattt	ctagatcacg	ccatatgacg	tcatttgttt	ttttgggtcg	49020
agccatcgaa	tgttctagaa	caaattttat	cgatctttgc	cggcggtttt	atatgaaagc	49080
gcgggctagt	ttcgaattta	aagatgatgc	aatattttta	acggatgacg	taattttttg	49140
ggcacgagtc	gaagcaaaaag	atcacggccc	gtttcgaaca	aaaagatcta	agactagttt	49200
aaaaatgcgc	ggtaaaattg	tgcaatacat	ttgaatagtg	ccgtgtgcaa	aatgacgtaa	49260
tttgtttttt	tttgggtcac	gagtcgaaac	aaaagatcac	ggcccgtttc	gaacgaaaat	49320
aaccaagacc	agtttaaaaag	tacgttatct	ttgagcgtgg	cgtgattcgt	agaatacgtt	49380
tgtgattgga	ccatttctag	atcacgcat	atgacgtcat	ttgttttttt	gggtcaagcc	49440
gtggaatggt	ctagaacaaa	ttttatcaat	ctttgccgac	ggtttcatat	gaaagcgcgg	49500
gctagtttcg	aattttaaaga	tgatgcaata	ttttaaacga	atgacaaaat	tagttttttg	49560

ES 2 555 165 A1

ggatcatgaat	caaaacaaaa	aattcacaac	ccgtttcgaa	cgaaaagatc	caagaccggt	49620
ttaaacaatgc	gcggaattt	ttactttggt	cgatgatatc	atgtgtttt	ttggattacg	49680
agtcgaaaca	aaagatcatg	gcccgtttcg	aacgaaatga	tccaagacca	gtttaaacat	49740
gcgcgggaaa	cattatcttt	ggtagatgat	gtcatttggt	tttttgggtc	acgagtcgaa	49800
acaaaagatc	acggcccgtt	tcgaacgaaa	tgatccaaga	ccagtttaaa	agtacgttat	49860
gtttgggctg	ggcgtgattc	gtggaatatg	ccatcgaatg	ttctagaaca	tttataatcg	49920
atctttgccg	acggtttcgt	atgaaagcgc	gggctagttt	cgaatttaaa	gatgatgcaa	49980
tattttaaac	gaatgacgta	atgtgtttt	ttttgggtca	tgaatcaaaa	caaaaagatc	50040
acggcccgtt	tcaaaagaaa	agattctaga	ccagtttaaa	tatgcgcggg	aaatattatc	50100
tttggctgat	gatgtcattt	ggtttttaa	tagtgccgtg	tgcaaatga	tgatcattgt	50160
ttttttggg	tcaagaatcg	aagcaaaaga	tcacggcacg	tttcgaatta	aaagattcaa	50220
gactagttta	aacttgccg	gaaaacatta	tttttagaga	tgatgtaatt	tgtttttggg	50280
tgatgaattg	aagcataaga	tcacggcttg	tttcgaacga	aaaaatttca	gattagttta	50340
aacatggatt	aaccacaagc	catatgtagt	tgatcatgcc	aattcaggct	cataataatt	50400
tcgggtcccg	ttataatgaa	atctatgtt	atcagtaaa	ataatttaga	aaaaagggct	50460
ctgactaaat	ctcaatttga	cctcaaggaa	attgagactt	ataccacaaa	ctatactggc	50520
caaaaatgga	ttatggcaaa	tccttttget	gaagcgttga	attatagcaa	gcctaataaa	50580
gctattttag	aaaaggtatc	ccaacaaaat	actagaaatt	tggaacaatt	acgatcgtac	50640
cagattggta	cgatcgatga	ctcatcgtg	tcgcttcac	cacgtacgaa	gtttatcaac	50700
cgggcgggcg	tgttcgagtt	gatcaatgcg	agcgacatgc	cgggtgcgaa	gcgtttccag	50760
gcgtggaaca	acaacgactg	ctgcccacac	tgtgtcagga	gggagagtac	aaaatggcga	50820
gggacgcgcc	cgccaacatc	gcgcatggga	tgaacgccgt	gcacgtggcg	accaacgagg	50880
gggtcgcggc	tccgtggatg	aaggatctgg	accatctgaa	gactgctatc	gttgagaaag	50940
atcgcaagat	tgacgatcta	acgctggcac	ttaagagctc	gaacgatgaa	ttggtcaagg	51000
cgaacgctca	tttgtgcgac	gcaaacaaag	cgttggatc	ttttgcgacg	gaaatgatat	51060
ctgcgcgtag	agactgcgag	tcgctcgta	aggattgcga	ggcggctaga	aaagaaacgg	51120
cagagctcgc	caaccgaatg	gctgacatcg	cgcaagacgt	catagccaag	cccagcgacc	51180
cgcagctgct	acactcgttg	gcagtgtgct	cgatgggcga	agaccagtac	gctttcctta	51240
ggccgcaaaa	acgcagcttg	aaacgcagcc	tcgatcgtct	gtcggtcgac	gagaaggaca	51300
tcgtgtacaa	gagcgattat	gtgcccatt	cgatgaacgt	gctgaacaag	gtgaaggagc	51360

ES 2 555 165 A1

gcctgccgaa	agagaagtac	aaagcgcgcc	acaaccgcat	cacgctacac	gaagatttga	51420
cgcgcgaaga	cctgttgcag	gcgatagaat	cgaccgtttc	ttcgcgccaa	gtcgcaataa	51480
ttgtgaacaa	ggccactaac	aacagcgtag	ttgtaacaa	gatgtagggt	ggcgagtcga	51540
agtatataaa	ttttgtgact	aataaaaacg	tatcatttac	atgattgatt	tttattttctc	51600
aattttacat	caaatgtatc	attaggcact	cgagagcgcc	cgagtgcagt	tatgtttaaac	51660
aattaattct	taaaatggcc	gttaccacag	ttcagtttgc	caattctgaa	ttagaagtga	51720
tcagtattaa	ggacgatagt	ggtcagctgt	ggatgttggc	taatcctttt	gcaaggattt	51780
tggaatactc	taatgcccc	aatgcaattt	ctacgtatgt	cagagttgaa	aatcaaaaat	51840
atthtgaaga	aatcaggtct	gcccgatagc	ggcagacttg	tgtcatcatg	cggttcaaac	51900
aaagtcaaag	tttatcaatc	gcgccggcct	gttcgaactg	attcaggcgt	cgcgaataat	51960
agtgcataaa	ataattctta	atgttaattt	gtctttcctt	tattttctat	ccattttacga	52020
cattgaagtg	cccagagtga	gttgtgttaa	acagtttaatt	cttaaaatgg	ccgttattaa	52080
agttcagttc	gcaactctga	attagaagtg	atcagtatta	aggacgataa	tggatgaattg	52140
tggatgcttg	caaatccggt	tgcgagaatt	ttagaatatt	ccaacgccaa	cagagccgta	52200
agagttcatg	tgctagagaa	aaccagtgtg	ttttagaaaa	aatagacca	gacctgctgcg	52260
gtctggatga	cgtcacactc	catccgctat	caaagtttat	caatcgcgcc	ggcctgttgcg	52320
aactgattca	ggcgtcgcgc	atgcccagg	cgcaggaggt	ccgcgactgg	atcaactcgg	52380
acctactacc	taagctttgc	gacgatggca	agtacgacat	ggcaacggac	gctccggtgg	52440
gaatcgccgt	gggtatgaac	gccgtacact	ccatcactaa	cgaaggcgga	agaggctcca	52500
tggatgaagg	atthtggccc	cttgaaaaat	gccatcgctc	aaaaagatca	aaaaatcgga	52560
acactgacag	aggccctcac	tcaatgtaac	gagaaactag	tgaactttgc	cagtgtctctt	52620
gttcaagcca	acaatggcct	cttggaagcc	aatcgcaacg	ccgagaccgc	caggcaagac	52680
gctgaacgat	cgaggaggga	aacggccgag	ctcgccaatc	gcatggccga	catcgcgcaa	52740
gacgtcatag	ccaaaccgtc	ggatccgcag	ctgctgcaact	cgttggcggt	gtgttcgatg	52800
ggcggcgatc	agtacgcggt	ccttcgaccg	caaaagcgta	gtttgaagcg	cagcctcgat	52860
cgcttgagtg	tggacgaaaa	ggacatcgta	ttcaagagcg	attacgtgcc	caattcgatg	52920
aacgtgttga	acaaagtga	ggagcgcctg	ccgaaagaga	agttcaaagc	gcgccacaac	52980
cgcatcacac	tacacgaaga	tttgacgcgc	gaagacctgt	tgcaggcgat	agaatcgacg	53040
gtgtcgtcgc	gccaagtcgc	aataattgtg	aacaaggcga	cgagcaatat	cactagtatt	53100
ggtaataaca	ctacgaataa	atagagtcgt	cgtacatggg	cgthtttattt	ttacgttcaa	53160

ES 2 555 165 A1

tttatccatt	aagaccatt	gtactctaca	caggacatcg	agtgtgagct	atatcggtac	53220
gggtgctgatg	acgtcaattc	gtaccgatac	attatTTTTTA	gtatgactca	caactgctct	53280
cgtggccgaa	cgacgcaatt	tgtTTTTTGA	gtagtgtcgt	gtgcaaaatg	TTTTTgaatc	53340
ataaattgaa	gcaaaagatc	ataggcagtt	tcgaacaaaa	aaattcaaaa	caagttgcaa	53400
catgcgcgga	aatTTTTTAC	ttcaaacgtg	gcgtaatatg	acgtcatttg	TTTTTgggt	53460
cgagccatcg	aacgttctag	aacaaaattt	atcgatcttc	gccgacgggt	ttgtatgaaa	53520
gcgcgggcga	gtttcgaatt	aaaaatgatg	caatattcta	aacggatgac	gtaatttggt	53580
TTTTTTTcaa	ctaaacatgt	taggttaatc	ttgttttagga	ttcggttcgg	taatgtcatt	53640
acttgacgcg	tgattatatg	acgtaatttg	tttgtaaacta	tttaaattatt	gtgtaattat	53700
gttattttgt	attgtcacga	catcgattct	atTTtatattc	atgacataaa	acacaaatgt	53760
gccattattg	aaaagtttca	tcatttattc	gtactatagt	ccagtggagt	atatataaac	53820
agtgctgttt	tattgaaaac	atTTacagtc	atggagccta	ccacactgta	caagatcgat	53880
cgcggcagcc	gagctatggg	ttatgacata	cgatcgagcg	actatgatta	tattgtgttt	53940
tccaaatgta	ctcgtgaaga	gtTTTTtagac	catgtgtttg	ataggaaaaa	gtttgtgaat	54000
aaacattgca	aatcaaaaa	cgatgatgtc	actctgtcca	atTTgtttgt	cggattgaag	54060
gggatctaca	atggcaacta	cgcgcaactg	gcaatatttt	ctgaaccgcg	acactttgga	54120
gttgacgatt	atTTTTtata	caagtttgtg	aaaaccgttg	ccaaactcag	aatgccgctt	54180
atactgaaaa	ccatgctaaa	atacaatcta	aattctgaac	atgtcacggc	caaacaggct	54240
ctgcaactac	tgtacaatgt	gtcttatgcc	gattatgtac	tgaggcatgg	tatgccagaa	54300
ggaatcgtta	gaatgccagc	ggttctgtgc	agtactgttg	ccaaaaatgc	gtacgctact	54360
ttgatgtcgc	agcgtttgga	aatgatacc	gaaaacatac	gatacaaaact	agaagatgaa	54420
gtaaaatTTT	tgatcaaata	tcgtaacaac	gtgctggaga	gtgtcaatgt	catgccgaat	54480
cctgaaaatc	gtcccgat	cgaaacgagc	atTTgtaatt	atTTTctgtg	cgaaaatgta	54540
aatttaacga	tacctcaata	aaaatcaaat	aaaaatgtta	tatgtTTTat	TTTcaacatg	54600
agttacatct	gacaaaaaaa	attattacaa	aacaccatta	ctgtaaatac	acttcgaatc	54660
gttcgactat	TTTTgctcga	cacaaacagc	atcgTTTaca	tcgtgctgcg	caaatTTTgc	54720
aagtcattac	atgacgacac	ggcataaaac	aaacctgtcg	tgactggctg	aaacatattt	54780
tgacaaaaact	atcatcttcg	ttggtgttgt	TTTTgttggt	aacgacaaga	tcatcacgat	54840
cgTTTccgtc	ttcttcgcta	tagTTtgatt	tgtctatatac	gatcagagta	ggcgcggaag	54900
gaatcgattg	gtcgtggctg	TTTacaaaaa	tacaatcaat	tgaattgata	cgatgaatat	54960

ES 2 555 165 A1

cggaagatt	gtcgttgaaa	ttaaacttga	cgattacaag	caaacaatat	gcacatctaa	55020
cttcggtttt	gactccgtag	taataaaatc	cattttgtgc	gagcaaactct	aaagaatttt	55080
taaaatagga	cttggccttt	ttgtattgac	gaaacgagtc	gcgacgcaga	tattcgcttt	55140
gtcgcagcaa	atgtagactg	cgtaggacaca	gagagaatga	atgtgaccga	atcgagcgca	55200
tatcaacttt	taacatagta	aatgtgcaaa	aattacaaca	atatgtgctt	gttttgacat	55260
tgtaatatat	tccagccttg	gccagttttt	ggcacaagtc	acggcttaa	ttcacatgat	55320
aaaatgtaat	aagacgattg	tctagaaaat	gatagggcgg	cgccaagtct	gctttgatga	55380
cacaatccat	tgccctggcg	gtgacagctg	agtgtgtctt	atataaatta	caacacttta	55440
ttgagtattt	tctgatttgt	tcaattctct	gagtagctta	ttcaaagctc	tgatttgttt	55500
tctagcgtat	ttagttgttt	ccaaatcgat	gtgctgagtg	tcatggtcga	ttgttaacaa	55560
tcttggcgtg	gccaatctat	tcaaacacac	cagatagcgt	tcagcgttag	ctggctcga	55620
cgatactggc	ttgaacacgt	aaaattcact	aaagttacta	atgaaacttt	ccagcacaac	55680
gaatgtgttg	cgagcaaaag	tgtcaaaaat	tttcagcaca	ctattaccac	cgacgcgcaa	55740
acaatcaagt	ataatctcgc	actgtttcgc	tattagcggg	aacatgatca	attcttgatc	55800
gttttctttg	ccgtaaacgt	ctataccgcc	gtcggccacg	acaagatcac	atcgatgtcc	55860
gcacagcatg	tttaatttgt	tctgaatgtc	ctcttcgaaa	atatcaccag	tgttggcgtc	55920
tccgtaaacg	gcacagaagt	tcggcacaaa	cacattatag	tcaagatggg	tgcgtagagt	55980
gacgccgtac	ccctgactgt	ttaacgtact	gttgttgaa	atatagtttg	caaattggcc	56040
cggtcctccg	cacaaatcca	catacaatcg	tacatttcga	cacagattga	aacgttcgtc	56100
gatctctttc	attttgtgcc	aacagcgtcg	gtgacgatgt	gattttcgtt	tgtccaatcg	56160
gtcgcgtgct	actttaattt	gactagttgt	gaattcgtcg	agttgcgatt	tcagccggtc	56220
caatttaatt	ttatatttcg	atgtaatcgt	cgaggacgtc	attatctcgt	aaactgttat	56280
cagatgggaa	cacgaaagct	actacgagcg	cgagcaggac	tgtgcaaata	aaagccaaaa	56340
atatttgtac	tgaagttata	ttgagcgggg	atagcacagc	gcgcggtctg	ttcagtgctc	56400
gattaaaaaa	ctcactatta	atcagcagag	ttttatttgt	gatttcgtat	accaacggtc	56460
gattgtaatc	aaagtttaat	acgttggcct	tatcgaaatt	agttcggtaa	ttgttgcac	56520
gcggactcgt	caacaacaaa	tcgatcagca	aatctttcca	agcatattcg	cgactttccg	56580
gcgatatttc	tacgcgatcc	gaattcaata	tacgccaacg	aattcttgac	attgatattt	56640
aactgatcga	tatgtcgaat	atggatataa	gcctgtcaa	acaactcatt	gatatcgaaa	56700
atgatgatgc	aatgaatacg	ccagagaaaag	gaatgaaacg	ccctttgatg	cgaactatgt	56760

ES 2 555 165 A1

cgagtgtgga	agaaccccaa	gccaaaatgg	caaaactgcg	tacgctcaat	gtgaaaggac	56820
aattgcttac	caaaaccaca	atgagtatca	acaatgaaga	ttattactta	tttaaatttt	56880
tggtaacaa	caagagtatc	gactattacg	gaacgcaaac	tcaatttttc	tcattgatta	56940
acaataaaac	ttacgaattg	gttttgcaat	acagccgcaa	aaagctactc	attaaatcct	57000
atgagcaatg	cgaagacgaa	gacctgttga	tgaccgatg	caaaagtgtg	accctccaag	57060
agttctgtgc	caacgagata	aaatcgctgc	tggcgaaatt	cctatacggg	tttaaagtct	57120
acggcagttc	aatgttttac	aagttagttt	ttgtgatttt	gctcgaagac	aacaatggta	57180
caatcaacgg	tgttcaagta	gaaatgatga	gcgacttcaa	acgtttaagc	ggagccttca	57240
agaacatgt	cattgaaaat	gaaaacgatt	tgtttgagtg	tatgtacaaa	tctgaagaga	57300
aatatttcaa	tttgtaccgt	atcaaatgca	atcacaacgc	aaacaatttt	aaaagtttgt	57360
cactgtcgtc	gaacagtcaa	ttggagcgtc	tcgaaaccga	cgacagtatg	tttgaatatg	57420
aatttcaata	cgattacact	gtcaatatta	gtcgttcgaa	caagattata	cagaaacacc	57480
gagttaccgg	caattttact	tcggagagaa	atatctatca	gaactccgat	cgttttgtga	57540
tcagttacga	cacggctaata	gaaaaaatca	agaccagcat	ctacaatcgt	atggaaaatg	57600
cagaatccaa	aactgattac	gacacatcga	taacgttgaa	agacgtaact	ttgagtcaac	57660
tcaacagttt	gattgaatcg	aatctggtgc	aagttgacgt	gtacctgtg	actgatccaa	57720
ataatgttaa	aaacaatggt	atcgccggca	tactaagat	tgaaatcgac	ggcacttacg	57780
aacctttgta	aatcttttgt	gaatatgttt	gcataaatat	atgtatatgt	atcaataaat	57840
gttattaaac	taatgtgtaa	acttttttta	ttacaaaaac	cctttgaaat	ttattttctta	57900
taattttttt	gttatttctt	cttgttcgat	ggtttcaaac	gaaggtaaag	tattaagatt	57960
ttgagcgtat	tgagcaaagt	cgctatctat	tattgcggtc	atgtcaattg	gaagaactcg	58020
gttgatatta	tatttgtaat	taattaaagt	caaataatct	ctcaatccaa	tggcacgaac	58080
caatcgagtg	taaccttttg	gtggtaaagt	tttaggagac	gcctgtaatt	ctatgagagc	58140
atcgtctaac	gctcgttgtg	caataatcgg	atcgttaaata	atcgttga	acaatggatt	58200
ttgcatccac	tgttgcaaac	gagtttctaa	acctttttct	aaacaagcac	gtttactctc	58260
aacagcagca	gtttcgtcag	ccggttctac	tgatcgttta	ttgactgttc	tattagcaat	58320
agttgtagca	acaatactgg	caggagccaa	tgttgtaaca	tcattaattt	tttcggaatt	58380
attaacggtg	cgcattgctaa	ccgatcttaa	cggcggctctg	acgtttgggt	ttattgttgg	58440
cggcgcgcc	gacggctctg	aatacggact	aggacgcgtc	gttgtaatgg	ttgacatttt	58500
accgaaatt	tccgcagaga	gatttttgtc	tagaatattt	tcaattctag	ttatttgcac	58560

ES 2 555 165 A1

tcttatcgat	tcgatgttgt	tcgttgcggt	ttgtatatcg	ttggttatgg	cggtcagacg	58620
ctgttgttgt	tctgcggcta	cttggttttt	gtattcggaa	at ttgtactc	cgagagcttg	58680
acgcaaagcc	gttatgatac	tgttgtcgtc	ggcttcttta	tttttcaa	aactgatttg	58740
atcatttagc	aaacgcactt	cgtctacggc	ggctacgctt	ttttgcgtcg	tactttcaag	58800
ccgttcgatt	tcgcgccgca	ttacgtttac	ttcggtttct	agttctttat	attgttcttc	58860
gagcaaacgg	ttttgatatg	tgacggtttc	gtagttggt	tccgttttga	tataattgtc	58920
cgattcgatt	ttgcatcggg	tttctaattg	cgtgtaattc	gtttcgatag	ttatcagacg	58980
ttgtttcaat	tgatcacggt	cagttttgat	ttgttcgtag	tcttcaattt	tagcgttggc	59040
ccgtagagtg	tctatttcgt	ttttttgttc	gttgatttgt	tcccgtaaat	ctctcaatgc	59100
ggctctgttcg	ttttttactg	atagagtttt	tcggtcgaca	ttggacatta	gatcgatcaa	59160
acgctcggtc	agattagtga	gaaacgtagg	tgaaacgtcc	acaattgtgc	tataatttaa	59220
at ttgtaat	tgtgccgtat	ttctgtcgcg	agctatgatt	gcgtcggcca	attgattgta	59280
actcgatttg	tacaattgca	gcgcttcgac	acgatcgttg	accgacgtca	atatgtattg	59340
taaattagtt	tcgtcggcga	gacctatgtc	cgatgaattg	gtttccattt	gggctggtaa	59400
tttttctgtc	ttcacattag	ccaacaaccg	atcgtgtatc	aaacgaagat	tgctcgtgcaa	59460
ttgcgatatc	acattacaaa	cctgagacat	agacctaaaa	gtgctgcccg	ttctgccggt	59520
gacgcaatcg	agtaattcgt	tgatgtcgtt	tctttcaatg	aat ttttgat	ctaaacaata	59580
caaacgacgc	aaagcggcca	cgaaattggg	tgtcacgaca	gaatcatcgc	taaatgcccg	59640
cattactaca	tcgatcaagg	tcgatgtaaa	tttgttcata	ttttgcgatg	taaaatctac	59700
acaaacgttt	tcaattgctc	ccgaaattaa	tgacacgtca	ttattagtga	gtcgtgtcgg	59760
cggcgaagac	ggcgtgagac	ccgccgatgt	tgctcgttgc	ggttgtgcgt	tcggtggttg	59820
aactggatac	tgattgatca	cttgtacagg	cggcgggtggc	ggcgcagatg	gttgcgtcgg	59880
ctgcgccata	ttgttttgga	ccggtgttcc	gaacgcgtca	acactgttcg	ctaacggaac	59940
gtttgaattg	taatcgtatt	tgtaattgta	gttgtgtgta	atctgactgt	gcatcggttg	60000
gtcgtgatga	cgaggcgaag	ctagtgttcc	tattatcaat	tcgggcactt	gtaaatcgtg	60060
tcgatcgata	agatagggcc	tgtaaaggac	tataattgag	cgtatgcgtt	gcaaaatatac	60120
ttcagtagcg	tccaagcttt	tgcatcgttg	actcatcgag	tttattgttc	gcaacaaact	60180
ctggaccgtg	cctgaattta	catcgggtgtt	tttatatttg	gctgcgtacg	acggaatacc	60240
tctgtttcga	tacatgtag	taacaacgac	gacgacgacg	acgacacaat	ggatattgcc	60300
ttattgactt	ggaatgattt	gatcgggtcaa	ttgttgccgg	tcggtaatcg	acaacatcga	60360

ES 2 555 165 A1

accgtcattg	agcctgaaga	tgtgtttaga	atcgtccgta	tgacttatca	cgacaattgc	60420
ttgctgatat	tttttactgg	ctacgtgtca	tcggatccta	cgaaaatfff	tcaatfffac	60480
atggagacca	aatgcgattt	gtattcgtat	cgtcgctgct	acaatggtca	cactaacaac	60540
gagtgtagat	acaaatgtaa	aagttataaa	acgttcgtta	tgcccggttt	gcgcggatcg	60600
tacaacgaac	gtatcaacat	agttcattac	aagagaacac	ccggtgaaca	tgacagaaac	60660
aacaacaaaa	attgtctcga	ttctttttta	aaagacatca	acagagtaca	tatgcaaacc	60720
gatctaattg	aaggcaatta	cgtacaattc	aaacagagac	aatgcgtcac	tgatcacaga	60780
ttgtgtttgc	aaagtaacga	taacactttc	aaagacatat	tcaccgtcat	cgatccggac	60840
agtttgaaac	gcgaaatagt	tctgtcatt	gcgtgttacg	acatagaaac	gcattcggac	60900
ggacaacgat	tttcatcggc	tactgtggat	aatatcattt	cgatatctat	tgtggttcgt	60960
cgtgatggtg	tcgataaacg	tatatgtcta	tattatatgg	acgacacggc	caaagatgta	61020
aaatggaaca	cagacaacga	tgccataaac	gcggccgaaa	tttgggcggg	acatttcaag	61080
aaagaaagtg	atatgttgaa	agcgtttttt	tcgttgtttc	cattgttgaa	tatggatttt	61140
ttgctggatt	ataatggtga	cagattcgat	ttaccattca	tactggaacg	cgtaaaacgt	61200
ttgaacagtg	gtaaagaaat	tgtgattaaa	cgatacagatt	tgagtccggg	tgctataaaa	61260
actgaacaat	tgtgtgataa	atffcagaac	aaaatcaata	cacattatff	tacatattat	61320
gtacacgtgg	acttgatatca	gtttctcagt	tcggactcgg	aacaaaacga	tgtggaaaat	61380
tttcaattga	acacggttgc	caaacattat	ttgaatatgc	aaaaagttga	tttaaaaatt	61440
acggacatgc	tgctcgggta	caatgaaaaa	ttgatgaaag	acatcatcgt	atataacgtt	61500
caagattgtg	tgctacccat	cgatttgttt	ctgaaattgg	aaattatgga	ctttatgtat	61560
acacaatgta	tgctattgta	tttgtgtacc	gacgatgtgt	tacgcaatat	ttctcataaa	61620
gtgaatgtgg	ttctatttca	caaggcattg	atcaatacgc	gctacgacga	aaaacgcaat	61680
tgtaccgtac	ccgaaccgta	ttttttcaat	aaacacgatt	tgtcggtgac	ctcgggtcgc	61740
aaacgtaacg	ccgccggaga	ttcggtggtg	gatcagcaaa	tggtcagattt	gagtctgtta	61800
cagcggcggc	ccgtccccgt	agatatgata	ccttcgaatg	ctgtaaaatt	gtgcggtaaa	61860
agacaacgct	gcgtgtataa	aggcggtaaa	gtgctggaac	ctcaacctgg	tttcaagcaa	61920
tgggtggtca	ccttggtattt	taattctttg	tatttgagta	taatgatgta	tgaaggaata	61980
tgtttgtcta	acgtttttgt	cgcccaggac	gacaatgttt	atftgcacaa	agatttggac	62040
gctgtcaatc	ctaaattggt	acgagaattg	ctcgatttgc	gcgccaaata	caagaatcgt	62100
cgcgacaaac	acgaaccggg	cacgtttcaa	tacaatttga	atgacaaaat	acaaaatgcc	62160

ES 2 555 165 A1

gtcaaacgca	ttgccaacag	tatttacgga	tattttggaa	tttttttcaa	accgctcgcc	62220
aattacatca	ccaagatcgg	tagagaaaaa	ttgacggaag	ctattgtacg	catacaagca	62280
atgagtaatc	gtgctgatat	tttgaaagat	tttaattttgt	caagaatcaa	ttttcgagtc	62340
atatatggcg	atactgattc	gtcgtttata	caagtcgatt	ttgaaaaaac	ggacattccc	62400
attaagatc	aacacaacac	tataaaaacc	attgtcaacg	attatgtact	aaagacgttg	62460
aatgcctctt	ggaacggtta	taaaatggct	ttggaaaatg	taatgctgtc	gttgattttg	62520
ttaaaaaaga	aaaaatattg	ctatttgaat	agcgaacaac	gtatcaaata	taaaggatgg	62580
ctagtcaaaa	aagacatgcc	gttgtttatg	cgaaaatcgt	ttaggcaagt	ggtggactcg	62640
tacttgcacg	gacacagttt	agcttgcgga	ctcgcattgc	tgacaaaatt	gatgaccgaa	62700
tattatgaca	attttgggtg	caacaacaac	tacaacgaat	atggttttag	tatgacatac	62760
aatgagaatt	cgactagtgc	caaaaaaaga	aaaaccacca	ccgtttcaac	cagtacgcgt	62820
cccaacgttt	tgaccattgc	caaaaaatgt	tacgaagacc	tgaaagggag	cggtactgat	62880
tttttaccba	caaacgggtga	tcgtattccg	tatgtgctca	ttgatgttga	gggcagcggt	62940
acgcaaaagg	cttttctctt	taaactattc	gattcgtcgt	acaataccat	caattggatc	63000
aaacacatgg	gtatttttgtg	tacatttttt	aacgagttga	tcgaagtgtt	tggcgattcg	63060
gaaatttttc	aatattattt	cgaccaaatt	acgtctgttt	ttatggccca	acaacggtac	63120
gatgtaaaat	atccagtttt	ggtgacgata	aacccaaaaa	agttacaaac	cgctgaogat	63180
agcgacgacg	atagcgatga	caaagaatca	aatgtcgatg	atgccaatca	atgtaaaccc	63240
attcccaatc	atactactaa	atgtgcattg	cataaacgtc	aaaaatctaa	aatgactaaa	63300
tcgatgatta	tcgacaatga	atgctctgtt	tgtaagagtg	ctgtatgtta	aattgtattc	63360
tatgtgtgta	tgtgtgtatt	tgtgttaatt	gattaaataa	aatataatta	attgagtatc	63420
agttgtttta	ttgtgtacag	tttgtttcag	tattttcctc	gtcgcactgta	ttgctaacaa	63480
ctgtcagtag	ttgttttaat	agagtcttgt	aatcattggt	cacagatgta	tcgttgtttt	63540
cgattaccac	tttagattct	ttatgtattt	tgtcacgaat	ttcttgcaat	ctgtttacga	63600
ttaattgaca	atcattcttc	acatttgatt	gttgcaaaga	ccaaaaatgt	actttattac	63660
cgacaaaatc	ttgtatgatg	tagtctaata	gttcaactac	ggtatgaaca	aactotttgt	63720
agtcactctgc	agttacatta	tcgtttgata	cgaatgcaac	aattagatta	attaattttt	63780
ttatttgttg	gtaatacgca	atgtagttgg	ttttgaggat	ttgtgtgttg	ttcgacattt	63840
gttcgtgttg	tgtgcaactc	tcgttggaac	aattggttga	agtcatgata	aataataaca	63900
aggaaaattt	ttatatagtc	ttataataat	attttttaatt	acatcatcgt	attagcgata	63960

ES 2 555 165 A1

tacaagagca ttattaaatt cttgcacat aaattcagca atatcgtgta tttccggttc	64020
gggtcaaacgt tcgtgttcaa tatagttatt gactatactt aaaatgtagc cgttgtcgta	64080
tattctgcaa tacaatat caatttggtc ttgggacata ttgacgtcca cagcgttcat	64140
tatggtggcc atggcttcca cgggcacctg ttgttcgaca aacatttgga gcacagtgc	64200
gagtttgtaa cgcaacgtgt cgtcgcgttc caagtccttg agagcatggt taatgtgtgt	64260
tgttgcaaag gccacttttg tgactactgg catcgaagtg gcaatttgag tgacaaaatt	64320
tttgatgaaa tccatgcttc tcaatcaata gaacttgtgt tcttatttat tattgcatcg	64380
aacgctcttt ccaattctcg tttctttttt atactcttag atttaccggt ttgtaagtcc	64440
gccggggctc aatcggggtt gatataatac acgtgcagca tcattataaa aataaaaaac	64500
agcaacaaca agaaaaacat taacgtactg aacccttctg ttttgtcaaa gatgaaccgc	64560
agagctatta aaaaaagaaa cgcaaaatat aattgcattt tgcttcaatt gttgtcgaaa	64620
cgtacttatt acaaatactt aattaaaga taacaaatcg gcatcgtcgc cgctactgat	64680
attgttgtta aaatcgttgc cgctggtgtt attactactg ctggtgccgc tgctgctggt	64740
gttaatatca taatttgaaa tatttgccc gcttgggtt tcatcaatga tacggtcgtc	64800
gttttcgctc tcgtcgtcgt cgtcctcgtc attgctcgtc ctttcgtcga caccaacatc	64860
gtatttgttc aaataatgtc gcgtgctggc cgatgattcg tggttcatga gacgcgcaac	64920
tttttgcagt ggcataccat tattgtaca attactactc aaataatgac gtatcatggt	64980
tgaacgtgga cgggtccatt ctacattggc ttctttgagt aggcgcttaa agtctttgaa	65040
tggagtcgaa gtgttcttgg atatatttaa aatattggga ttttttatat agatttcgcg	65100
tgccaattcc aatggttttt gcttgatact atttagagaa ttgcttgtgc gatgtttttt	65160
ccttttcaag ccaatagtgc tgcgcagttt tccgcgtttg atgagtgtgt tgagatcgtc	65220
cacggacaaa tgacgggctt cgttgatagc catgcccgtg ccgagcatta taaaaaac	65280
gatagctcct cgtatcagac cacgatcgtg gacaaattca ctgctcaaat gtttgatttt	65340
cttttctata caatccaata tgggtgtgat gatttctcgc aaaactatat tttttcgtt	65400
attttttata tttttaattt ctttatcgcg tggcaacatc acctgttttg gaattttata	65460
ttcgggcaaa ttcacgtgat tggatagaa atttatagtt aactgtaaag tttctttggt	65520
tacagagcgc aattcaagca tgcgtctaca caattcttcc ggttttatca atggttgttg	65580
ctgaacgata gaattgaatt ctttgttcaa cgtgtgcgtg tcgtagttat tcaaatatc	65640
gtcatcgatt aggcaataaa ttagttttat gaaacgagac ttgtaactct tcaaagtgg	65700
gggtgcaaaa ggtttgcaaa acatgtattg cgaccacaag ctattgtttt ttacttcac	65760

ES 2 555 165 A1

tggagtacat	ctttgccggt	ccgtggtcaa	ttcgaaaatt	tcacgcaatt	tatcgtgatt	65820
ttgtattctt	gatttccaat	agttgaacga	gctctcgttg	cgtaatgtag	cgggatgatt	65880
gttcataacg	actcgatfff	aaacgtaata	gggttgtcga	acaattgatt	tccgtctttc	65940
tcttaataata	acaaaataat	acaatgcata	caacagtacc	atgacgcaaa	acactgccag	66000
caaactaatc	aacaatatat	taccgatcca	tgtggaatta	ttgvcgtttct	gatagttgga	66060
tcgatacgat	gtcaaatcgt	tgtggccgag	tatagatfff	gtcvcacgaat	cgvcagtggt	66120
gttacctaag	tcggccgcat	ctacgttaaa	atvcgatata	gccaatffta	gcggaatata	66180
gtccactffg	tcgttaactc	cgagacgatc	gtagggtata	tctaaattca	tatffctgaa	66240
cagctatvcg	tccaatgfff	ttcaacaata	aaaaccaatg	tataatgcta	aaatfffftt	66300
taataatfftt	gfffgtagct	taactffttga	aaaatgtaac	gacgtaacgc	ttvcgffttga	66360
aacvcgtaact	ctgttaaact	ctgctgacaa	gaagtacgat	tttgttctac	attagaaccg	66420
ttgctagagg	gagvcgttgag	gaacvcgvcg	ccttgaaaga	ggctgggtct	cttvcvcggvcg	66480
vcgtgtagcca	aattggcaat	atattgaaat	atatccvcgtg	acvcagacaa	tggvcgctaaa	66540
aaccctatgt	tctctfftgag	vcgtaacvcg	vcgagvcvcggt	tctffttcatt	gagtacataa	66600
taataatagt	ttccatacac	gcctgtgaac	acvcvcgtcaa	tcacattggt	gattagatvcg	66660
ttgatgatgt	tcaatgfftg	gtatfftgca	ctggacacag	vcgtcttgvcac	gffggvcgga	66720
atgfftagctc	gffgcaacag	caacgffata	tacvcgtffga	vcgagctgatg	gcgaacagvc	66780
aatggaatvcg	gagtattact	ggctacagct	tcggctatff	gatattgcaa	agcttcvcgcc	66840
aatffcatvcg	vcgcttccga	cacvcgtvcg	vcgctcacgt	tttccvcgcc	tttvcgffgtaa	66900
aatffftggg	cataactvcg	caacacatta	tacacgaaatg	atggctgaaa	tatatffftvcg	66960
gcaacttcac	taccgcccaa	ttctfftgvc	aaacvcgtaat	aatgffftgat	taaatffftca	67020
tcvcgtatvcga	accgfftgac	cacgfftcacg	ctaactvcgat	gcgattccac	gcacaaatvcg	67080
vcgatvcggtg	taatgagcat	aatcattffgc	ggtvcgcaaat	gcgacatatc	gffftvcgctta	67140
taaaatctaa	tgatavcgff	gacgtaatvcg	acacattffgt	tggtccaagc	gtccgaacta	67200
gattcctvcga	gctgffftffg	atvcgtvcgta	tgctgtaacg	ctvcgtagvcac	ggvcgvcgagvc	67260
tgvcgacatta	taatfftatca	atffgtvcgffg	acagtaatff	atvcgtvcgac	tacttatcat	67320
ataatffgffg	ttcacataca	ataatatcaa	aatgaaatata	atgaaaaata	tatagaacca	67380
agaaaatffvcg	atcatattaa	atatgagvcac	aactatagvc	atagfftatta	ggacagffftg	67440
catvcgtacvcg	ctffftgcaca	atatagcttc	acaatffgtga	aatgccaaat	taaaaacvcgff	67500
ttvcgcctffvcg	acgaaagagc	gcaattcacg	ttfgcaaacac	tcvcgtvcgaca	gtatavcgffat	67560

ES 2 555 165 A1

gccgataaga	tgaccgtccg	aatggtcggt	ttgaaacgtt	ttcggctgac	taccaggggtg	67620
aaattcgaat	gtatatccat	tggaaatttg	tatttttagca	taatagtgtg	ccaacaaagt	67680
accacccgcc	ttttttactc	gcactttaca	cactttaatg	atgttcaaat	tttcgctatt	67740
attgagattg	tcaaacaaat	aatgtatcaa	cagttcagag	tcatatttga	tgcgattaag	67800
agtgggtcaaa	tttttgtcgc	ttagctgcag	gttcttgaag	ggtcgatgca	acgtctgccg	67860
atccagtgtt	gtcgtatccg	tcaatgggtg	tgctgcacgc	ggatcatcgc	tcgtcgtcat	67920
catcgtttga	atgaacttcg	ctcgagccga	tgctcgcaac	aatgtggat	ctgaacaatt	67980
cgtcggattc	gtagctata	ttgggtgcgc	tgctgttcgc	aaggttatta	tcacacaaaa	68040
gtgtaggttc	cgtgtcgttc	gacatcttat	tattcgttga	aattaaatgt	gttttgcatt	68100
cgttgccttc	gtaataggat	attttaaaaa	gacatgaacc	ttttttgaga	atagtaggtc	68160
ttgtgtttta	cagaatagcg	tttatgccac	cagtttcggt	ttgattgtaa	gttaccacga	68220
aatatccaca	ggcgattggt	gcacattggt	tattgtgcaa	attggacagc	aaacgagtgt	68280
ccaatatatt	gacacaatac	gcgccgacgg	ccagtttttt	taagtgatat	tcatcttgaa	68340
caacaaaaga	gagcgtgatt	atattttttt	caggctctct	atcttgtaca	acgtacgttg	68400
caatgtcaac	gggtcccgtta	ctgttgatcg	ccattattgt	gcttgtagtt	tttacaataa	68460
tatacttata	catactcgac	gaagcggcgg	agaatgcatt	cgaaaatcgt	ttagccgtat	68520
atacagaata	tttgcgtcgt	accaatgcgg	aagtgccgcc	accaccgttt	ttgggttacg	68580
tgtccgatgt	gtacgacaat	ttgttcaaag	ttacgtattt	cgataccgcc	aatttggcag	68640
tgatcgacgc	cagcgtgcac	gacgacaact	acgaaacggt	caatttcata	aatcaaacat	68700
tcgaacagca	aaaatatact	aaaaacgaac	cgcgaatagc	gccgcatagc	acagatcctg	68760
ctaaatttat	ggcacgcggc	gacgacgacg	actggatgga	aatcgattgt	ccgcgcgaca	68820
atcattttta	ttcgcaaact	aatagatgcg	agccggttcc	accgtgctac	aacaagcagc	68880
ccggtttgta	tccgatagac	gaaaaactgt	tagatacttt	agtgttaa	atcgagttc	68940
cgaaacaacg	ggatgaaaat	gtccccaaca	aatatcatcc	aacaatgtat	ttgcaatgtc	69000
taatgggcgg	ctcgcacgca	gttcacgaat	gtccaccaa	tcatttgttc	aacattgatt	69060
ccgcagaatg	tcaaattcgt	aacgactgcg	aaaatcgcgc	cgacggtttc	attattactc	69120
ccgtgccgga	aaacctcaat	ataaacgaat	atctagaatg	tcgcaacggt	gacttgaacg	69180
tcgcttcgtg	tccggccggt	gaaattttcg	acagacgatt	gctaattgtg	gtcagaggac	69240
atccatgtac	catgttcggc	gacggataca	cgtacatcac	cgacgaaatt	aacgacaatc	69300
aattctttag	atgtacatca	cattccgaat	cacaattgat	cacatgcac	cgccgcgtgt	69360

ES 2 555 165 A1

ttgccaacga	tcaatacga	tgtacggg	acgatcgg	tttggattc	gaaaatgg	69420
gcggtataat	gccgtatg	cacaatgac	gcatacttg	atacgatac	ggctcattg	69480
tttgcgacaa	ttacacaata	attaatgac	tcatctgca	caattccaat	ttactacaaa	69540
acaaactgta	ttatgacaag	tttgtcgca	atatacattt	gcctaaacaa	atctacaata	69600
gcgcaataa	ttcttgtg	ccgttcgaa	ttgaccgtg	caaaattgta	aatgatattt	69660
ttcccatcaa	tatgatcgag	aatgattaca	aaattgacgc	acaaactgct	ctagtgggaa	69720
aaacaaaaaa	tatttcgtct	ctaatgaacg	atactaatac	attggccgat	gttgtcgtct	69780
acgctcgca	ttctaactcg	atcggattga	atccggctca	cggtagtctt	atagaatggt	69840
tcggcgatta	tttgtatgat	atcttcgacg	gcaaacaaat	aaatttctgc	aacgatccga	69900
tgtcggccac	tcctagttta	cgtcaaacgc	tcgatggaaa	aaaatatttt	caatccatcg	69960
ttgtcaaagt	gggcagcgat	tcagattatc	aacagcaatg	tgttcgggtac	ttggacgaga	70020
tcgatcaaaa	tttcgtagaa	ttagatcatt	ttgcggcatc	gtatattggc	gatatactac	70080
acaatgacga	atgttctaca	cttttgacac	aaattcatga	ttcatatact	acactttccc	70140
aaaaatatac	tacactcgac	tctaaatata	cgtacgaaaa	cgtaaaaaac	gaaaaattcg	70200
tcgaacaata	cgggacgaat	atacacaaaa	atgaacacta	cgatttacia	aacgaaaaag	70260
at ttgcaacc	tctttttgat	ccatttgta	aaatcgaaac	tgttcgaccg	ttattttaatc	70320
cgtttgacat	ggattcgcg	ccgatcattg	atagtgaacc	cgaaaacaat	cctgaattta	70380
atcctaattcc	cgtacccgaa	cccgaacaag	aagaattgat	attgaaaaac	aaaactgtaa	70440
at ttgtcatg	tttctattct	ttacctattt	tcaaattgtc	tgcgtgtcat	ttaaacaatg	70500
aatcgttgat	aattaacata	tataatttac	gaaaaaaagt	ggacataagc	gccgattgta	70560
tcaacgccgc	cggtttagtt	aacatcgta	attcctacgc	ttatctgggc	aacgatattg	70620
gttgtcgttg	caagtactca	acagaaaaag	gcttgcatat	tgaacgtgac	gataatccga	70680
ttgtgtatac	taatctcgac	acacaatcaa	atgacggaat	aaaatataat	atgtacatac	70740
atcgcfaatgg	aaacaatttt	atagcatgtc	caccagaatt	gcttacggac	acttttgagt	70800
gtaacgctca	aaacgacaga	atgtatatta	tgacaacat	tcaacctgaa	tgaattcaat	70860
taacatgaaa	ttttaatttt	agagcagtta	taattgaaac	acaaaatttt	ttaaaataat	70920
catttattat	atacatataa	tttttgttac	atacaacatt	tagaaataaa	tatatatata	70980
tttatgattt	at tttctttt	gcctctggcg	acacatcaat	attgggcaac	gccgatcggt	71040
ttttattgac	acttttctta	gtctcttcta	gtgtatcaat	ttcacattgc	agagtgttac	71100
gatagcgcaa	cagttccatg	ttcttacggt	gtatattggt	cttgtctctt	ttcattttct	71160

ES 2 555 165 A1

cgtattctcg	agtacattct	gatttggcgt	tcatcaaccg	atcgacgtct	gctcgatgat	71220
tgtaaatctt	cgtttccaat	tcgttccatg	tagattgtaa	tttttctaata	tttatttggt	71280
gacgtgtcac	attagtttcg	atcgttttga	gcaaatcggt	tttttcacac	aacaatttag	71340
tttgtttgtc	caaaagcgat	tgtagagaag	tggttttttc	aatcaactct	tcaatatggt	71400
tattttgatc	tgctataata	ctgtcatagg	cggtattatc	gttcgtagta	acgccactat	71460
cttctgacgt	gacactactt	ttgtaaatat	ctttggccaa	gctaactata	tcgatagttt	71520
gtacagtatc	atgtgcagat	gtcgaactaa	tgttcggaca	tttaacctct	tcaatatcag	71580
tgctcgacat	tgtactaaca	acattcactg	tattgccgct	gatacagtaa	tacgaatatt	71640
taatattgat	cgatctgcac	agagggcact	tgacaattag	tgattttcgc	atacgcttca	71700
gacacatggt	acacaacgca	tcgagacatg	attgcaatac	aatcaaaggc	aataactaaca	71760
attcttggtg	atcgttattg	taaatagtgg	cgcggcctaa	gcacacacaa	caattcactg	71820
taatcgaatt	cattgcagcc	aaatagtaga	ctgaatgtga	actgtaaatg	ttttgggtatt	71880
tatagtgccg	agccagtgtg	ataaagtaga	tcgtcacagt	cttatcgtcc	tgtgctgatt	71940
atctgtttgc	ctaaaaacag	cggaatatta	atctgataaa	gttcgtatcg	tgataatttt	72000
tgttggagag	cgttggcggt	gccttgaaac	tgtaaacacgt	ttctgatttg	cagacgggtt	72060
tcgttgacct	catacaaata	tttgggttgt	actgaattgt	acaaacgcac	cgaggccaat	72120
aatccttcgc	tggttatgcg	acaagtgtta	cagttacgca	actgtaaate	ttccgtacca	72180
atggtgagac	tttcaggagc	tacgcattta	cgtatcaggt	tttgtagtaa	cgtgggcagt	72240
acgttgaaacg	caagatcgtc	ttcgacgctt	agacaaaaac	tgcgcgattc	gttgggtatta	72300
gtttgggcac	agtaagcatc	gggattggtg	agagcgagca	ctctcaaagt	gctattatat	72360
aattcttcga	ccacttcggg	tctgaatctt	tcgtacatgc	gtagttggtg	gcaaatttcg	72420
ttttgcttct	ctttgttgtc	gtaaatacatg	tagaacacta	accgttcggc	gggaccgagc	72480
agcgacaaat	tgagtaccgt	ttcgtagttg	ttctgactcg	gtatcaaaat	acgttcaatg	72540
ccttcgggctt	tgctgtccac	cagacttttg	cctactgtac	gatagtagtt	gttgcccgta	72600
ccgtccggaa	tggcgagagc	gagtttttcc	attttaaaga	atcgcgacgc	atgatattcg	72660
cacacgaacc	atccgtcatc	gacggtggcg	tcggacgaac	atggactcga	atattgatcg	72720
caaaaatcca	acggtttcac	ggaactaaat	acgcaaaagt	tgcgcagtcg	tgtagttgcc	72780
gtcggcacgg	taacaagggc	catggcggtta	gaaaaagaaa	tctcttatac	aataaacttg	72840
agtcaagatc	tattgtatat	aattttcaat	tcttatattg	taaaacacat	ggactaccga	72900
acacaatact	gcgaccttat	cgactgcaac	gatgtacgaa	cgcgattcga	gagcggcact	72960

ES 2 555 165 A1

gttcagagtg	ttctcaaaaa	aaacgttgtc	atgaaacgat	tcgctcatta	cgtcaacgac	73020
acggcaacaa	ttgttggtct	agtcgatcgc	catagcatcg	aagaagacat	cggtgacgtg	73080
aacaaattag	atcctcgatt	gagaagaata	gttcgatgtc	aagtgtatcg	cgatcgtcaa	73140
tgtccacaga	tcgaaataaa	attcgaacac	atctatttga	atcaacacat	catggaccgg	73200
ttggattcgc	tgttggccgt	caagcagatg	acacttctca	atctgttaa	tcgtactaac	73260
gatagtgtta	taaaaaatc	tcaactcgga	tccgatgaaa	tccttgccaa	tattogactt	73320
gaatacgaat	acgaaactga	aattgccgat	gtcgcggtga	tcgatcgact	gtgtgttttg	73380
gtccaagaaa	tggacaaact	ttcgcattat	caaaacattc	atccgttggt	agcgtacacg	73440
accatacaaa	acaatatcat	ttataggaaa	tttattgacg	aacgtttatt	gtttgatagt	73500
aacggcgcca	gtaacgaaat	tgtcgatttg	aatatttata	aatgggcact	aaaattggac	73560
ggcatacgtg	gcagaggctt	ctttactcaa	caattagtgg	tcactcttat	ggacgacatg	73620
caactgtttg	ccggacactt	gtcgtctccg	tttgcggtca	acaatgttgt	cgcgtttcaa	73680
tgcgaactgt	taccaacaa	caggttgtat	atcacagatt	tgttgcacgt	tttcaaatac	73740
gtatacaaca	ataagacca	atacgaatgt	tctttggacg	cttacgatct	cgatccatat	73800
agcgccgtgg	catgttttaa	ccatatgcgt	cacaatcgaa	tcgaattatc	gttcaatacg	73860
gacaataatg	ttacgatgac	gatttgcttt	caacaattta	acgagccccc	gttgaatgtg	73920
gctggttata	atagcgtgcc	cacggacggt	tttgttgtgc	tcgaccacga	aggtcactac	73980
gtcaaataca	aacatatcaa	aactattgaa	gtcagatgatg	attctgttaa	taatagattt	74040
gtcactctca	acggtccggt	tgaaaataaa	aaaatcatta	tgcaatcaaa	actagaattg	74100
cttcatggtc	agatatacga	agcaaacatg	gacgcagaca	atctgttcat	tatgaaaatt	74160
cgtaaagaca	gattagtcc	gaattgatct	attgttaaaa	ttgatgaata	aaaatccaat	74220
gtacagtttt	acaacaattt	tattttaatt	gtaatagatt	tttgtatgta	gtccaatcca	74280
tgcgctgggt	gttctgctgt	acgggcggt	gaacgtttcg	ctgtatccaa	cgatagtcgt	74340
tgacgtgatt	gtgaaacagc	atgctagcgt	aaagcatgcc	gtggcgcgatg	agcacgtttt	74400
cggtagcgtc	ggttgctcgc	atctcgtcga	ccataacgat	tttttcaccg	tatttttcgc	74460
gatacaatgc	cacttcgata	cgctcaactt	gcattatgag	atagcctttt	atagtcaaat	74520
aatgattacg	acacatggga	caatttagtt	taaaaaatac	attataaaaa	accggtttca	74580
ttaaacgtaa	atggtgacga	atcaattcgt	tgtcgtattt	ttcacgactc	tccaccatgt	74640
cgtctatgag	caaacacaaa	aatgaatcg	aatcccatat	ggttgtgaac	gtgtacgcgt	74700
agttttttgg	ttggggcgca	cgtaaattga	gttgttccat	tttattggaa	aattccgttt	74760

ES 2 555 165 A1

tcatttgttc	taaagtcacg	gtttgcggca	acgacagtaa	ccattcgcgc	aactgatcaa	74820
tttcttgctc	ctgaatatct	ttgtacgta	ttagacacgc	tatatgatat	aaataagtca	74880
attccttgga	caagatcagg	gccagttcct	tcgagggcga	cgaacgtatc	aagtccatat	74940
acctaaaagt	gaacaaaaaa	taactgtcgc	gatatcgtga	aaagagaggt	gttaacggaa	75000
tcattatgac	ctcgtcacag	gagcaacaag	acgaacgcac	aatctatttg	tatttggtg	75060
atccgcccga	aaatgtgcaa	aacaataagc	aggacgacga	tagcgttatt	tatttogaag	75120
gtatcataga	atgtatggtg	gacgagactt	gtgacaagtt	tagtttcttt	tcggaactca	75180
aaaaggagga	ggccttattt	atgaaaaaga	cctataacga	tttgatagaa	cacaacaatg	75240
gtacatattt	taaatatcac	gttctattgg	acgcgctcat	aatgtataag	acattcgtgg	75300
aactggtcga	cgactcggct	ttcggtaaaa	gtatattgac	atattgcgaa	caattcgtcg	75360
cgtacatatt	taaattgttt	cgtttgcaa	gtcgtattgt	tgtcgtgctg	ccgcccacg	75420
tgaattggga	agaggataat	ttaagtgcgc	ttttaaatca	tttactgaa	ctgtctgtca	75480
tacaaattgt	ttgagagtcg	tcgcatatca	accgtaatct	tctacaatac	caggacgtca	75540
tgatcggaac	tatcgtattg	atactgatag	tgtagccgt	actgtattgg	ctgtacacga	75600
ataataaatt	gaattttgat	tcgttgaacg	attcgtcagg	ccaaagcagc	gaatctattc	75660
gcgaaaacaa	ccaaggacaa	ttgactttaa	aatttaacag	tccgcgcata	aaaactatgc	75720
gcattttgca	cggcgacaat	aaaatcagta	aagtgtgcgt	cgccgaacgt	ccactgacgt	75780
acagtgaaat	aatcgatgaa	ggcaatcgta	ccgtaggcgc	aaattgcgtc	tttatgggca	75840
ccataagcga	accgtcgcaa	acgtcaacat	tgaatcagca	acaacaacaa	caacagcaat	75900
cggcgggctc	atctttgcct	accactgcaa	atagggtcac	agctaatttt	gatattaaac	75960
aattcaaaaa	cacatttatc	gtgttcaaaa	atgtcgaaat	gataaagatt	aaagagagcg	76020
ccaatatggt	acggtatgaa	tccgacggca	tggtatattg	cttgatcgat	tcgcagtcta	76080
ccaccgtgcc	cgacctaaga	gaagtgtcat	atcccacgt	agtgtacact	accaatgcta	76140
atgtgcaatt	gaaactcaag	gaatggagct	atgccagat	aaatgatgcc	gggactatgt	76200
ttgtcaaaaa	tgagacttca	tttagaattc	aataaataaa	attgtattat	ctttgaaatt	76260
gatgttttat	tttataaatt	tttcattatt	attattgtca	ttattacaca	gacatttggt	76320
atcgtttaat	gtattgacac	aatcgtctat	ttctggatcg	aaacaaaagg	aatcagaaca	76380
tcgtaacatc	attgctgtag	gatgtaaaca	caagataaac	ttttgacaat	catatttatg	76440
cggtaacctg	ccccagtaat	tatcgcattg	tacggtacaa	tcgcacgaag	ttgaacactg	76500
ttgtgtttta	ctgtcaaaac	aagagggaca	cacgtgcaac	gttttttcag	ggcattgtac	76560

ES 2 555 165 A1

ataagtgtcg	caataagcat	atagatatct	gcctgtgaat	ccggtcggac	acagattgtc	76620
gtcatcatcg	ggcgggtgta	ctgggtggcg	tggtggttga	ggcggtaagg	gatctggtgt	76680
tataggtttg	gacataaaat	gagacaacat	ggccacaatt	aggtatacaa	gaaaaaccaa	76740
aagtattgca	tattgaggac	tcatatttat	tatttggttac	acttagcact	taaaactagg	76800
tacatttaaa	ttaaaatcat	ttttattaaa	tgacatatct	aaatttacia	atactttatc	76860
gtagggctca	tagtgttttt	caaaagcttt	acgaaattca	gcacacaaag	ttgtttcgta	76920
aaatTTTTga	taatttcttt	tgcgtaacaa	tgcatgcaaa	aacttatcca	aaaatggaac	76980
agccaattcg	atggctttat	ctactttagt	ttcgtcaatg	ggtttggcgc	ccggtcgcga	77040
ttttactttc	aaaatataca	cgatcgcttc	caatggacta	ttgttcaaat	ccaaacatTT	77100
tagattgtgt	tcgtgtatcg	aatccgattt	taagattttcc	ttgtagtaca	cgtaaccgtc	77160
tttaggatta	cgtttataca	tgagaatgtg	cgataaaaaat	aaacgaaccg	gttttGtaag	77220
atcttcgaaa	tacgcttttt	cctgtgggta	tttcttgttt	ttggcatgaa	agtatatcga	77280
accattgaat	tgcatcgact	ctaaaaattc	atgatccgta	tacactacac	agaatctgTT	77340
gcgaacgccc	ctgtcgtaat	cgctaatgtg	taatggtttg	ttgttgacca	ccaacaatTT	77400
gtaattggct	tcgtatTTTT	gactaccctg	atatttgccg	cagacactgt	tgcttttGct	77460
cgaatcggcg	gtgcttttga	aaaaagaatc	gttacattct	ttgagttcgt	taatgacgta	77520
caattgcgaa	atcaatttGt	tggectccat	ttcgtcagtt	tcttttttgg	acaaggTata	77580
tttGtccgcg	tcgcgtttat	gtactacaat	aatggattct	agcagatcga	aaaagctaga	77640
tttGcccgag	ccgggttcgc	cgttcaaata	tataacaacat	ttttcgtagt	cggtcggTat	77700
gcctaagcta	gctccaaaat	gcatcattaa	caatgaatTT	tttacattaa	aatttGtgaa	77760
caatctaaaa	tacaaataac	cacgtacaac	ttgtttcaca	aatagcggTg	aatatgTTTT	77820
gacatcgatg	cgcgacatta	ttacacgcat	atagaaacga	gtcaaccatt	tgGCCaaatc	77880
gtccgacggT	ctggctacaa	ttaatttGtc	ccaccacaca	ctatatttGc	gaagtatcac	77940
tattgtattg	gcataatTTT	tgtaaaaatg	atcaaaaatac	tgttcattac	tattaccact	78000
aatataatca	ctattgccat	cgtcattgca	attatTTTTT	ggtgtctttg	caaaatcatc	78060
atagtcataa	ttgtcagcgg	cggTgacgac	gacattgcta	tcgatggcag	cgactgtact	78120
gtcttccatc	gttagaattt	ttaacaggat	attTgcagac	gaaaattcat	atagTaaacat	78180
gtcaatatcg	atcgtgtcca	atttGttgta	caattgatcg	attagctgta	accgacgctc	78240
gtacacgata	ggagcatatt	tttcaattat	aacgtcgttg	gtttgagcgc	ccaatTTTTT	78300
agtgtatgTT	tcgggGcgc	agtGcaaaca	ccaatcaat	tctacaagtt	gagcattgtc	78360

ES 2 555 165 A1

acaaaacaac	tcaaagatta	atgtcaat	gaaagctttt	atggtgacat	tcatttgagc	78420
gacgcacgaa	caagaagtct	gtgtcgtacc	tgcttcttta	cattcgacgc	aacgtaaatt	78480
cttaatgagg	tctgacattt	tagtatcgtt	caaataaata	ccgtatatga	ttaattcgtt	78540
tggtgaagag	ttccagattt	cgtgaaaata	ctggttcaat	ttagaatggt	ccgcgttttt	78600
gcattgacga	caattgtcga	acgaattaat	tatcgacatg	ttagttttga	tgacttttat	78660
gtcgcgacac	actttggcca	cgtgataagt	tttaaaaatt	tccatttcat	acttggcatt	78720
gttcagcatg	taatcgatag	tttccttggg	taaaaattca	ttttcatcga	tatatctaaa	78780
cggattgact	aagcaattgc	caattatgaa	cggacaacta	ttgtgataat	gattgatgaa	78840
cacattgaaa	acaccctggt	cggcaaaaaca	caaatacttc	caattattaa	atgtgattgt	78900
ggacaatttt	acgcttggtc	ctgtttcggg	tactttgaac	aattcatcgt	cttttttcac	78960
gggaacatag	tgtttgccgt	tgaacacgta	aaagctgcct	tgagactcga	gttttttcaa	79020
aaaacccaaa	cacaacacat	taggcggtaa	tttacaagtc	ataacccttt	cgtatgtgta	79080
tgcccatcgt	tcgttgaaac	tcatgtcgtc	attgagtgaa	tttaaatata	tacaatagtg	79140
tatggcataa	taatagccga	gtagcacgca	aggattttcc	attgaaaaaa	aatgtaaact	79200
atcacaaaac	ttcttgtaca	ctcttgtcga	caattgaaca	tagggatcac	atcgtgctct	79260
cactttcacc	aatgattcgg	catcgttctt	gtagagcgtc	aaacataaca	gttccaagta	79320
gagtttgatg	tcggtctcac	aaaactcga	tcgttgtcga	ctgaccattt	tccagacaac	79380
aatgattaaa	taatcaaaat	tgaaatagtt	actttcgtc	aaataacgaa	tcaaaacgtc	79440
accgtccaca	ccttcttgat	tttgcagccc	ttcgatcatg	cttgttttga	ttttgtccaa	79500
actgatatcg	atctcgtttt	tgatgagttc	atagttttca	ctgctcgatg	ttatgttttt	79560
gattatgggt	ggtgagaatt	tttgcacttt	cacagtttca	tagttactaa	aagtcttgtc	79620
gtcaaacacg	cgcatactac	gcaaatcgat	ctgaacgatg	tcgctaaact	ttggcgccgt	79680
aacacattct	tgcagatgga	tatcgtcacg	aatatattca	aacagatctt	tgctcgaata	79740
caccagtttg	ggtaggattt	tgacatacacc	cttgcgtccg	tccgacatgc	gtatcgtgaa	79800
cagtgtatcg	ttggaatcgt	taaaaatcga	atgtccggtg	aaaagagcg	tgtttcgatt	79860
gcacgtcatg	cacaattcga	cattcaaaaa	atgttccgga	taccaaacga	atagattaac	79920
attgccgagg	ctgcgattgt	gcggaacgg	cacatactcg	ccgatgtcga	tgtcaaattt	79980
gagtttcaaa	tacaaacgcc	atccaaaata	agaaatctca	atattgggcc	agtacacgta	80040
gtctcccgcc	gattcagttt	tgttggcata	ttcttccgcg	ttgctcatca	caaattcact	80100
gaacgaaatc	gagtcacgca	cagcttcgta	atatcgttgc	aatataaacg	gtctaatttt	80160

ES 2 555 165 A1

gatggcgaaa	tagtttcctt	gtacacacca	atcgtgactg	tctatacttt	ttacatgatc	80220
tttcgaagac	gacgcagccg	ctccaccact	atcggcatca	acaacaccga	atatttcggt	80280
cacatgcacc	aaattattgt	tggcaatcgc	gctattgttg	ttgcatgatt	tgtaattgca	80340
tcgcgtttgt	ttagtagaaa	ctgcgacaat	aagtttttcc	agaatttgat	aggatttaat	80400
taaaaacttt	tcctgcgtgg	cactatTTTT	gaacactata	gtgtcaacac	accccaaatt	80460
gacgacggtt	tcattgtccg	gttgttgaat	acgattaaaa	atgttctcaa	atattgcgtc	80520
aacactaatt	ggtgcggtgg	ccattgtgtg	tctattgatt	ttttttatcg	tgctcgcctt	80580
tttaaactct	tatcgttaata	acgttaaaaa	attaatcgag	gaccacaaaa	ggacgttgca	80640
attcggcgcg	tatatagacg	tgttcgattt	gagcacatcg	tccgcgcacg	ttgaacgtct	80700
gtttttgata	cgtcccgaaa	atgttgtggt	atacaatttc	gacggcgctc	tatggtatta	80760
tttggaatcg	ggtagcgtgc	tatgtccgcg	cgaattcgcc	atcgttaggt	ttacgtttaa	80820
cgacatcaaa	actgtcaacg	aaagcggctc	gttcaatatt	gtctgtacia	atgtgaatgc	80880
gttgacttta	atagaacatt	ttatgactct	aaagaacgga	ctcgcggacg	agagaatcat	80940
tttgaacttg	caaaacatta	atttcagtat	cattgatgtc	atcaatctgc	ttatacacia	81000
aggatacgtt	tatctagaat	gattgtacgg	aaaatttttg	atgacatcat	ttgttatcgc	81060
gttagtgaca	atattatggt	ctagaaaaaa	acatttttat	tatctatatt	gttgaacatg	81120
ctttcgtatt	cgattacatt	gttaacgata	atcgtgat	acagttgcca	gtcgttgatc	81180
ggttcagggc	atgtgtttac	gtgaacaaaa	tagtcgtagc	catgattggt	gacggccaaa	81240
tcgtcgacca	gtgttatgct	cttgatataa	ttgatacctt	gtttacgcaa	ataccacaag	81300
actattcgtg	gcgacttcgg	taaacgttta	ccatccggca	aatccaaaaa	aaacggtttg	81360
tccacaaaca	ctcgtttgta	atgattatcg	acgaggactc	gactcgtcga	cggtgatgat	81420
gattttttcg	ttttatgacc	gccgcatatg	actacgtcga	aataattttg	tagattacat	81480
cgatccatgg	aatagggcag	atgatcccga	tcaccgtacg	accacagcat	caatatgaaa	81540
cctttcgttt	tcaattcggc	tagactgtcg	taaacgaatt	cgtcgcgaat	gtttacgttc	81600
gtttcgtctg	tgatcaatgt	gctgtccaaa	tcgaaaacga	tcacgtgagg	catttccaac	81660
acgtaaattt	ccatgccgag	ctggtaaatt	tccatatgac	tttgaacata	ccattcgttt	81720
aaacatgcgt	acatgggaat	tttttcattg	acaacataca	cgtgtcctaa	agcagacggt	81780
ttgtaggcgg	ttttcaaat	caatctcaaa	tctcgcgatg	cgtcagcaca	tcgaagcact	81840
tgcataaagt	aacgtgacia	atcgattttc	gtcgatgtaa	tgcatatcc	gtcattgccg	81900
tggttatcaa	tacgaaaaac	gacgtactcg	aacagttcgc	gatgtttaaa	accgaccata	81960

ES 2 555 165 A1

gccatgtctg	cgtaactagt	gaggaaaaga	acgtgtcgtc	gaatcagcgg	atctcgcaat	82020
ctgagcgcga	cccacaagca	atgcattgct	accagttgta	tgtgattttt	agtgagtttc	82080
gagagaagaa	tcaacataaa	caattaatcg	atctcctcgt	cgaacactat	ccgtcgaatg	82140
ttaaaaaaaa	aacgtttaat	tttcaaaaata	ctggccactt	atctcattcg	ctgtatgcgt	82200
atgtgcccag	tgtgactaat	gcagaacgtg	aacgcaaaaa	gattcgcacta	tccacagaat	82260
gtatacacia	actgttcgtg	aacactataa	atgattttta	aatgtacggg	gaaatattcg	82320
atctaattca	caccacgccc	gagtacaaaa	ttaaatacgt	gtgtccgtgc	caaattatgc	82380
tcgacaaaacg	tgacgctatt	caatcgtacg	tggacaaaat	taaaacccaa	aaatttgaca	82440
gtaaaccgcc	caagttaaaa	aaagagccca	tcgacaatat	tatgtacaag	tactctttga	82500
attggaaaaa	tttactcatg	aaaaaaaaat	accacaacia	ttccaatacg	ttgcattcga	82560
acaatagtat	cgctactagt	tcgaattcga	acgttacgtg	tactcagaca	tcgtcgtcga	82620
aaacaaccga	tgtatattac	cacaacagta	tttacaagaa	gaaaaggaga	ctaaaaaaaa	82680
gaaatatatt	aactgacgaa	ttgattttat	ttaaacctat	taacagttca	ttaaaatata	82740
aattatattc	cataaacgga	atgtcattac	gcgcgtgtca	acacagtttt	gtgacagtgg	82800
aaaaacagac	gcgcgcaggt	gacgagattg	tgtccttcat	aaagtattgt	caaatttgca	82860
aaattatcgc	caccgcagat	gatcaataat	tgcgtcggct	gtacgaatag	gggttcgaag	82920
atcgtctcgc	accaccgctc	gaacgtctgc	gaccaccgct	cgaacgcctg	cgacctccgc	82980
cgctgatctt	tctacgtccg	ccagaatttc	ttcgtcgtct	tccgccgcca	ccaccaccag	83040
atctctctct	accgccgcct	cgtctaccgc	caccgctgga	actgcgtcga	cgaccgccgc	83100
tagaactgcg	tcgaccgccc	gaacgtctac	ggccgccgcc	gccgcctgag	cgctgccttc	83160
caccaccgct	gccgctgctg	ctttgagtgc	ttgatctacg	tcttcggtac	atcttgaaaa	83220
taaattattt	ctatggcgga	gattgttggt	tttttcgtat	acaccttata	aaataattat	83280
attcttctac	gtttcgacga	tgtcgcgctt	aattgtacat	taagcgaatc	gctacgcagt	83340
tgttgtgctg	tcaccgttgc	gtcgcataac	tctcgaatat	tgtccattga	tttgaatata	83400
ttattgtagt	cgctcgggagc	aaatttacia	ttggccacag	cgtaattttc	catagttgtg	83460
tagaacagag	aatttgctgc	attgtagaac	atgcgttgca	acgaaaaatc	gtccatcaac	83520
ctgactaatt	cctcgatgaa	atctgaatct	tgacaatagg	gtatcttcga	ttcttgaccg	83580
ttggtacatt	gtggttccag	tttgaaaatg	acatcggccc	ttccattat	gagttcttca	83640
attgtacacc	gtttgtcgcg	agttaatttc	gaactttgca	tgagcataat	tttaggaaat	83700
ctactaattg	gataattcat	tactcgtccc	aatgtaattt	ttaacatttt	tacatttgta	83760

ES 2 555 165 A1

aaatctataa	ttgaagttgg	taattctagt	agattcctga	gaagcgccac	aatattctgc	83820
atatcgattg	gcgacatggc	aggcatacat	tcgtaatcct	cagacatggg	tgtttctaata	83880
agttgaaaca	acggtttgta	ttgaggtggt	ttattcaaat	atatcatgca	agccactatg	83940
tcttttacgt	aaaattcggt	ggatgtgggt	ctgtttaatg	tgtaatgctg	caacaatcgt	84000
tgacaacacg	agcgtaacat	tgtagattg	ctgctcacat	ggctttgctg	ctccggtaac	84060
gtggtgcgaa	acaagttgag	taaatttccct	ctcgacgggt	gtcgttgcgc	agataacttcg	84120
accgttggcg	acgtttgtgt	attattagta	ttcgaagggg	gatacgtata	ttgactcgca	84180
agtgcagcgt	tgttgtcggg	gcggtctatt	tcggcaatac	gcgccggtgt	aaccaaataa	84240
tccactagct	catctaagt	caaatccaag	gtggcgttag	catccaccag	cagcggaaaa	84300
aacttaggcc	aatcgacat	gttcatgcgt	ctgtcaatgt	tgtttttcat	gttttcaatt	84360
tccaaaaaaaa	gcataacccc	actcattttg	gcaacgttta	cttactttga	aattttcaaa	84420
gtcactgtag	tttacgcggc	attgcctaca	aacttattgt	caaaaatatac	actaaataat	84480
cgcaaagttt	ctatggcttg	catagagccg	ttcaatttga	tcttgctggt	accgttttcg	84540
ataacgtcca	acaatcgttt	ggctacggcc	gattgtttag	ccaaaatact	caaaacgtta	84600
cgtttatgcg	gcgctggatc	ttttagtatac	gtactcgcca	aagtgtcgag	ttcgttcaac	84660
gattgtacaa	actcggcaat	gggcacttcg	ctgacatgtt	cttccccaat	cgatgaatgt	84720
ctacgacgat	tttgacgtcg	cgaagattgt	tgctgacggt	gacgcgcttc	caactgaatcg	84780
atggtttcta	tcaggtccat	tattgtaaag	ataaaccagt	gctgttctgg	ttgattagta	84840
cgcttatttc	tttgtcaaga	tcgtatttta	cacacaaaatt	tcttatataa	tgttcgggaa	84900
ctaggagatt	ttccatcaaa	gctacgcaca	aatcgagttt	tatcgttttt	aattttctcaa	84960
taaattgttc	gaactcgtta	ttgttgtaac	ctttgaaatag	catacggcac	acgttgcgta	85020
tttcgagttc	cgaagctgac	aaagtcttgt	tgggtgccgc	gtccaaatag	tgacgcatat	85080
aaaatccagt	gaacaccacc	gaggctactt	tattgatcct	tttcaattta	gtctgatgac	85140
caatctcgtc	catgaaacgt	ttgaacgggg	cgaacaatgt	tatatgatac	gaactcatgt	85200
tgagcgaaca	caagagcatt	tccagttcgt	tgctgactag	accgacggtg	acgcggcgac	85260
attcgttaac	gaacggttga	cacattttat	gattgacaaa	attagacgtg	gacttgctgc	85320
acaacagatt	gtacaagaat	tgtgcaaacg	aattggtgat	taaatcgtca	gcggtgaaca	85380
cgttgttttc	gtcaaacctcg	gttcgcaaca	atatattcaa	aaataacggc	aagccgaaca	85440
tgggtcgcaa	gaatatgtcc	caaccgtcct	gtatgccac	atcgaacgcc	gacaccgacg	85500
ccgacaaata	cctacaacga	cactcgaaac	aaagcaatcg	attgtcgccg	cacgaagaac	85560

ES 2 555 165 A1

ataatgcgct cagttcgttg atgtaggcg ttagaacggg tctataatat ttgccaagat	85620
atffcataat aatctgaaaa ttaggcactt gtttcatgaa ctcatcgcgc aaaaacaaac	85680
taaatatacg ctttatttca ctgggtgtct gtttactttc gaaattgttc tttatggttt	85740
cgacgcattg attgaactct gtaaaaaaag taagacctcg cactggtaca tactgtttct	85800
gatcgaaata aactgagaat agaacgtca atgaatcgat ttcggacttg gttaggcgag	85860
atccgaaact aacgttttca aacacgtcat atttgttgaa acgcaagcaa taatcaatta	85920
gtgtagtgtc catttttgat taaaaacgaa ttttttattc acattaagcg accttataat	85980
attgttgaat atttattttt aagcgtacag taattttcca tattacaatg aaccaacaat	86040
atcgcgatgc gataagaata caaaatcgta taatcacata cagatttggt ttggtgagaa	86100
ttttatatat acgtcgatta tatcccgagg aaaccggcaa aagtttagat cagattcgtg	86160
acagtttaac acatatcgta ccgcatttga aaaatctcca aacaacatt gcagatttag	86220
ctattcaaga tgcgttacaa gagatcaatc gactgcacgg tttggccacg ggtaccgttg	86280
aacatttacc caatacgaca aaaacagcga cgactagttc ctatttactc gatacacaag	86340
aaactatcgt cgacatgcc cctgagtatc ctggccaacg taatgaaagc gaaacattgc	86400
cagcgtcgac ttcgattcga caaacacca atcaacaaca cattactgac atggtaacga	86460
tcgttgaact tatcacgaaa ataaaacaac aaattcgaga cgaaaggacc atcgacagtt	86520
taaatcgtct agagacagca acaaaatcgt tgattgatga aaatgctcaa atcgaaacgg	86580
ttcgagaacg tttgtctaata gtgacgttat tgttcaatgg agataatfff ttagaacacg	86640
atcatttaca acaaattgcg aactctatc aaaaatatag caatcgggtc attgattatt	86700
ataacgcaa catttccaag tttgtagccg aactaaaaaa atatcccaat ttgatcatgt	86760
cgcagtcccc gtcggtgctg aacgctttgt cacatatatt acagtatcca aaaaatgttg	86820
gcgttatcaa aatcagcaac gcacaatacg aagatataac taatgccctg gtcaaagcca	86880
caatcaacat ttatggaaca atgcacggag tacgatatac tcaaccgtcg ccgttcactt	86940
cgccagtaat cgaaccgat gtaacgacag acgatgagaa cgatacgttc gaggcaatgg	87000
aaatagacgt tcctcagcaa caacaaaaag tgcggcgcaa acgcaaagcc agaactcggg	87060
caccgacaac ttcgaacgaa aaacgacgag ccgaaataca gagtaacatc gtcgaaccgc	87120
cgacgattgc agatgttgtc acaacagatc aaaccgtaat cgcaccgaca ccgtcgtcga	87180
taccaagtta cacggccgct gaagcgggtg atcgtgcaaa ttttgtggat aaaaccgccc	87240
agcaatatac gtctgtggca tcgacgtcaa cgccgacttt gtttcgtttg gttttaaaca	87300
atgtaccaga tttacaggat caacatttaa tatacaaacc aattgatcta atgatacctc	87360

ES 2 555 165 A1

tggacgtcaa	caactatgaa	catctgtttg	ctatgattaa	acaaatgaat	ctgtccgtgc	87420
tcgacaacaa	tgttcatttt	caggaaatac	taatgcccac	cgcatattat	ggcgcaacaa	87480
acgaatccgt	cgtgcactgt	atttggtttg	ttatactgtc	atggcgttac	tttgttcaat	87540
gtgcgcaaaa	ttttacacaa	atccgattgg	cgctggctgg	tcagaatfff	cgcgatcctg	87600
accgagtcgc	tttgtatttg	ataaaaatac	actatttata	tttctacagg	caatttataa	87660
gtaacatact	agctagtaag	cgtaccccat	ttcgtaacgc	taaaattgaa	aacgtcatac	87720
gcacacaaga	tattgttgta	caaaaaacct	acaataaatt	aatgtttaat	ttcgagaaac	87780
cgggcgccgaa	ctccgaacgg	cctatagagc	cgttagtact	tttaatggcc	ggcaacaacg	87840
aatgatgctc	gttctagccg	tatttatttt	gttgtcattc	atatttgccct	tgggtgcctt	87900
gtatttgctg	agacagaata	aacgcgattt	gcgacgtcaa	ctgtattatc	aatacaaata	87960
tattcccga	ccattagtaa	gtctagtaac	cgtacacaaa	ttgaagactt	tacaataaat	88020
tatttcaaca	atatgacgtg	tccttttaat	attaaagtat	gcatcagtga	acgattcttt	88080
gcttttccct	acgaatattg	tattccacaa	accgatctag	gcaacgcacc	agttcgtcaa	88140
ttggtcgtgt	acgtgccaac	cgacgacgac	attcaatatg	tcgacaagac	acagttacaa	88200
gcgcaattcg	attctatact	tgtgtacaga	cacgaaccga	gcgacaaaat	cgaaagtaga	88260
gcccctcgca	agaacgctac	agccactata	gtttactgga	atcccattgt	gcccataaca	88320
gaagtgggcg	ttggtgagac	gcgcgttttt	agcgtactgc	tcacaaacag	tctgtttctat	88380
tgtaacacca	tgattttaga	tggccaagca	cccatgtgtc	caatagaatt	cagacgcgac	88440
gtcaaatacg	acaaactgat	accgatcgc	gcaaatacgc	ctttgtttca	cgcgcgagaa	88500
ctgctcgacg	acaatattaa	tgactttttg	atatgcttca	atgttgagac	ctcaacaatg	88560
gtcaaaatat	tgaacgtcaa	acgtgtactc	agcatgatgg	gttttagaaa	tgtaccggca	88620
cgttacacta	tcaatttgcc	cgataacgaa	gtcgacacca	tctataataa	attgacatgg	88680
gaacggactc	gtcgtcta	gaaaggagac	gtttccagtg	ccggcgcgcg	atgtctctac	88740
gtaaatacgta	acgcgctttc	gttcattaga	caagcgcagg	aattgttggg	tctgaaggat	88800
tattcgcaat	ccattgttga	ttttgtagta	aaatttcaat	cgctcatcat	accgtacatg	88860
atagtccccg	acatattaat	caaactgaac	acactagaac	gtttcaaaca	tgtacgttta	88920
tattgtcaaa	atgacagtta	cgcgatcaca	tcttttggtc	ccgtacccaa	caatttgccc	88980
gaagacaatt	ctgtcgcggt	cgattacagc	gacataaaca	acagcaaaca	tttgttcgat	89040
gtgcatcaga	aaatatctag	cgacagcaac	attgacggac	tacgagtgtc	ggcaatgcgt	89100
tacaattact	ttttctaagt	gtcattacaa	ctaataacat	tggttttttg	tgatacgtta	89160

ES 2 555 165 A1

attatgcgac	atagaaacgg	aacagttgcc	gtattcgccg	ataataaccgt	gccggcctcg	89220
atactcgatt	acgatcaaat	caatcaagtg	gttacgcgaa	atcgcacatt	tttgcgtgat	89280
ttcgttttgg	tcatcgccag	tttggtgata	ttcgtcatga	tcgtaacgtt	catagcttta	89340
atatatagta	tacaaaaatc	gctagaactt	caagtcgcac	gcaaacaaaa	attgaacgaa	89400
acattattgg	ccaattacga	ttaccgtact	cgaaatcgaa	taagataaca	atthttgtaca	89460
tatcaatata	ataaaattca	aaaagattat	tttcaaagcg	tttcattaat	acaattatat	89520
tttaaattta	aactgattag	cgttgggatt	gtcataataa	aagtagttgt	cttgtcgttt	89580
gatcacgttg	gattgtagat	tgcccactgt	caacgataca	tacgacagag	gttgtatgag	89640
atcatcaatg	ttcagccgat	gattatagcg	cgatctgttg	gtggcgtcgt	tgatggtcac	89700
ttcgttagtt	tcataatcga	caagtataat	gtatggaaaa	ttaataacac	atthttatgga	89760
cgaatcgttc	gtttctatta	ggaacgtgtc	gggtgtcaaa	cgaataatac	tagtgtcatc	89820
gtattgggtg	tgactttgaa	cgagcaaact	gaaacacgat	gtgcccgta	cgttgttgat	89880
gctttcaaag	ctaataatct	gttcgacggt	ttgcatgttt	gccacatcga	tggttcttat	89940
cacaaagttg	gacatattgg	gactgttcac	tatgttgtga	tgcttggcag	tgacacgatt	90000
atacgatata	atattagagg	gcgcggtcca	cgccggatcg	ttgggcaaat	tgacgttcaa	90060
gtctcgagcc	aaaatgacac	agcgggcatt	cgatgacaac	atctgcaaag	cgcgaatctt	90120
gtcgtacact	tgcgatcatg	ccagtcgatg	gtacagtgtg	taactgaaga	attcaatggt	90180
caattctgca	aaactacaat	gctgagccat	aacacccgca	ttggtcgtag	cgcatatacc	90240
agtgtaagca	atthttcggat	gaaaactgct	cgttgttggg	ccggtcgtgg	gcaccgacac	90300
tataccgttc	aaattggtcg	tgagtaacac	tcttgattcg	atgccgagca	taccggaacg	90360
gtattgtatg	atcgctccat	cattggccca	tatthttgca	gtcatagccc	acagaggcgc	90420
atgaaggttg	ttgttctgat	cagcttcgta	ataagctatt	tcgggcgatt	gtcccaccac	90480
cgaaccaaag	tacgtgttag	tgcgatgga	caaaatthttg	ctataatcac	cgctgacgac	90540
ttcgthtttg	taatcgatga	acgtaccaat	aacgttagaa	tagttgctac	cctgtcgtgc	90600
tagaaccgcg	ggattggcgt	aacctctagg	actgccact	aacgatatac	actthttctaa	90660
attgtacatg	ttggcaacgt	cgtcgccaaa	caaaaagttg	taatagctga	atgtgaaata	90720
actattgatg	agataaccgt	aggctctaac	atcggtgtgg	tcgaaataag	catagtcgta	90780
atgtataccg	ttgccttgat	gaaccagcgg	aaaacgaatc	agatcgagca	cgtaggccat	90840
ttcgcgttct	tgcgcaatth	gccggcatga	atatccgcgc	aacaattgtc	cataagcgta	90900
cggtagaccc	atgcgcattg	cgthtgcggc	gthtgcagc	cagcccatcg	acatggtcgg	90960

ES 2 555 165 A1

ttccggtagg taataacgaa gcacttcttc cacgggcgct gttaaattat agaatccccg	91020
caaaacaata caagtgtttt ggaaaaattc cggcatagta atactgaaat gataccaatc	91080
cactctttcg cccaaggag ccgcgtttat cggcgccgga aaaggtaaac gatcgtgtat	91140
tagcattagt gccgttttca aatttgttgc caacgttgcg tcatgatata acgtatcgcc	91200
cactgtacta aagcgtacac cgtaaccgat tagtgtgtgc agagccgtgc caaaatctga	91260
agcagcctga aacggttgta ggccaacaaa aatgttacca tcattcgaga acagtcttgt	91320
tggatttacg attttctcgg ctttttgcac aaatttcggc accaacgtcg ccatatagtg	91380
ttgttcgaat atttttaaat catcttgtagg gggcgcaggc agcacaggtg gatttatttg	91440
aaaacatggc aatatattgc cgtttgttgt gcgcaaataa aacacaataa ttactacaat	91500
agctatcaat acagcaatta cggcacaat cataatgtat tcgcgtataa tacttatttc	91560
atgtctcttt ccattagcat tctaaaatac ttccaaatga acagatccat gtacaatatt	91620
ttattatcgt ccacgatttg ccaaggttta acatcgccgt agtagttgat cacactgggt	91680
tcgagatfff tgctgagacg ttgatagttg ccagcattcc atacgtacat tagggacaat	91740
tgagtcacgc taatattggt tttgatcaga gcttgacgaa atatttgttc atcaaaaccg	91800
ttgtgatagc gattcttcat tagacattta ttgtttttat tcagtaactg ttgaatggtg	91860
ctgagcaaat ctttatcggg attcaaaacg accgttcctg ttttgcccaa aattttgtta	91920
tacctaaaga acgctttcat attggtaggt gtaatcgtgg caccgtgtgc aaaactatca	91980
tagtatgtat aatattcggg acaaaaacac agtgccggcg ctgtcaaatc gaacaaatga	92040
tcaatgttac gaatgaccaa ctggtcggcg tccaagtaaa ttattttaga ataatcggac	92100
attgacaaac attgccattt ggtaaacgaa tagttaatcc atttgccgta caattgatcc	92160
tggcgccgag ttaacatttt cggacaagag tattcgataa aatcgacaag taccactcga	92220
gtatagtaac gaataagcga ttctctagcg tgatcgctga catcatttgt tatcatgcat	92280
attaaatcat gtttggtacc cgatagtaac aaacttttag ctaataccaa tgcgccttct	92340
acgtactcgt cgccgagcat gaccagtgtc acgtacgcat acattccgat atctccttaa	92400
caattgtacg cgaataccaa tcaccaaact ttgcccgcac ttttttghaa tttatcaaat	92460
gttgcccgga ctttttcaaa caaatgatgt catgaagtta caatgttatc tcatataata	92520
taatttgggt gtggcatgaa ttaattatta gcaaaagatc acggctcggt tcgaacgaaa	92580
agatccaaga ccagtttaaa aatacgttat ctttgggcgt ggcgagattc gtaaattacg	92640
tttgcgattg gacaactttt aaatcacgcc atatgacgtc atttgttttt tgggtcaagc	92700
cgtggaatgt tctagaacaa attttatcga tctttgccga cggtttcata tgaaagcgcg	92760

ES 2 555 165 A1

ggcgagtttc	gaatttatag	atgatgcaat	attttaaacg	aatgacgtaa	tttgtttttt	92820
tgggtcacga	agcgaacaa	aagatcacgg	cccgtttcga	acaaaaaat	ccaagactag	92880
tttgaacatg	cgcgaaaatt	tttattttgg	tagatgatgt	catttgtttt	tttgggtcac	92940
gaagcgaaag	atcacggccc	gttttgaacg	aaaagatcca	agactagttt	aaacgtgcgc	93000
gggaaatggt	atcttcggta	ggtgacgtaa	tttgtttttt	tgggtcacga	atcgaaacaa	93060
aagatcacgg	cccgttttga	acgaaaagat	cacggccggt	tttgaacatg	cgcgataaat	93120
gttatctttg	ggcgtggcgt	gatttgtgaa	atctgtatgt	gattggacga	ttccaaaatc	93180
acgccatatg	acgcaatttg	ttttttgagt	agtgtcgtgt	gcaaaatgtg	tttgaatcat	93240
aaattgaagc	aaaagatcat	ggtccgtttc	gaacaaaag	gttcaagaca	agttgcaaca	93300
tgcgcggaaa	ttttggtaga	tgacgtaatt	tgtttttagg	tcgggccatc	gaatgttcta	93360
gaacaaattt	tatcaatctt	cgccgacggt	ttcgtatgaa	agcgcgggcg	agtttcgaat	93420
ttaaagatga	tgcaatattt	taaacgaatg	acgtaatttg	tttttttggg	tcacgaatcg	93480
aaacaaaaga	tcacggcccc	tttcgaacga	aaagatcacg	gcccgttttg	aacatgcgcg	93540
gtaaaatttc	gtgtaaattt	aaagtgtggc	gtgatatgac	gtcatttggt	ttttgggtcg	93600
agctatcgaa	cgttctagaa	caaattttat	caatctttgc	cgacggtttc	gtatgaaagc	93660
gcgggctagt	tttgaattta	aagatgatgc	aatattttta	acaatgatgt	catttgtttt	93720
ttgggtcacg	agtagaacga	aaagattacg	tcctgttttg	aacgaaaaga	tccaagacta	93780
gtttaaacat	gcgcgggaaa	tgttatctat	atcgatgacg	taatttgttt	ttcaaataat	93840
gccgtgtgaa	aatgacgtaa	tttgtttttt	tgggtcatag	atcgaaagca	aagatcacgg	93900
ccagttttta	acgaaaagat	ccaagactag	tctaaacttg	cgcgggaaat	gctatctttg	93960
gtcgatgatg	tcatttgttt	ttttgggtca	cgagtcgaaa	caaaagatca	cggccagttt	94020
tgaacgaaaa	gatccaagac	taaaaatagc	ttaactgtgg	gcgtaacgca	atctgtacaa	94080
ctcgtttgtg	attggacaac	ttttaaatca	cgccatatta	cgtcatttgt	ttttttgggt	94140
caagccgtaa	aatgttctag	aacaaatttt	atcgatcttt	gccgacgggt	tcgtatgaaa	94200
gcgcgggcca	gtttcgaatt	taaagatgat	gcaatattct	aaacgaatga	cgtaatttgt	94260
ttttttgggt	catgagttga	agcaaatgat	catgggcctt	ttcaattttt	gaatcatata	94320
gttttagcgat	atgacataaa	gccgttttaa	acgaaaagtt	tgttttatac	gaatgggtgt	94380
catttgccgt	ttcgaataca	acgggtgtga	acattgctgg	gacatttttg	atagatgatg	94440
tcatgctaaa	attgtgaata	ttacgcagac	attttcgata	tagatgatat	catactatta	94500
aacatataaa	aatatgatgc	aataaaaaaa	atgatgtcat	ctagttgacg	ttgctttggc	94560

ES 2 555 165 A1

gcaaattatt	ttggtaattt	tccatgcata	tttcgttatg	atatcatcgt	taaatacgtg	94620
attgtctaaa	atcgatcttt	gcggacaatt	ttatatcaaa	atgccggcaa	atatcgatta	94680
actgaataag	caagcgtacc	atcatgtag	ttcagttgac	ggtgtttggt	ataatattat	94740
tagttttgtg	cgттаacatt	ttgtacgtag	taacaaaatt	aaactacaca	gagaaaaaag	94800
cgacaagttt	attaaacggc	gacatggaat	tgctgtatca	tcaaacgggt	ctagtcaatt	94860
gcacacacac	tcggctacct	tgсattgtaa	cccagcaatg	tttagataat	tgtgсcagtt	94920
tcaatatgat	aaataatatg	gaatgtgatc	agggattttg	tactattcgt	gaagcgc aaa	94980
gttcttcaaa	taacgacaac	gacattgaat	gtgacgcaac	caaaggattg	attaаagttt	95040
ttactgccag	cgaatttgtc	atcaatcaat	tgtgtataag	cacgtatcgg	gacgtgttcg	95100
acgacgacgg	cgaactgcgt	ccgtatatat	gсgaaaacgg	aacggtcgat	attgatgtgt	95160
tgaatcgacc	gtttagcgtg	accgattgtg	aatgtgctcc	cggttataaa	cgatgatтт	95220
ttcaacagac	tgctttggca	cgсacagtac	ccgtttgtat	accaataact	gсggtagctt	95280
tgtattcgaa	aatttatcaa	taaaatatgg	tgttagtaat	aaataaaaac	tctgctgccg	95340
ttgccagcat	cgattcgatt	agcaacgatc	gcaaagagaa	acgattgtgc	atatggaatt	95400
tggtagtgcg	ttattatatt	cgcaaccac	gtattcaatt	catgtttaaa	cagcgtcccg	95460
gсgatgaaat	aatacataat	cgacattgga	caaacatttt	ggaaaattgc	tatatgtgtg	95520
aaacagaaaa	aagacgtttg	ttgtcgtact	tgtcaaaaact	atacaaacag	tattgtgtgg	95580
atcagatgcg	aaacgttgat	gtcгacgaac	tagataggat	atggtgtact	attgatgatt	95640
tgtgтаааа	atgtcgtttt	tgatataatt	ttgttgттt	tattttattt	acacgtacgt	95700
atatgtatcg	ttctactgaa	taagcгcgt	ataaaattta	tacaatagaa	acgacgacat	95760
ggccgttgaa	caattaaaac	agctcaatga	cattcaaaaa	tatttgctcg	aggcagtcgt	95820
agaggcttgt	aaatttattg	gcaaaaatcc	tgaagcгatg	ccggcaagtc	aattgttggt	95880
gcaattgatg	aacactcgta	gtagtctgaa	cgaattgcga	cagaacgсcg	tcaatattat	95940
cgattcagac	attaacgagt	ttgtgtttaa	tacaatagct	gaaatggcac	tgatcaacga	96000
cgataccata	acgatggtac	agagtgtcgc	cgactccttc	gacgacgact	tcgaacaaag	96060
acagaaccat	gaggaaacgt	tgссaccaac	agaaaгgata	aacatcaata	tggtgaattt	96120
acaatacgaa	atgggсcggc	ttgссaccat	tgtcaacatg	gaaagtatag	aagattttaa	96180
atatttcccc	gagttgacgt	acatagtcaa	tcgcaaacac	gtcaatgaaa	tacaactaac	96240
agaacaaaact	ttgtcгcgtt	tagattgcgc	cacgcttatg	gссaacgcat	ttttcгcсgg	96300
caacgtgcca	aacttaaatt	ttgacaccat	caaatcaggc	gсgacgggac	tattgсgtca	96360

ES 2 555 165 A1

aaaattgatg	tgctactga	attatttcaa	aaatatttgt	ttcctattga	atatgaaaag	96420
tgattgggtc	gaaacacgca	taacgatcga	acgttacgtg	tgcgaaaatc	gtatatcatt	96480
gtataattcg	gagaagcctg	ttaaaggtag	cgacgtgacg	gtggcgctgt	acaatcacga	96540
aatcgactat	aacgaacaaa	acgtaccgga	cgcgcacgat	ttaattatag	attatgtcga	96600
caagcgatta	ggcagcgaca	ccgtcttgac	cgattcggatg	acctatgaag	atataatggt	96660
tttgcgtttt	ccagaattgt	acgcggccat	gtactttgat	tctcgcgatt	tggggcgattg	96720
cgattcattg	tgtgtccgcg	acgtggtaaa	gtttaacaca	gttttaggaa	cggcgggggc	96780
gccaaaattt	gtcgaatcca	tattagacac	ggccggggtt	gtgtacatta	atattttggc	96840
gttagaatcg	tgtcatttga	agaataatgt	aggcagtgcc	aacagcgatt	tagcatactt	96900
agacatgtcc	attaatcggt	tacaaactcc	gttgatagcc	aatcgtttgt	ccattccgtc	96960
aacgggcaac	ggcggcaaac	ccacactata	ttcgtcattt	tggggatgtc	cagaagaatc	97020
gagaccgttc	agaatgctcg	tagaattgat	gacgtgcgcc	gttgccgatt	acaatatggt	97080
ttatattgct	agcgattcgg	aaactcaatt	cgaaatggaa	gataccattt	tgatactaaa	97140
cgataatttc	acagttcgtg	aaatatataa	tatggtgacc	aattacaagt	ttaacaattc	97200
aattcgctac	aacgttttaa	ctctaaacga	aaaacaatcc	aaatctaac	gaaacagaaa	97260
acaaactagt	atcaatttag	attaagttaa	catttgtgta	ttttacaata	aatataagcg	97320
ctacattcat	gcggtctatt	gtcgttgtgc	tcgtttacac	ataatggagt	cgattgatgt	97380
tgacgatttc	gctaaacagc	taatagcgga	caaatgtagc	gctttgatag	aatcaaacaa	97440
gatgctttcg	cccgacatga	tggcgatggt	gaaattggcc	cgcgacgaat	atltcaaaga	97500
cccatcttcg	aaaaattacg	aaatattaaa	aaaactaatt	ggtcacacaa	aatacgtgga	97560
cgattccatc	gactgcaaag	atltcaatcg	ccgcatgtta	cttatcgcca	tcaaagtgag	97620
cgcttcacgt	gcgcgagact	atlttaacaa	atacaaaact	gtattcgaat	tggctttgaa	97680
acgtttggac	agcatcaatc	ccgatatacg	aagttcgctt	agcgtctctg	tacaacacta	97740
taaagaatgt	ctcgacaatt	tggacaatcc	ccggaaggac	gaacatcacc	ttgtcacttt	97800
tgccaaagaa	attgctacga	aaatattcat	cgatacaata	gacgtgtaca	gttacacgaa	97860
caaaagttct	attcagatga	cgactacatc	gacacgtaac	caatgcgcga	cgctccttat	97920
ggcaaactat	ttatcaaatc	gtaaagcaac	aagtacggac	agtctgctag	cgaaaacatt	97980
acagttgaac	gcgtctcgca	agcgacaaca	caagcggaaa	aatagtgcaa	ctttattaga	98040
cagcaaagtt	aattctttcg	tgtacaaggc	acagatacac	gatccgcccc	aatattacgt	98100
tgcaagagct	ctgttcacat	tgtagagcca	gttgttatca	tggaaaaaca	ccaaatggac	98160

ES 2 555 165 A1

ttgtacaacg	cgttgatgca	gcacaaaact	aaaatgacaa	gtttaaaaca	attgtcctta	98220
gaagcgttgg	cggaacagca	cattcgacac	cgtttacaga	tacccaaaca	tactgtgaat	98280
gtttgtgtga	acgacgaaac	gacggtttca	gtattgtgct	atcctaattc	tcaaacaaaa	98340
cacggtttgt	tgattcggaa	acctgttaaa	gatctattct	tcgacaacga	tcacgattgt	98400
gtacagtgta	taatacctag	ttgtgtaaac	aatgatgttt	gtaataatat	agtttttaaat	98460
cattggcaat	aaaacaatac	ataaaaaatg	caaaaatttt	ttatttatct	cattatthaa	98520
atacttttat	ttaactgata	aaaacctttg	tcatatcgtc	gattgatcta	cgacacacaa	98580
cacatthttt	tactttgaaa	gcacattctt	cacaacaggc	caaatgatga	cacggtaaaa	98640
acatgtaatt	gcgttcgttc	acgaagcaaa	ctttacatgt	acgtatgtca	cattcagtag	98700
tttgattgtc	ggaattactg	ccttcttttt	cgacacaggt	ttcggtgatt	accgtctgca	98760
cgaaatcttt	gcctttttcc	gatactacaa	aatcacaatt	tctgtaccag	cgtagcgtgtt	98820
ctcgccatgg	ttcatgcgta	agcgtccaat	tgcttaattt	tccgccgcaa	tgaaaacata	98880
ttgtgatatc	atctctaccc	gtatataccc	aaccagcttc	tgctaattta	ctcttcaaaa	98940
ttatcagtg	ttgcggccaa	ttgtcaaacg	atthtaaacg	atthtcataa	gttgaatagc	99000
ttgatagttt	ggatttattt	ttgtaagatt	cttgatcagc	aatgtaattc	tgthctgaac	99060
atacgthtg	atcgctcata	attgatttga	cgtaagaaca	ttgcggcgcc	caacgtgcgt	99120
gthcttctag	cggatcgtct	tcgtgttgcc	aattcatcat	ttcgactthg	caaaaocgac	99180
atthtacatg	gtcgtctthg	ttcaaataat	agaaaccggc	ctgagccatt	ttagcacaat	99240
ccataaaaata	atattgtaca	ggccaatttg	caaacgtaac	atatagatata	gattcagtht	99300
ttaataattc	caaatcggat	tccatatagg	acatcatcgc	acaagcggcg	aaggacaacg	99360
ctctactgaa	ttctctatcg	acaagacagg	ctthtttata	tctaacataa	aagagcttac	99420
taaactattg	cgtagtattt	tacgtaaatt	ttgtthatta	gatttgacaa	gtaatgthtt	99480
tgtaaacatc	aaagcctthg	atgttactth	ggtaaacaca	aaatgaataa	aaaaaagggt	99540
taataaaaaa	ccaacaaacc	gtaaaggaaa	thtattgctc	acacaaataa	cattacagat	99600
thgttgacgt	cgthgcttct	gtagcagatg	thatatctth	thgagtagtg	acaththcaa	99660
tagccggcac	attccctgg	attatgthtg	attcatcgta	aaatcgaacg	thacatacat	99720
tcttgacaaa	gtaaththga	caattattca	tgtagtgac	gacttgthtg	gccgaatata	99780
cgtagcctgc	attggaatgt	cgacgttgth	gcgtggaagg	cacgagthct	thggccattt	99840
thtcgacaat	attctccacg	atagcattta	tacgatactt	ggcatcgacg	ctthgcgtca	99900
aacaththggc	gacacaatcg	tcttgcgca	tcaaatctaa	cgththaaac	tctthcaatta	99960

ES 2 555 165 A1

gttttgtatt	aacagttttg	ttacgttgac	acatttcgac	atcggcgcga	tatttggcac	100020
gtaattcagt	ttcgtcgcgc	acctccattt	ctgtgcacaa	tttgttcgta	tagcgcgaaac	100080
cgtagaatac	atgaggttcg	tcggcccgta	tcttacacca	caccatcact	gaattggaac	100140
atcttgagttg	taaaaatttg	gtcgaatcgc	acaaccacgc	gtaacgaggc	gacggcttaa	100200
atcttttttg	agtacacaaa	gtgtcacggt	agcgttttgc	cactttgtct	tgcatttcta	100260
tcgcatacaa	ttgactgcga	cacatacga	tacgacgttt	gccattgact	attcgttcgt	100320
aaccggttat	gtattcttcc	ttttcgggct	gttttgtcag	gaccggtagc	acgcgattgc	100380
ttatcttttc	gagcgtttga	cgcagtcgat	gattttcgtc	aatgttatct	ttggcgagga	100440
gtgcgttcgc	tgcaaaactga	aacattgaca	tgttagcttg	atgtgccatg	tccttcattt	100500
gtagttgcat	tttgaactct	cgctctttgt	actcagacat	ttgctgttcg	taattgcgct	100560
tcatttccga	catattcgtg	ttccattccg	cgatttttat	attggcttcg	gacagttgca	100620
attttaattg	taacgcttcc	atctgaacat	tcgccaattt	ttggtcgtaa	ctcactactt	100680
cagtagaatt	gtctgtggac	gattgtcgcc	tgttttctat	actatatttt	ccagttcgtc	100740
tcaattcggg	caagacctct	tcgaatagcc	aactttgaaa	ttcctcggct	gcaggtagct	100800
tagaacgcat	aattaaagcg	taaataccgg	cttcgggtgat	gaaaagcgta	ttcggttgcc	100860
aatttaatgg	catttctata	gaatctgatg	acgtcacaa	ggagtgttga	ttcaacaccc	100920
cctttatttc	cgcccacggt	ttgcgccatt	gcggtttcac	gtgatcgtac	agtgctcttc	100980
tgggacattt	gtaaccctaa	gcttcggcga	caccgtgacc	cgaacacaga	aatcggtttt	101040
cttcgatttc	agtaatccaa	acttcacca	atttacattt	gcgatttaca	agatacatct	101100
ctaaaacagt	gcgacaactt	caaagtgtag	acttaaaatg	aacgaaatat	taacacgtta	101160
caattgaaag	ccatacatac	atcgaaattg	tcctatacat	cgaaatcgtc	ctatacatcg	101220
aaattgtcga	tgtgactaac	aacaaaaata	agatcgaata	tcataatgaa	agctatttgt	101280
atcttgagcg	gtgacatcag	cggcgaat	tgtttcagtc	aagaatcgcc	tttacattta	101340
atcaaaatca	ccggattcat	acttaatttg	ccgcgtggat	tgcacgggat	acacgttcac	101400
gagttcggcg	acaccagcaa	cggatgtacg	tccgccgggg	aacatttcaa	tcctacgggc	101460
caaacgcacg	gggcgccaaa	cgcgaccgtg	cgtcacgtcg	gcgacttggg	caacgtcgaa	101520
tctttcggta	taaattcttt	gacagaagtc	aatatcgttg	ataacgtcat	gtctttgttt	101580
gggcctcata	gtatttttagg	tcgcagtctt	gtcgtgcaca	cggaccgcga	cgatctcggg	101640
ttgactgatc	atccgttaag	tcgtataacc	ggtaattccg	gcggccgtct	cggatgcggg	101700
ataattgggtg	ttacgaacag	ctataaagag	gcttctgtaa	aataatcggg	catgtcttct	101760

ES 2 555 165 A1

gtacgatgtg	tcatcgtaac	gttattggcg	ctcgcgacag	tgggttacta	tggcgcgttc	101820
aaaagtgcaa	tagccattcc	ggcgacggaa	tctatgaagc	agatcagttt	gcgcgtccac	101880
aacaactatt	ctaccgttga	aacaaacgtg	gaattgcttc	aaacggcgat	atcgctcgcg	101940
atcactatcg	ttttgtcgat	tgtatttcgt	aattttgacg	cagtatgtgt	caacacaaga	102000
ctgctcggcc	tatcggcggt	gggcatgttt	ctcgatttga	cattgcaaat	atatttggcg	102060
atgaataccg	ctacggtttc	attgactttt	gtgtatgtcg	ccacgatgac	tgtagcattg	102120
ttcggaggcg	tttttctatt	ggaactgtgt	ttgctcgatt	tggttaattgc	tttaatgtac	102180
aacaacaata	gtagcagcac	tagcaaagcg	acgcgttgcg	attattttaa	atggatcgta	102240
catatgcggt	gcgcaaaatt	gctaggacaa	agtttggttc	aacttatacc	gcccttgttt	102300
gagatagatg	aaaatcaaat	gttgcacggc	gttgccgcgg	gttctgttac	aagttttgta	102360
ttggccatag	tggcgttaaa	tattatgact	ccagcacata	tgtttatgga	tgattataat	102420
gttagcgact	taattgaaac	atatcgagct	gttccgttcg	acaacgatgt	gaacatctac	102480
cgaccgacaa	cattagtaca	atcgctgacc	acattgacca	acgtaaagtc	gacacgaaat	102540
aatcgttttt	atgtaaaata	tttaatagca	atactgattt	atagtatgta	cgagtcgcag	102600
caaagcgaac	tcaaatttag	ttattacttt	cagaaggata	cgataatgtt	gcccaactcgc	102660
gacataagaa	tattgaacgg	ttgtcagtac	ataatgtttg	cggtcatggt	atggcccttg	102720
gttactttgg	ctagtcgtaa	taattcaaca	ttatatgtaa	acatgttcta	tatgtcgttg	102780
gcgtgcaata	ttttggctcg	tataattcaa	tcttacgctt	ggtactctca	tgaaactcct	102840
gtgtggattg	tgtcggttgt	tgcgtcggcg	ccaggcccaa	ttgctggcgc	tttaatgcaa	102900
acttttagtgt	acaaattatc	tgacaacaat	ggtcattatt	ctaatttgat	cgcaatcacc	102960
gctgatcggg	gcttgttagt	tatatttata	ttgttgtatc	aatgtactgt	gtatgtcgaa	103020
catttttcac	catttttgat	tacattatgt	tcattgatcg	ctataataac	aatcactatt	103080
gttaatacac	caattaaaat	gtggttaaaa	gatatacact	gctaaaattt	gtcattggat	103140
aatgaataaa	acactaaaac	atatttttgt	ggtattttta	tttagacaat	tcaaacgtac	103200
ataacagaga	accgtaatcg	tcgggcgaca	atcgtattcg	gttaggtttt	accaatccta	103260
tattttctcca	cggtggtaat	attgccatgt	ttttgcggat	gcaatacggc	ggaaocgtttt	103320
gtatagttac	attgatgtga	tagtttattc	ggttgtccac	ttcaaagttg	atcgtgccaa	103380
aattgatcaa	cacatctcca	ctccacatgt	gttctacttt	gccgattatc	cagttgttat	103440
cgatgaactc	tttgtaatac	gatctgttgt	cgcaatacat	gccgtaccaa	tcgtaattgt	103500
cccaacttag	atttttttca	attaactttg	tgctaccatt	ttcgtagaca	atttcaacgc	103560

ES 2 555 165 A1

acactttcca	atggcaattg	tacacgggac	tttgtaaacg	caaaatTTTT	aattgacgca	103620
ttatcatggt	gcatgatttg	gtatcgtgac	tattgtacaa	cgaaaacgat	acattacgta	103680
aacgaacagt	tataggagac	tggtctacca	tacaatcgtt	ttcaaaaaga	aacacttgtg	103740
atcgccacga	aatcatgatg	aatgctaacg	ttggtgcagc	cgcgaccgaa	cgttataaag	103800
ctggctaattg	ttgttgTTTA	tattatgata	aaaccagata	cggaagtat	ttaaattaga	103860
tgaccatata	tatacattgc	cattcgaatc	acgttcgcac	acacaaaacg	aaataaaaaa	103920
taaaatggac	gattacacgt	acaacgatct	atatgtaaaa	gcgtcacaac	ataatgTTTT	103980
aaaacgcata	gttaaccgcg	aactagatag	tcgcattgat	aaattatcta	gcgTTTTTAA	104040
tttgcaacgg	ttgacgcaaa	tagtacaaaa	agcaccgtac	accctaaact	atgacaatcg	104100
aaagtgtccg	tcgcagtagc	aagcagaaa	cgtggatcta	gcgaagtTTA	tgaagcgaaa	104160
atacgaaaaca	gttgtcagat	gtaaattgtg	tacgcgcagt	ttgcacggga	tgctggataa	104220
gaacaagagt	gtgtgtactt	ttgtctgaa	tgctacaagc	gctgaatcgt	ctggcaaata	104280
actactctat	tatgcaattg	attgtgttcg	tcatgcatat	ctccaatgat	gaacatttgc	104340
gtcaggacga	aatttatgta	aagtatttgc	aacacatgga	cgTTTAcgat	gcggttatgg	104400
tttgcacggg	agattgTTTg	gctgtgtgtg	tatcgtcagc	gcctattgtg	ttgctgagta	104460
aaaatttgaa	aattatcgac	tatggagatt	tgctgtctat	cgacagTTTg	tgtgataaaa	104520
tttatgatat	tgccgaaatg	tacgaacaaa	atcaatgaat	tattgtaaat	aaatTTTTTT	104580
tatattaAAA	aattgTTTTA	ttattcttct	aagtTgaata	aagtaacatg	tatgcgactt	104640
tggttattgt	actgttgctt	gtcgtataa	tttTaaata	aattaggtat	acaatcctgt	104700
tgcaatatgc	cgagccgcta	ccaattcacg	aagtgcacaa	atTTgataat	ggacatgtac	104760
ctccgattga	aatacccggc	gaaatcaaca	ttgacagtaa	tccgatagca	tgTcacaAAC	104820
agttgaccaa	atgtacaacg	cacatggatt	gcgacctatg	tcgagaaggc	ttggcaaatt	104880
gtcagtactt	tgacgaacag	accaaactga	taatgcgcga	cgaacacggc	aacgaaactg	104940
aacatataat	atatccaggc	gaagcgtatt	gtctagcgtt	ggatcgcaat	cgggcacgTT	105000
cttghtaacgc	caaacTggt	acgtggattt	tagctcagag	cgaaactggg	ttTAcattac	105060
tgtgcagctg	tttgagtcca	ggtgctgtaa	ctcaactcaa	cctgtacgaa	gattgTaaCg	105120
tgccagtagg	ttgtcaaccg	cacggcacca	ttatcgacat	caacgaacga	ccgtTAcgTT	105180
gcgactgcga	aaccggTTac	gtgcccgatt	acaatgacga	aaccgaaacg	ccTattgCc	105240
ggccgTTgTT	agtgcgagac	atgtacaacg	atacgactgt	gTTTcctagg	gcgcCgtgTc	105300
caccaggTTA	cgtgcaaaata	acaaTccca	atTTgaaTcc	tgaatAcgct	cgtgaaTtCg	105360

ES 2 555 165 A1

ctttacatcg	cgacatctgt	gtcgtggatc	cgtgttccgt	tgatthttgtg	agcggactac	105420
gaaccaacgg	cagattgtcg	caagcaaatc	gctaccacaa	tcaaccctat	tgcgattggt	105480
caaacaacgg	cagtaataat	aacacgatgt	tttcgattta	cagcgtgact	aatgccgtct	105540
tcttagcgcc	aattaatcaa	cacgcgccc	aactaaccaa	cgcatgtatc	gaaccgttca	105600
acgttagggt	caacaatgcc	aatthttataa	tgtacaaaca	thttttgggca	cacgacgatg	105660
tacgtagcga	cgacgagggt	gthttgtcata	tcaatcctaa	caatacactg	ctgagacata	105720
atcgthtatct	atccctcacg	tatcccagta	tcgthttggtc	cgacgtaatc	aacggaatga	105780
actatthtgat	thttgaaatth	tccattgcct	thggcgcgca	caatatcgaa	caagtatata	105840
gaagthttgtc	tgccaataga	accgtgccgt	gthttcgcccc	tggcgtgggt	cgthtgattg	105900
thtgcaaatcc	aaattattgc	atcagacgac	acgctaatth	tcaagtgtgg	actgcccga	105960
cgthtttcaaa	ctcctgggtg	atathttagtc	gtgaaaacaa	ccacattcgc	agthtggcatc	106020
cgtcgcgcat	atthtcccgc	ggcagatatc	cgthctgtatt	cagaattgca	ctgaaatcaaa	106080
tgtacaatgt	tagaaataca	aattcaacct	gcgaaactct	tgtaatatca	ggccatagta	106140
tagtattaag	agatcaattc	gataatctga	gatcgattct	cggtacttat	cccaattatt	106200
ccacgtacac	atgagcgaca	gcaatgaaaa	ccttatagcc	gaagcgcaat	atctggcgca	106260
acgthttcgaa	cagggcccgc	atthtggtaa	agccatacaa	tgttatcgat	taggaataca	106320
thttcgcacaa	caagatcctt	ccattgatag	caatgtaata	aatthgttht	tagaacaaat	106380
acaaagaatc	aatacaatga	aagaaaacaa	aaaattatgt	ttaaaca	atgthttatt	106440
atattaatat	atgtacgtta	caacaacagt	tagacattat	thttthttga	agthtttcatt	106500
thttaaagggtg	cagggcacgca	thcatgaaaa	tatacattag	tgttatacac	tgtcacagtc	106560
agaggtaaca	tggatgatgt	ctgtggatat	gctcgttggg	atcgcgtgtc	thctthttaat	106620
atctcctgaa	thttggccttc	caaatatgat	ctctgtgaag	thttthggcga	atccggtagc	106680
aattgtatac	tgaaatcgth	thcgacacta	tagaaattag	thttgthtcac	thcctcgggtg	106740
gcgttaacgt	tgctatgtht	taacgcaaca	tagtcatttg	thgtthtcaag	tgtthtcaatg	106800
tccaagtcac	ataththttct	cggtthttaa	gcgagthttct	cgthtaatt	aggactgaca	106860
acacacttat	gcgttataga	cgcatgthtc	caatccaacg	tggthcaatth	aaactggac	106920
ggthtctaag	gacgatgtac	accgctgcta	thgaccaaga	cgthttcgtgg	thttaccttca	106980
cgatthtagag	ctaagtacgc	tcgggtatta	ctgtcgaact	gthttgtacat	aacgtaggca	107040
gthttctthga	thttcggtcga	ccacagacat	tctgaattag	gcacgattgc	cgthgtacaca	107100
tagccgcatt	ggthtaacgca	aatataacgg	cacgtthtggtg	ccgccttcaa	caaatgatthc	107160

ES 2 555 165 A1

atatagtgag	gcacacgata	aaatactgag	tgcgagtcag	tagaatttgt	tataccccac	107220
acagtgccat	ttcgagcgac	cgacaaatag	cgatgtctca	tcacaatctg	tatggggcga	107280
cttgcgtttt	cgtgcgcgcc	cggtcttgcc	gatacactcc	acatatacgt	ggaacataat	107340
agaaatagca	gcgtttctca	caataccgaa	aacatgatcg	tttagttctt	cgatctaaaa	107400
acgtttgact	gacctatfff	agcgacccat	tttatatagt	atataatcaa	ggacatatcc	107460
catgcataca	cacacacacg	tacatttaca	caatgtaatt	atcattggtg	ttgcattaat	107520
atagctctat	attcgcaatt	gtccgtgtgt	gttatattga	aattatctat	tgataggccg	107580
caacagaatg	ttttgtaacg	tttgggtgtt	gtatcgtaaa	acaatcccca	tttggcgaat	107640
cttgaatctg	ctccacgcgc	cactagcgac	ttcagtcgca	tagaatgtgt	tagaaattct	107700
ttatgtacgc	atcgtatacc	tctatcgatt	ctgtcgtcgt	cgtcgtcgtc	atfcttaaca	107760
aatgatgttt	tgttatattt	acaaatttta	tgtttgctga	gaattgtgtc	gacggattcg	107820
tcttcatcaa	acgctgtatc	gcaatacgcg	catgctatat	tgccgtacga	ataatagaaa	107880
ccggccttgg	cgagtffffc	gacattgtca	ttggctaaaag	tcgtgttcgc	aaacgattta	107940
atcctcacgg	cacattgccg	gaatctctca	gcacttgat	ttttgttcac	gaacattttg	108000
aacatcgttt	gttcagtttt	cgattctttg	tcacaaaatt	catcatcgcg	ttttactatg	108060
ctagccacga	aagagtcttt	gaacctaac	aaatatatga	ccaacgacga	atctagtacg	108120
tgtagtgtgc	tttgcatfctg	acgataatgc	gggtcggfctt	tttccacgac	aaatctagcc	108180
ggfccgfttc	tgftgacgct	gaacgctgta	tgfttgatgc	ggtaccgftc	tttgccgagcg	108240
ttcattgcac	gtccgacttc	gtctacagtc	gtgtcgcgat	atgtatgcgg	gcattfcttatt	108300
tccataggca	caatcggtgc	gtcgtctaga	ataaagtagg	cgtccggcga	tgccggaatgt	108360
aatccgtatt	tgctaaagaa	cataccgcaa	tcgagaacag	tctctgtaat	ttfctttatta	108420
gtttccgctt	cgacacattc	acgaaccaga	ttcaaaaagcg	attcattgftt	tttccacgcaa	108480
gtttcctgftt	ccaatccgta	ggtgagcgcc	ggaatcggtc	gcagaccaat	gccgctgctg	108540
ctgttcgtat	tagatcccga	agcagftttgt	cgatccgagcc	gcaacaaaaa	ccatagccggg	108600
ttcgtccgatt	gtccacgtgt	tgctfcttccg	atfctccatga	tttccatgccg	tgacaataat	108660
tgtgttatgc	ttfctcagftt	actcacataa	ttggtaaaaac	agtatfctgtc	aaatatgftc	108720
tgctgttcgg	cggtgagcaa	atccgacggc	gacactaatg	atfctggftcat	ttfctgtggftc	108780
gacatggftca	cgcgcaataa	tatattataa	attatattfctc	gtgagaagcc	aatccgagaag	108840
ttfctacgtac	acggccgact	gtagcgtgftt	atccgattca	ctgtatfcttaa	ctagaaatfctg	108900
cactaaaata	ttfctaaaattc	tgctctgatt	gaacatcaat	cgfttccgftt	caatagccat	108960

ES 2 555 165 A1

gtccatgaac	gattgaacgg	tgatcatcat	accatgttgt	tgaaaattaa	ttttgcccaa	109020
tacgttttca	actatactga	tgaataccgt	gtaaaatgtt	tttcgagcaa	tattctgatt	109080
acaattgaac	ggatcgacga	ccgtgtcgcg	tagaaagtct	atgacagatc	taagtttaat	109140
cgatttgtca	cgtattcgat	cgttgcggtg	caatcttttc	acgtaagggt	tcatcgcaaa	109200
attacaatcg	tgttggaaaa	gttattccgt	cacaaaaaaaa	gtcccttaa	ttaaaaaatt	109260
tctaccgtgt	aatcgatctt	cgccgacggt	ttcatatgaa	agcgcgggcg	ggttttgaat	109320
ttaaagatga	tgcaatatct	taaatggatg	acgtaatttg	ttttttcctc	aatcatgaat	109380
agaagcaaaa	gatcacggcc	cgtttcgaac	gaaaagatcc	aagaccggtt	taaaagtacg	109440
ttatctttgg	gagtggcgtg	attcgtggaa	tacgtttatg	attggacaac	ttttaaatca	109500
cgccatatga	cgtcatttgt	tttttttaggt	cgagccatcg	aacgttctag	aacaaatttt	109560
atcgatcttt	gccgacggtt	tcatatgaaa	gcgcgggcga	gtttcgaatt	taaagatgat	109620
gcaataattt	aaacgaatga	cgtaatttgt	ttttttgggt	cacgaagcga	aacaaaagat	109680
cacggcccgt	ttcgaacaaa	aaaatccaag	actagtttga	acatgcgcga	aaatttttat	109740
tttggtagat	gatgtcattt	gttttttttg	ggtcacgaca	aaaaatcacg	gcccgtttca	109800
aacgaaaaga	tccgagatca	gtttaaacat	tcgcgggaat	ttttactttg	ggcgatgatg	109860
tcatttgttt	ttttgggtca	taaatcgaaa	caaaagatca	cggtccgttt	cgaacgaaaa	109920
gatccaagac	tagtttaaac	gtgcgcggga	aacattatct	ttggtagatg	atgtcatttg	109980
tttttttggg	tcatgaatcg	aagcaaaaga	tcacggcccg	tttcgaacga	acagatccaa	110040
gaccagttta	aatttgcgcg	ggaaatgtta	tctgttgttg	atgacgtaat	ttgtttttcg	110100
aatagtgtcg	tgtgcaaatt	ttgggtcatg	aaacaaaaga	tcgcggcccg	tttcaaacga	110160
aaagatccga	gatcagttta	aaaatgcatg	gcgcggggaat	ttttttaatt	tggatcaatga	110220
cgtatttgtt	tttcgagtag	tgccgtgtgc	aaaatgcttt	gagtcataaa	tcaaagcaaa	110280
agatcgcggc	ccgtttcaaa	cgaaaagggt	caagatcagt	ttaaacctgc	gcgggaaatg	110340
ttatctgttg	ttgatgacgt	aatttgtttt	tcgagtagtg	ccgagtgcaa	aatgacttaa	110400
tctgtttttc	taaatcacga	atcgaagcaa	gagatcacgg	tccgtttcga	acgaaaagat	110460
ccaagactag	tttaaaaata	cgttatgttt	tgggtggggc	aaaatttgta	caatacgttt	110520
gtgattggac	gatttaaaaa	tcacgccata	taacgtcatg	agtcggccat	cgaatgttct	110580
agaacaaatt	ttatcgatct	ttgccgacgg	tttcatatga	aagcgcgggc	gggtttcgaa	110640
tttaaagatg	atgcaatatt	ttaaacgaat	gacgtaattt	gttattttgg	gttattaatc	110700
aaagtaaacy	atcacgatcc	gtttcaaaca	aaataatttt	tgttatcgag	cgtggcgtga	110760

ES 2 555 165 A1

tccgtaaaac	tcgtatgatt	ggacaattgt	aaaatcacgc	tatatgacgt	catttgTTTT	110820
tttggatcga	gccgtgaaat	atTTTTgaac	aaattaatcg	atTTTTgccg	acggTTTTcat	110880
atgaaagcgc	gggcaaattt	cgaataaaat	ttattagcga	cattagtgca	tacatcatta	110940
ggaaataaat	cattaaaacg	TTTTTtaaaa	tattttatta	caattttaca	gattcgtaat	111000
aaacaatcat	tttatcaata	gcttgattta	aaacagcgat	aaaactcaac	acatatttTgt	111060
agtctttgta	acgtttcatg	taatattctt	ccatggcttc	aatacagttg	gcatcgaaat	111120
gtgtaagata	atctttgagg	gcatttttaa	aatcggTgtg	tattttctcg	acaatttctg	111180
tcacatttcc	aaccggttcc	atgtctgtac	ataagcaaat	atgacaactc	gtagccacaa	111240
tcaattcata	ataaaagaga	cgatatctgt	agaaactttc	tttgtcactc	aatgtatagt	111300
cacaaatttt	agacaaagaa	ttatattgtg	tgaatttttc	ttttaacact	ttgcatatag	111360
ttgccaatTT	ttgtattctc	aatatacgac	tgctgcctac	gagcagtaat	ggactgtggT	111420
cagctatgtc	TTTTTTgaag	gtacatactt	gcttcaaaca	ccacaactcg	ttcaccagta	111480
gtatatcttc	gcgtaacata	aattcgtacg	tatcttttag	tgcttcaatc	agaaacgatt	111540
gaatctcttt	atcgTtTgat	tgaaccgtat	catacataaa	ttcccaatga	ctgatcaaat	111600
gaacaataaa	catcatattt	ttattgtatg	ctgctataaa	cagacactct	ttgcgtatat	111660
cgcagatgtc	ggcatgcaat	tgtaactctt	cgggcacttc	aaacatggTg	accaaacaat	111720
tcttgaacca	ttcatatcga	ttgaatttac	acagcaaaac	tattagacga	ttaaatttta	111780
tgaaatcatc	aaaatcaatt	gttgccaatt	ctctgaagta	tgTcaccatt	ccgtgattgg	111840
caaactcttc	ataattgtTg	tttgcatac	aattataaag	ttcgataaatt	gcgttttcaa	111900
acatgactga	ctatgtagag	ttactcaaca	ctgaatatga	tcccgtttgc	aatacacgcc	111960
gtttatatac	tcattttgtg	acttcaagca	gactgataac	acctaactta	atgataataa	112020
ttgatagctt	taactatata	aattgaaaat	gtgtgacaac	tgaattatat	attcgctgca	112080
gaagcttaga	acgcattact	aaaaatgcaa	tcgaacaata	acatcaacgg	TTTTTataat	112140
gcttcacgag	ttgccttgaa	atcgaccacg	ctacacgacg	gtaacatgcc	tgtacaacaa	112200
tatacatcag	ttatacaaag	tcgtaatgta	cgccagttt	gctacaactc	caaccctaca	112260
tcaagacaga	agcgcttgaa	attacacaaa	aatgtcaca	acaaagaaaa	tattcaataa	112320
tgcaataaaa	atatatgTtt	taaaaaaat	ttttgtattt	tatttttcaa	tgcatagcat	112380
ttgtgattac	aataaaacaa	ataaaacatg	ttatatttta	tattttcttt	attagtatca	112440
aaaattacaa	ataggattgg	aacctttaca	cgacaacgat	cgatgacata	atttatcttt	112500
ttgtgccatt	ttgtcacaat	tgggaggttt	gtatgttttt	atattgaata	tcgattgaaa	112560

ES 2 555 165 A1

ttcgcgtaca	catttttcgt	cgttctgata	caaagcaatc	atggctctct	cgatacactg	112620
tttgttacat	ttggtacaag	tcaacaaatt	gctaattgtaa	caattaaata	caaatcgttt	112680
gcgaaatcgt	ccgttgcgag	gtctcaccaa	tatatccttc	aaaatcaatt	cgatacacgc	112740
eggcaatttg	agtgccttgc	gtaacgtatt	tattatgtgc	tgctgcttgt	attgagtatt	112800
aacgaaacat	acgttacgca	aacttttgtg	catgccgttc	tttgcaattg	ccggttttcg	112860
gtcatataca	gtcgtggcgt	tgtttgcctt	gttatccaac	aaatgataaa	gttgcgtacc	112920
gtaaacgcgc	accaacaatc	cgttttgttc	aaattgcgtg	taaggcgata	ggtttaattc	112980
aaaatcttcg	aatcgcacca	aataaacagc	ttttttgtca	atttttgatt	tacaaatcga	113040
agggttccac	aacaactgcc	gtggaactat	tgtatcgttt	gatggtgctg	ttggtggtgt	113100
tgttgcgaac	gacgtcggtg	atgtcatggt	tgtaacgcg	atcgtcgagt	ccatcgtaat	113160
atctagttgg	tgggattacg	acagttgttc	gattggcaat	gtgtggtaat	gaatctatat	113220
ttgaattttt	atacgtgctg	ttatcgtaat	ctgaattgat	agagcgttga	atgcgactac	113280
acagctcgct	gtcgataccg	cgcgtctggc	gacacatatc	gtacatgttg	actttgaccg	113340
tgttcaattg	agactgaatt	tgctgggtgt	ggcgatagag	catattgttg	tagcgcgccc	113400
ttgacgcgtt	acccatattg	tacatgacgg	taaatttttg	tttataattg	tgtactgaag	113460
tttaattcct	caaaaaataa	gagaaactta	ttgtgtacac	gctcatttcg	caactatgaa	113520
ctctaaccac	acatacgaag	gtacaactgg	cacagttaac	gacccaatcg	tgaatacgaa	113580
tcaacaaact	cagtttcaat	acgacaatga	tgatcatcgac	gtttttatcg	ttgaaaacaa	113640
cgaagatgac	cgagacgggt	ttgtcgagtt	gaccgcggcc	gtacgtttgc	tggcgccagt	113700
ggtcgccatt	cgggggttta	ataaatccgt	tctatgggcy	aacgtgaaca	attcgcacaa	113760
attaacgagg	cacggcaaaa	attacgtaca	cgcttatggt	ttgtgcagat	acttgtccct	113820
gtacaatagt	tctaactgcc	aaagtcattc	caacgaatat	tacatgttga	aacggttgggt	113880
gtgcgattta	cttgtgggcy	ctcagagtca	aattgtcgat	ccgttgtccg	acatcaaaaa	113940
tcaactctgt	actttgcgcy	aatgcataga	aaacggtgtc	gtgaccacca	atcaacaaat	114000
gtaccaatct	atgccgacca	cagcccaaca	cttgttcgaa	aacaatacca	acaatagtaa	114060
taataataat	ttgcaacagc	aaatagatat	gattcgtgaa	attttgcgca	acgaacacaa	114120
tacattgtac	ggtaatatta	gttctcaact	agactctatt	aaatcgattc	aaatcgatct	114180
gaccaacaaa	attgccttta	gtaacgacac	catgttggac	agttttaaat	ccattaagga	114240
cgatcatcaac	agaaaaaggt	aatgatttta	taagtagtga	ccgtgtttaa	tgattttcaa	114300
gtgaacgctg	catataagac	aacatgtaca	tcacgccta	caccaacatt	gtgctgttaa	114360

ES 2 555 165 A1

tgttattggg	ttactgtttg	tacaccggtt	cgttgggacg	cgaaattgaa	atcttaaaaa	114420
acgtcatcga	caaaatgtgt	gaacaattgt	gtcaacgttt	cgattttattg	cacgaactcg	114480
tgctgaacgg	ttttgctcga	atgcaaaacg	acttgggCGT	tttaagtacg	accacattgg	114540
gcaatagcga	caagctcgac	gaaataaatc	gcaagataga	tagtttacta	ctaaccaatg	114600
caaattaaat	tttaccgaat	aagtataaca	caaaaacttt	agttttcacc	ttcaatataa	114660
tgacgtttaa	cgtcattgta	aaaaagattc	aagacgtttc	cgtgaccggt	ctgttcgaac	114720
cgTcatggac	cgtttggttt	agtttgacg	aggtcgcgca	tcttttgCGA	ctgcccgttt	114780
ctacggcggc	cggtttgGCA	ccgcgtcaca	aacgatgttg	gtcggacttc	aaacatcaca	114840
atcatagatg	tcgtctcaac	gacaataaaa	catttgTCGA	tcttttcGGT	ttggcgtttc	114900
tgtgcaatcg	cgctaatacc	tgccaactgt	gcgactatct	gttgactcaa	ttaatcgCAG	114960
aactctactg	cgaattggca	gaatcgagac	gtcgaagtca	gagtcgcagc	tgttcacgca	115020
gccggagccg	aagtcgatct	cgtcgacgta	gtctcagccg	taaccgaaga	cgcagtcgca	115080
gccgaagcaa	cagtcgagga	cgCagacgca	gccgtagcaa	cagtcgcgga	cgCagacgca	115140
gccgaagccg	cagccgtact	tgTcaccgac	gacgccgcac	tagcgagtat	ttagaaaaaa	115200
tttcgcgaca	aaacgatttg	ctggtcagtg	cggTcaatca	gatgacgctc	acgaacacaa	115260
acaatTTTgc	cGaaataaat	aattcgTTga	gcacgatcag	tttgcaaaac	tccactTTaa	115320
ctggccaagt	ggcgcgTTtg	ttagaaagcg	ttgatcgaca	attgccactt	ctgctcgatc	115380
gTTTgaacct	TTTgtcgtcg	gaagtacgac	agcagctcaa	tcaattcagT	ggacaattgg	115440
ccgaatcgct	taatcgTTTT	caagatgtac	tgcgcaacga	gctgaccggt	attaattcgg	115500
cgctgaacaa	TTTaaCgtcg	agcgtTaaCa	acatcaatgt	cactctcaac	aatctgctac	115560
aggctattgc	gggtaccgat	TTTggcGaaa	TTggcaatgt	agtgcgttcg	ctgatcgata	115620
aagtcgaaca	gatattgaaa	atTTTgacca	cagtgacatt	gactagcaag	cgTTgactag	115680
ataatgactg	agtataaaaag	tcgcaatttg	tacatcacgg	tagtcagttg	actTTgtatc	115740
gtgactgctt	cgccatgtac	aaatactTTT	tgtattTTTT	acattTgtcc	ggTTTtacacg	115800
aggaaatggt	acattTTtata	aaccaatatg	agaagttaca	TTTattTcaa	gacgacaatg	115860
ttataaaatc	aatagtaatc	gagagtctac	gacgcgtcaa	cgcaaaggct	caagaatgtc	115920
tacgtccaaa	tgCacacgag	aacgtgtacg	aaatcattac	tcttgaaact	atatgcaaat	115980
gTTTctTaaa	tcGaaaattt	cacaatccgt	acgtgagggg	TTgtcaaaaa	gctgcgcaat	116040
tcctTTTgca	agactgtgac	atGaaaacaa	TTgtcaaatt	tattTgcgat	aatcattTcg	116100
atTTgcaggc	aatggataat	tatattaatg	attgtctgat	TTTTTTtgac	gagcgtgaca	116160

ES 2 555 165 A1

ttaacgacgc	cgtcaatctt	cttcgttgtg	attgtgaaga	cataatgtat	attatctaataat	116220
aaataatatt	ttgtgaaata	ttacatgact	ttttattcgt	acactctctg	agtcaatata	116280
taaaacctca	tttgatgaat	aagtatattc	agttgaaatt	ctgaagcgaa	ccgagctagc	116340
tcgtcagcaa	tggaaacggg	acgcacattc	attctgcccc	tggacgtcga	tgaagatttg	116400
agcgacaata	actatcgtga	cgatgactac	gaagacgaaa	tgttttcaat	cgttagtgtat	116460
accgagtctg	aatcagaatt	aaaacgagat	ttggtcgtat	ggatttatga	cgattccgag	116520
gacacagtga	agacaaatga	gattcctcat	aatccggcaa	caattttaat	atatcattca	116580
agcacacatg	aatctttaat	ggaaaacatg	tactatgatg	aacaccacga	cggacataaa	116640
atctatcttc	gggtacgcaa	cattgacaga	aaccaactga	tcgatcaaaa	cacttgtaaa	116700
ataaatgaaa	acgcgtacgc	ttgtagtcta	gccaaggaac	aagttcgtgt	aaaaatcggg	116760
gaccaagtgt	ataatgttag	tcgagtcgaa	atttcctatt	tgtggaatga	tctgtatttg	116820
tttttctaca	aacaaaaacc	aatatgtccc	tctgaaaaag	caaacgtggt	tgtctacttt	116880
aattacagtt	attattgtaa	caataaagtt	gattggacaa	ttccagaagc	acaggaataa	116940
aatcacaat	aaaaccattt	tgaacaatac	acatatgttt	tatttaata	gtttcattaa	117000
taaacgattt	ggccgtgtcg	atgttacct	tgacgttgat	caaacgtttg	tttcgtttag	117060
tgtacgacaa	atttttcatg	tcgagctctt	cgttgaaacg	atgcacggcg	acttgaggat	117120
tgggatgtac	ggcgtcgtaa	atcaaatcgc	cagatttcaa	ttttcgttta	cgagtctgat	117180
aataattacg	ctgaccgggc	agaaactcta	ttccgtatt	gtggtgatcc	actgaacgaa	117240
caagtacgcc	cagatgcggg	tgtttgctac	tgtcacgcgg	caatctaaat	ccatttacga	117300
aattgtcttc	ttcgctgtat	agagctgtgt	cgttacagtt	gttggtttga	agacgatgat	117360
aatTTTTTcaa	atgattgtat	aacacatcga	TTTTTTctat	ggcagatatt	ttgtgatcta	117420
actcgctcag	tcgattttca	atgtcgcccc	ctttgccgag	gatacttttg	tgcattgttt	117480
cgttggcgct	gtgatgggcc	gcacgcaaat	ccgaaatttt	ttcatatatac	atTTTgcaaac	117540
TTTTTTctac	acacaactgt	gataatgatg	acgacgacga	tgacgacgaa	gttttggggc	117600
ctacggtcga	cgacgacggc	atatgcgaat	acaatttgtc	aaacgcatac	gttaccacc	117660
atgcgataaa	ttcagacttg	ttggcaaatt	ctatatgggt	aagtagttgt	agacaacat	117720
cacggttaat	acacattgat	cgctttacgt	cgtcattttc	gatttcgaca	cgtttaccaa	117780
atatcagagt	ctccaagcaa	atTTTattat	gatcggacac	gtaattgtca	acgacaaatt	117840
caggttcgtc	gaatccgatt	ccgctggcaa	agtcggagcc	tatcatccac	atTTTgttgat	117900
ttcgggtcaa	atggcgaaac	gtaaacgaaa	attggtcatc	gaaatttatt	cgTTTTcttt	117960

ES 2 555 165 A1

ccaatatata	cgagaatgaa	tcgattttgt	tgtattcact	atcgtttttg	gcatggcggt	118020
ctccatcagg	atcaatgtta	ttttctctgc	tgttattgtc	aacgtcggtg	tcatcgtcgt	118080
cgggggcggc	ggtggcggt	gcagcaacgt	tgttaccgat	cagcgccgaa	aatgtgcat	118140
tgataatgtc	tctgaacatg	ttacaaaatt	atctctttcg	aatatttttg	tcctttataa	118200
ttgtagctga	aaggcgctcg	tatctgcgta	aaattacaaa	atatttgctg	gtcgacttcg	118260
ggaaagaaac	atttaataca	ctcgactcgg	tcggttttgt	tggcgtataa	cttgtctatt	118320
gtagatttaa	tttcgggttc	gtcgatgaca	cttatcaacg	caaacaagaa	actggttgga	118380
cgcactcggt	ccaactgaat	tgacttaggc	acatcgaaca	ctttatagta	tttttcacga	118440
atctgcttgc	tcgcttcat	gcgaaatcga	caatgtttca	accatacgtg	tatgccacga	118500
ttgccggaat	gtacgatacg	gctaagtgtg	tcgccgaaaa	attttgcaaa	agtcaatgct	118560
gcgacacgcg	ttttcaaatg	caaacgatcc	gggtcacttt	cgtgaatatac	cacatcgatc	118620
acccactcgc	ggcccccggt	gtcaggcaag	gctttcacgt	gcacgctcgt	gattcgggtc	118680
tggattagaa	atcgataaaa	attatcaaaa	tcgtcgaaac	acttatcagg	atgaagccaa	118740
cgttgagggc	gtgcaacat	aaaagcccac	ttgcgaaatg	tattaaaagc	gacagagtcc	118800
caaatgagac	gcgcctgctc	ttactgtat	ttacagtcag	tggtttgcat	agcgaatgac	118860
aatcgagac	tgttacacgt	tagttagt	gaattcatgt	atagttatcg	tgttatcagc	118920
agcagcagca	gtcgttggtg	tgggcgcatt	gtagcagata	cgacgattgc	gtataaaggt	118980
tttacaggcg	ctagttttaa	acaacatgac	acataacagc	aatattatta	tgaggacaga	119040
ttttaaaagt	atgcggatcat	tgttttctgt	gtcttttatg	ttgtctagtt	cgtcgaacag	119100
cgcgctgatt	acgctatcta	tgccatcgtg	atcgcagaca	gttatattat	ttattaatgt	119160
gttgctggtg	ttgcgtatga	catcataggt	attggtactg	tcattgctaa	atatagacat	119220
gaaataatta	tcttcggtga	ggttatcacg	aacactagta	gtcatcgtga	cgatagatat	119280
ctgtaataca	cacatcaaag	taaacatggt	tacttaaaaca	gtagctgaat	aataatttta	119340
acaaagcgac	gccactataa	gatgcagcat	cccgtccggt	ggtcatcttt	cgatagacgc	119400
tctgacccat	aaacggacgt	gcgctaattt	ttttattgct	aaattcaaaa	tgtacaaaca	119460
gataataact	atcttattgt	tgggtgtggt	tctgtcgggt	ctggatggag	cgcgtatcct	119520
gtgcgttttt	cctgttcctt	cgtacagtca	tcatgcagtg	ttcgaagctt	acaccaatgc	119580
tctagcgttg	cgtggccata	caatagtcag	aatcacaccg	ttcccacta	agagaaacga	119640
ttcatccaac	gtgacagatg	tcgacgtag	cttgtcgaaa	gattatttta	aaagtcttgt	119700
ggaccgatct	agactgttca	agaaacgagg	cgttatttcg	gaaacgtcca	gcgtgaccgc	119760

ES 2 555 165 A1

tcgcaattac	atcagtctag	tacacatggt	gattgatcaa	ttctctatgg	agagtgtacg	119820
acaattgadc	gaatccaaca	atgttttcga	tttgttggtg	accgaagcct	ttctagatta	119880
tcctctgggtg	ttttcgcatt	tgtttggcga	tgtgcctgtc	atacaaattt	cgtcgggtca	119940
cgctttggcc	gaaaattttg	agacaatggg	agccgtgagc	cgacatccca	tttactatcc	120000
aaattttgtgg	cgcaacaaat	ttcaaaattt	aaacgtttgg	gagataataa	cggaaatcta	120060
tacagaactg	gtgctgtact	tggaatttgc	tcgttttagcc	gacgaacaaa	ctaaaatgct	120120
tcgccatcaa	ttcggaccaa	acacgcccag	cgtggaagaa	ctgcgacaac	gcgttcaatt	120180
attgtttgtg	aatacgcadc	cgctgtttga	taataacaga	ccagtaccgc	cgagtgtaca	120240
atatttggga	agtctacadc	ttgatcgaaa	caatgatgtc	gacgaacagc	aaacgatgga	120300
ctataatttg	atgcaatttt	taaataattc	tacaaacggt	gtgggtgtacg	tgagcttcgg	120360
tacgtctata	cgagtttcag	acatggacga	cgaatttctg	tttgaattta	taacagcttt	120420
caagcaatta	ccctataata	tattgtggaa	gaccgatgga	atgcccatgg	aacacgtact	120480
gccccaaaaat	gtgttgacac	aaacttggct	gccgcaacac	catgtattga	aacacagcaa	120540
tgtagttgct	tttgttactc	aaggcggaat	gcagtcaacg	gacgaagcca	tcgacgcttg	120600
tgtaccacta	atcggaatcc	cgtttatggg	cgaccaagca	tacaatacca	ataaatacga	120660
agaactcgga	atcggacgca	acctcgatcc	cgtaacgctc	acaagtcata	ttttgggtgc	120720
tgccgtttta	gatgtgaccg	tcaacaacaa	gagtcgttac	acatctaata	ttaaagcatt	120780
gaatcgttcc	actaattadc	gaacacggaa	acctatggaa	aaggccatct	ggtacacaga	120840
acatgtaatt	gataatggta	aaaatcccat	tttaaaaacg	aaggccgcca	acgtatcgta	120900
tagcaaatat	tatatgagtg	atatcatcgt	tctgtttata	acgtttttgg	taatgactca	120960
tttgggtcag	gctattcggc	ggttggttgt	tatttaatac	tgtatgacaa	tgtacacatg	121020
tgttaataaaa	aaaggcatta	ctaataattta	gattgtttca	aattatttac	gcatgactac	121080
ccgtctccta	ttgcgcagct	acgctagctt	taaatacagc	cgatggcgta	gtaaagttca	121140
tttaaatadc	taaattgggt	agttcaacat	cgcggtgcga	gcgcacgact	tataccatgc	121200
atcgttccaa	tagtaacagc	agcaaataca	aacaatcgct	gataaatcgc	tttgaactgg	121260
aatacaaaaag	tgtgtctgtg	cgcgatttgc	aaaaattgtc	agcggccatg	tatcgtttgt	121320
tggctgtgaa	cgataaactt	atggaaaatt	tacaaactct	accgatgcat	tatagagctc	121380
aaataaacat	attaaaaaaa	tctctgcgtc	acaaacagca	aataatcgac	gaactcaaag	121440
acaaattgtc	tcattgttcg	ttgcgctatg	tctatttagt	tagacacgaa	aatacgctgt	121500
ggctactgag	cggcagtatg	aagactatac	gaaaaaaatt	aaacggattg	ccgatcgacc	121560

ES 2 555 165 A1

accgcatact	attgaaaact	atcaccaaac	gtccgggcgc	agactgtaag	ttttgcttgc	121620
gtgtggccaa	cacgaatfff	ctcaatcact	tgcgcagtat	aaataagcaa	aaaatcgtgt	121680
ttctcaacgg	cgaccacgtc	gaagaatag	tacaaaacat	aaaacatgtc	ttcgaacgaa	121740
acgacgacag	tgctatcgcc	acgattgagc	attgaaccgc	cgtttgcggt	aaccgtttac	121800
gtggacgaca	acgaagtgct	agccgaagaa	ataatfffgt	atcccaaadc	aaattacatt	121860
gtgtacaagt	atcgaatgaa	tttcgacgac	cgtgcaagca	acgatgaaca	aataatattf	121920
aaacgcgtca	acgtgcgtat	tgacagtggc	aattgttacg	tgcaaggtag	atftaccgac	121980
ggcagacgac	acgtggctgt	cgtgaatgcc	gccgacaaaa	actcgcctat	cacgtttgac	122040
gggtttcccg	actacgataa	tgacgattct	caaactttgc	catttgtgct	aagacgtttg	122100
aatcaattga	aaaatacaca	caaattgacg	catgccaaag	acatagctcg	ggcaatggaa	122160
caatcgtcta	aacttagagt	gtttgtcaac	gaagtagcat	tgatagcga	tacacattca	122220
agcaagtggf	atfcgaggct	atggftaaaa	aactcgtcgt	cgacaacgtc	gaaaactgat	122280
catcagttgt	acgaaacaca	attgatagat	gatgtcatgt	cgfttagtga	cctagttaaa	122340
agtgataaat	tattagaggc	tattgatgaa	accgctgttc	ctcatgttgt	tgtaaaaaat	122400
aaacctattc	atgtatgggc	tctgtcga	tgctgtacgg	gtaaaccggt	gtgttgata	122460
gatcttgfff	tcgagaacga	aggaggtttg	ttacttagca	aaaataaaac	tactaattct	122520
agftaaattf	tattacacta	acacttaatt	tattttgtag	cactaagggt	gtgtcgtgtc	122580
gtctattata	taattaatta	tatacattaa	taaaacaata	acttgtcatg	ttcgtccctg	122640
taatagatgt	ggttgtatff	gttagtgfta	tcataataat	gcctattagt	tttagtagca	122700
tatttattff	tttgttgatc	tgaattgtga	acaagtttac	atftcagattg	tttgtataca	122760
taaattattg	ttaaagaaac	actgtaaact	aatagtacta	ttgttgtaat	taataaact	122820
attattacaa	tatgtataat	aaacgtgctt	aagctatcat	ggaaactaat	gatcagactt	122880
ttatfffcat	tgfcagcctt	tgatatagta	ttagtgttaa	ttfcagtctt	ttctgttacc	122940
gatatagttg	ttttttctgg	tttataagtt	tgtacattaa	tatagttagt	gctagtggcc	123000
gtacaatact	gatgaggtaa	tttgftaaat	tttctataat	actgtcgaat	cttgtgatag	123060
atcatttgtg	gtgtttcatt	gtcgtgttcc	aataacattf	caacgacatt	agtgataaaa	123120
cgtctgtaca	cattataata	cactaccggt	ctgtacatgg	ccagcaaatg	tagtatagta	123180
ttgttacgca	tatctatgcg	aacagacacc	aattgctctt	gagacggcgt	tacattactg	123240
gtcaagttgc	gtgcgtaatg	ttttaacgtc	gtctccaaat	tgggtaacgg	caccacgggc	123300
ggtacgaatt	catcacattc	ctccaaaacc	aatagtaaag	atctaaaatg	atctaatact	123360

ES 2 555 165 A1

tgttcgaatg	tcagcctgcc	cagtaccggt	atctgtttcc	acatacgcgt	ttgcatcaca	123420
aactcgatca	gcgcacgtgt	tgtgtcgtaa	gatagaacat	cggagccggt	tgcgcacgtc	123480
aaatcgacat	cgaaatcgta	ttcgggtgac	ggcaaatatt	taatgtaa	ctcattgaaa	123540
tcaatagtat	tttgccctgt	ttcaccgcat	attatgcgta	acatatgtat	aatggcaaac	123600
tttacgagac	ttttttgaaa	ccactcaaaa	tcgtatgctg	acactgattc	tttattgtgt	123660
tgtatttcgt	gcagagcgtc	tatactcgac	gtgtatgacg	atttactttt	tcgtatacaa	123720
cgtgacggag	tcagaataaa	tgcgcaatct	ttatagtcga	attgtatgaa	attaccacac	123780
tttccgaata	gattagatgt	tgcgttgtaa	ctttccagta	tgccctgata	ttcttgctca	123840
gtggaaaatt	ttataatfff	gtcgttacgt	tgtctgatga	cgtaatcaca	gtaatctact	123900
aaatfffgca	aatacaatga	aaactcatcg	ttcatggfff	cgtctacgtc	gaatgtataa	123960
ttgctcgacc	gaatcatatt	cgctaacagt	tcggaacgat	gatcgctcaa	aaatccagtt	124020
agcgcataatc	ccatggcgta	aagcatgtcg	gagccgtggt	cggcagtaac	gatctgttcg	124080
atgcgaacat	tcagatgtga	tttgataaaa	tcgtggctgc	gttcgtaaca	caattgatta	124140
ccgtagcgat	cggcggagcc	ttccacgtac	caatcgggca	tcgtgtccgt	gtcgtctacc	124200
gcgtacatga	gagcgtgatg	tatttcgtgt	ccgaaattca	acggtaattc	gggtgtgatga	124260
cgatcgaaat	atacgtgctc	ttcgattctg	accgtgtccg	gattgatgtg	cgtgtaccgc	124320
ccgttgttcg	tgctaatfff	ccatagttcg	ccttcgcggt	cgtatgtata	acgatccggg	124380
tgcacgtaca	cgtcgatgga	cgttgagggt	gtagcgctat	aatcaatggt	caatftgtcg	124440
aaaaatgcc	tgaacgtfff	gtgaacataa	gccacttcac	gtgccatggt	cgatatgata	124500
gtttcattta	ttacattatg	atgtacgtta	aatftaaact	gttcaatftg	ccatacggtc	124560
aggactggca	aagcgttgggt	tcgattgaca	acaacgaaca	agttfttcgaa	tgatatcaaa	124620
cttggaattcg	ttctfttagt	taaataatga	acgtaaaaaa	actftftftaa	atftaacaca	124680
tcgattcgat	gtgccggata	atftacggct	aagtgggcta	tgtcaaaaga	cgcttcgctcg	124740
atftcgftaa	ctatgtcaga	gtftcttatt	gcgaaacttg	cgcgcaaaact	ggcatacga	124800
ftaacaatta	gtccgaacag	atactcgtgc	ftcgaatccc	acaacacaaa	agtgtftaaaa	124860
aaatftcgta	tgctcacgaa	cttgctcgaga	aaagtftftgc	ggtcgcgcgg	atgatacagg	124920
ftccacgctt	cggcgatcca	acgaaacatt	ftgtccgaac	gtftftftgcat	gtctccgggtg	124980
atgttgactc	taatgtcggc	gattftftgctg	cactgtftftaa	tgatgtftftc	gataaattca	125040
tgtgtacgat	atftcatgata	gtattgtaga	ftcacaacaa	gtftftftftaa	ftftftgtgaat	125100
ctatccagat	cggcgacatc	acgataatftg	aaaccgftaac	gcattftgtftt	gtcaaatftcg	125160

ES 2 555 165 A1

tacataaccg	tcgctttgtc	acacactggt	gcattaaatt	tcgtagcgta	gcataagctg	125220
tacacgtggt	ctaattcgtc	agcggtcac	actctagctt	gagacgattt	tgcgtaaata	125280
ggcgccgacg	cggccaaaat	tgatgacaat	atcgataaca	actttaaagt	aaccatatta	125340
tggaacactt	gaccgcacac	ccaaatagaa	tgacaaaagaa	tgttttcatc	gtttcgtcgc	125400
ccacacaatt	caaacataac	gttatcttta	aagataacaa	atgatgacat	atattaaatt	125460
atggtgcaat	atacatgaca	caaacaactt	acgtcatcgt	aaccttaggt	caaatcgtta	125520
attctaggaa	atthttgcaca	aacaacttac	gtcatcgtaa	ccttaggtcg	aatcgttaat	125580
tctaggaaat	tttgcacaaa	caacttacgt	catcgtaacc	ttaggtcgaa	tcgttaattc	125640
taggaaatth	tgacaaaaca	acttacgtca	tacatgttat	taatcattth	tgthgcaatc	125700
gtcatcggat	caaacgattt	cgthtaaaat	thtcgacact	gctgthgtat	tatctataat	125760
tatgthgcaa	actatgtaca	aaththtagta	thgttcgagt	gtgcgcctac	acacacacac	125820
gthtcgcaatg	gaaacaaaaa	thcatcaaat	tcaaaactaaa	gaaaataaag	tgcgcgatca	125880
atacgaatta	aaagthtatgt	ctthththgaa	gcaaccagtgt	gaatcgcgca	gccccgthth	125940
gcaaaacgaa	atthgthcatc	tgtctgctth	gthtcggggt	tacgaagagc	aactgtacgc	126000
gctgcgtcgg	agctacgatg	aaaagcgcca	gthaaatthc	attaacgata	thggcgagth	126060
tgatthcagt	tgcgaacaaa	tcgaacagct	catggaaagt	gacaaaatac	ththtagatcg	126120
thacagagcc	atthgaththga	acgagacatt	gcgcaagtat	thtcgacaaa	acagtcagaa	126180
atthacaaaa	atththaaaac	aaththgtaca	gaaacgcaac	gcataatcgaa	aatcgccaaa	126240
gthtaacgthg	ctgcaagaac	tggthathth	gaaatcaaat	ctaaththggc	atthtatgcgt	126300
actggaaact	thaaactaagc	ctctaathgtc	thgttgagtgt	ththgatataa	ataaaaactat	126360
ththtcacatt	thgtatgtat	ththathththg	aatcacacaaa	ataththatt	gacggaggtgt	126420
gthaatggagg	ggccgtcggth	atthgatataa	caggtththtag	thtgagcataa	thacaththcgt	126480
cgctgggtat	tgtcttgcaa	aaagaaatcg	gtcttgctgtg	atgctthagga	acgcaatata	126540
thtgactcgac	gtgatcgtth	gtgtcgtthgt	ththtatggtth	gacgaacgat	thgtgtctaa	126600
cataththgth	gagcaaththgt	atthaaacaca	aacagtgcca	ggtgaagatc	gtgccaagcg	126660
cgatgtacac	agtgatacga	tgaththththga	aaaaagtcgc	thtcgtacggth	thgtacacgt	126720
tgcgacatga	agcgcaaaaat	atthtgatath	thaththtcgta	acaaththcagc	ggcatgtcca	126780
cgacaataact	atthtgagtcc	actthgththgt	atthtcgacgat	thctththccaa	caggtththgt	126840
cgatgtcgtat	gthtgcgataa	tgcacgtcga	gcgtccaat	gtgtccgtgt	tgtacgaaca	126900
ththccagcat	agthtaacaaa	cacaththacta	thaththgcaca	thaaacagta	aaatagaatg	126960

ES 2 555 165 A1

caaagactaa	tggccatgtc	gagttgactt	ttgatgtaat	aacagaaaat	atacacgcta	127020
aacacaacat	gaatccgtat	gcgcataata	aatttgaaca	attatacggg	gcgacactga	127080
cgaggccata	atcgagttga	accgcccagt	ccgtgtcgaa	tataccgtac	atgccaaata	127140
acgtacaacc	aatacctaaa	acactaaaa	atattaattg	taaatagaac	atgttacaca	127200
tgtttgcaag	accacataaa	actgtactaa	ttttattatg	ctaattatat	taaatacgaa	127260
aaaaaacga	ttattgcaa	cattttgata	tgaaagagtc	ggcaagtatt	atttatTTTT	127320
aaacatgaca	tcattttgac	gtagacatc	atctatTTTA	tacggaccga	gcaacaatcg	127380
aagtatatca	ttgattttgc	ctgcatgtag	gaaaaaacg	ccggcaaaat	tcgattgtta	127440
gtacaattgt	taagtattaa	acgatgttga	tctggctgct	attgTTTgtg	ttgctagtga	127500
tatttctgta	tgtgctttac	cggccaatgc	atTTTgcatg	gcgatttatg	ctcaaagctc	127560
agcgcgaaata	taacgaaact	atcgatgaca	gaatagatta	catgcaagaa	gtattgcggc	127620
gacgacaata	tgtgccgtta	cattcgttgc	cgaatatcaa	tttcaataca	aacttgggca	127680
caattaacga	tgggtgaactg	aaatgtttat	cggtgccggt	gtttgtggga	ccagtggaaa	127740
cgcccaattt	tgattgtacc	gaaacgtgcg	acaatccgtc	agctTTTTat	TTTTTgttg	127800
gtgaatacga	taagtctggt	gtaaacggcg	agttgttggga	tcgcgcggt	tattgtacaa	127860
ccaatagtat	accgcgtaat	tgtaatcgcg	aaacaagcgt	aattttacac	ggtctaaatc	127920
aatggacatg	catcgcgga	gatectcgat	atTTTgccgg	tccgcaaaat	atgagtcagg	127980
tagccggcag	gcaacatgcc	gatcgaatat	ttccgggtca	aattggtcgc	aacatattgt	128040
ttgaccgttt	gttgggaaca	gaagtcgacg	tgtccagaaa	cacgtttcgt	agtcattggg	128100
acgaaactgtt	gccggacggt	actagacgat	ttgaaatgcg	ttgtaacgct	ttagacgatc	128160
atgaaaaccg	tatgtttctc	aatccactca	atccaataga	atgTTTgcc	aatgtgtgca	128220
caaacgtgcg	cagagtagcg	cttagcgttc	gtcctaattt	ttctacaggc	gaatgtgaat	128280
gcggtgatgt	taacgaaacg	cgcgctactc	atattgtgcc	cgcgataaa	acttcgatgt	128340
gtgccgctgt	cgtggaccgt	ttcaatcgtg	atctaattgc	gcatcaactc	agagtcgatt	128400
gtatcacaag	ggacatgcc	atgtcaaagt	ggcaciaaaga	catgattctg	tgtccgccag	128460
acgtgttcgt	acaaaacagc	gacaacgctt	tttattttac	tttgcttggg	tcttttccca	128520
tatcggaac	gggtgtttac	gaaccaacgt	ataggtttta	tatgcaaacc	agaaatagag	128580
tcaactatgc	tattcgtagg	gatttgccgt	cgtaacaaat	taaacaaaa	aattttcata	128640
aaaacatatt	tatttttaca	atTTTgttgc	atcatattga	tcgaaagaat	ctttagaacg	128700
atgattggct	ttcaaataga	cgagttgacg	atcgttgccg	accaccgttc	gtgtgggtct	128760

ES 2 555 165 A1

tcgtctcgat	aatctatcgc	acaagtccat	acaacacgat	acactacaaa	aacatcgtaa	128820
aactacaaca	gtcactaaca	caacaacaat	aacggataca	ataattgtca	aactactcag	128880
aaaatTTTgc	catcccgtac	ttaaattcca	accgctaaac	catccaacaa	aaggTTTatt	128940
gtcgTTTTcg	atttgccaac	ctttaaatat	agtattgttg	ttaatttctt	tgcgcagctc	129000
cgtgaggcgg	taagtcatgc	TTTTgagagt	gtcgtgatca	agatcgTTgt	tCGaaccCag	129060
cgcttccaac	tcgaattgca	tgcgatctat	gtcgcgtatc	gctcggtga	aattaaacgt	129120
actcgacatg	tcgacgtact	cggtgatgag	taaattattt	ttaacttcat	gcaatgtgat	129180
cgtacttctt	ttcgtagaca	ctttgcagta	tttgttacct	ataccttcta	gaagtccaac	129240
gcctgcgtcg	agttgtaatg	aacgTTTTac	gTTTTacac	aaaaaattga	gttccgTTac	129300
ttcgTcgacc	atatacagcc	atctgttaaa	atcggcaatg	ggatgaaaaa	tttctTTgtc	129360
aaatctgccg	atgcgtacgt	cgcaatcgtt	catcaagtcc	atgtcgcgtg	cctcgtTTaa	129420
aaatatcttg	atgtcgcata	aagatgcaa	attcgataac	aaaatcgttt	cgggTTtgta	129480
gcacaattta	gtgTTggcac	cggccgattt	gcagctgtgt	gtgtcgtcca	agcgtacata	129540
gTTtctTTtg	tcttgcgaca	tgccaatata	tttactagtc	ggatgatga	cggcacaatt	129600
agTTctgtta	ttgTTacaca	taggcaccgg	tacaatgttg	tataaatcat	aTTTTcCGt	129660
attcactaat	ggcacttcaa	taatgaacaa	caatgttctt	tgtggtgtaa	caaacacatg	129720
agtgttgacg	acatgatcaa	tcagagcgtg	catgttgTTa	acattgagtt	caataggcca	129780
agtgagcgaa	tcgggcaatt	ttcctgtaac	attacgcatt	tcgTTgtaca	atcgtTgcgg	129840
agtcataatg	gtaggactga	gacgattgta	tttggcgtg	tctacggcac	ggtctaaatt	129900
gatgtacaaa	aatttcagtt	cgTTcaattg	agTTTgcattg	agTTTcattt	tgTTTgtTac	129960
atagTcgcac	gTTTccgatt	tcattTTTTc	aatgcacgcc	aaatgatctt	catagTTgac	130020
caaacgatg	agttcatcgt	cgagTTcttt	cactTgtTcg	ttgagcgcgt	tgttatTTTT	130080
ggctaaagcg	tgcaattctt	cggcatcgtc	cgcgtccatc	actccaaaca	gaaactTgtc	130140
tacgcttcca	acgaagttca	atccaatgtt	tcgTTTgttg	cgactcgaga	atgTTggTTt	130200
atctgtgact	aaaggtacgg	gccattTTcg	gTtagcatcg	attTgtacta	agTcgggatt	130260
cattgcaacc	gcactgtgat	caatggcgTT	attTTTTtca	atcaattcaa	taattTgtct	130320
gtatatgtat	gTTTgcaaat	cgtgaaatat	agTTTcgtg	ttctcgcaac	tggTTaaatt	130380
TTtattcttg	atccattcaa	ctagattatt	gtacgaattg	tgcaattgta	ccagTTcttc	130440
aaatataata	ttgtgatcga	cttcgatgac	aaaatgcaa	acgtcttcaa	cgaatctcat	130500
ttgatagatt	ttgtcaaagt	acaaccaat	agtgcgcggc	aaagagataa	TTTTtagcaa	130560

ES 2 555 165 A1

atgtgtagga	tcgatggcaa	aagactctgt	cgtttcgacg	actcgcgtca	acgacataga	130620
aattaatata	gtacacaata	aaatthttagt	cagcttagag	ctgaacagac	tactthtttat	130680
cgcaaccatt	gttacaaaac	tgacgttgaa	cactthtgaa	ggtctactth	atatatthttc	130740
gtaaccttat	aactattacg	gaaaggthta	atataaaaat	aactagatta	ataaatgtat	130800
gthttttattg	tataaagata	acaatacac	atthtatatta	taaatccata	aggattacac	130860
atthtttagagg	thattaattc	gthtaaaagta	atataatthc	tataagtatt	tacgtctgth	130920
acacaataat	cggagthtatt	tgtagtattc	atatctgtgt	aatgtcaca	ataccaaggt	130980
thttctaaaag	gthttgthttc	gtcgtgacat	thaaatatat	cggaaaagca	aaaccacaaa	131040
aatctthtg	tcaaagccaa	actaatatca	gthactagat	tcaatthttc	thcatcaata	131100
thtttcaaaat	tataaaatac	ggtataggca	ataccataat	tgaaccactt	gtcgttacgg	131160
caccatthttt	thcatctthtt	tatatattgt	agcatctggt	thcaaattgat	thcttctgtht	131220
thtacacgcaa	thttcgtthtc	gacagacgaa	taataccatc	cagacggtag	agcaatacga	131280
atatgttcaa	atatagccat	atattctthtt	tcgatacgaa	cattgtgata	cacaactthgt	131340
aatagactca	atgtacgcag	actcgatggt	gtacacatth	tgttagattc	ctaacgatgc	131400
gaatgctgaa	tagcattatt	gthtaaacga	thtatatagta	attattaatc	taatcttgac	131460
attatcattt	tattgataac	aatagatag	ataaaattat	actatataaa	tcaaaacaga	131520
atthcatthta	attacagtht	atacgattgt	acaaacagth	tataaccaac	catgtgtaac	131580
gtgtggccag	tggthtaaccg	tgtgctthtc	aaactagtca	tgcaaaatth	gtccaaaata	131640
tatggcaata	tacaatthtt	ataththaatg	ggcaacaagc	caaaggaaat	tcaagaggaa	131700
caagccaatt	tcaacgaact	atattacaag	thcaaagtgt	thtagatcaca	attgcccgcac	131760
atgaattgtg	aaactthttgc	tcataaattg	attgatcaga	aaatattgta	thgcagagaa	131820
atthcataatt	tgtatthtgaa	ctthtttatat	tgtthtctaca	aacaatactt	tgatacgctg	131880
aagattgact	gcaatathtt	taaggattthg	atagatgacg	atgtaccatt	gcaagattht	131940
gaagagthta	atgtthgttct	actcgacaat	aacataccaa	tgtatacggc	thtthgtgth	132000
gatgtgthttg	aaaagaaaac	cattatacaa	gatatagaat	atgtaatgaa	caaaatatgc	132060
gthgaaggag	cgtacgtgcc	atthcaagaa	gaaatthttgc	aatatcaaat	ctthtttgcaa	132120
gaatatgaag	atthctgtcg	tcgtgthtgaa	aatthtgth	aaaactaaat	aaacctthta	132180
tataaatatt	aaacatacac	thttatthtct	aaaataagta	thttthttcct	atthgtthcaag	132240
atthgtgaaaa	atcaaatatc	ccata				132265

ES 2 555 165 A1

<210> 14
 <211> 130992
 <212> DNA
 <213> Helicoverpa armigera SNPV

<220>
 <223> /country="Spain"
 /note="Complete Genome HearLB6"
 /strain="HearSNPV-LB6"

```

<400> 14
atgtatactc gttacagtta cagccctact ttgggcaaaa cctatgtgta cgacaacaaa      60
tactttaaga atttaggtgc tgttattaa aatgccaaac gcaagaagca tttagaggag      120
cacgaacatg aagaacgcaa cttggattcg ctcgacaaat acttgggtggc ggaagatcct      180
tttttgggac ccggcaaaaa tcaaaaacta actttgttta aagagattcg cagcgttaag      240
cccgacacaa tgaagcttgt agttaactgg agcggtcgcg aatttcttcg cgaaacttgg      300
actcgtttca tggaagacag ttttccatt gtaaacgacc aagaaattat ggacgtgttt      360
ctgtctgtta atatgcgacc aaccaaaccg aaccgttggt accgattctt agcgcacacac      420
gctctgcggt gtgaccccga ctatattcct cacgaagtca ttcgtattgt agaaccttcc      480
tatgtaggca gtaacaacga gtacagaatt agtttagcca aaaaatacgg cggttgtccc      540
gttatgaact tgcacgctga atacactaat tcctttgaag atttcattac caacgtaatt      600
tgggagaact tctacaaacc aattgtttac gtaggcaactg attctgccga agaagaggaa      660
atactcctag aggtttcttt gatatttaa atcaaagaat ttgcacctga cgctccgcta      720
tactactggtc ctgcatatta aacttgcgat tcagttgaca tcgtcaattt gtaactcata      780
attttatcta aattcgatcg caattcttgt aatttttgat tggtcggttt ggttcctaata      840
gccgacacca cattagctaa cgctttatcg tactgttttt tgaatgtcaa atcttccacc      900
gccataatga attgttgtaa atttttatcg gacaattgaa gttcgacatc atcggatttg      960
tccaaaggat tatcatacgt tttttgtatc aagttatctt caataaatat ttgtagttta     1020
gcagaaatth gttgtgtttg tgcattcgaa agccgttgat ttaattgatt ttttattgat     1080
attaatgtgt cttgtgcttc agtagacaaa ggataattht ttatccatga actgtccaat     1140
gttatattgt acaaagaacg tacatattgt ttcaattcgc tgctggctcg ctgctgttgt     1200
tcgtcgtcgg tccaccggtt ttccgattct gacgaaacta caggactcgg ttgaacggct     1260
atgctcgtgt gtaaaatctt tgcagtagga ctggcgcgcg cggtaacggt atttactatc     1320
gaaccgccat cggcggggtt tgatactttt ttaatttaa ttcctttctg tatttgttcc     1380
atcaattcgg tacgtggatc ttttaaaact tgccgagtcg acgttgata atcgcgatct     1440
ttactggatg gtattactat atcttctatt aatggtaatg acggtggcgg aggaggcggc     1500
  
```

ES 2 555 165 A1

ggcggaggag gtatcgtcga agataagttt gtttgaggcg gcggcggtgg cggcggtatt	1560
ggtggtggta ttggtggcgg catatgtggt tgcggcgagg aagattcaga atcgataatt	1620
attgttggcg aaattgtttt ttgcattata tccgatgtcg acacagttgt cggtttaggt	1680
attgttgttt taggtactgt tggtaactgac attgtctgtg acaatgttgg tataataatt	1740
gatctatcac caatgtctat tagtacgtcg ttgttgata tttcttgggc caatttcaat	1800
aactgaatac aatcgtacac gtttaattgt atccgatcag aattggactg agcgacagcg	1860
ctgaccgtac gtttcaaact gtgcggcgcc gagatcatgc gcagtagaaa gtcgacatta	1920
ttgatgtttg tgtagttttt ttcagccaaa tattgttgaa cactttgcag ttgaaccatt	1980
atcgcgaatc gcaatggacg accgtttcgt taaggaaata aaccaatttt tcgccgaaat	2040
aaaaatacaa aacaatgtgc gtttggtcga cggcaagttt ggcaaatgt gtgttatcaa	2100
acacgagccc acgggcaaac tgttcgtaaa aaagagtgtc gcaattaaat atgtgaccga	2160
gatcgaacct atggtgcatc aactaatgaa ggacaaccga tattttatca aattatatta	2220
ctcgttgaca acgttaaaat ctcaaatact catattagat tacgttgctg gaggcgattt	2280
gtttgatttt ttaaaaaaac acaaaaaagt atctgaagcg gaaacacgtt caatagtggg	2340
tcaattaact gaagcactga acgcgcttca ctcttacaaa attatacata acgatctcaa	2400
actcgaaaac gtcctatacg tacgtcataa acaaatttat ttgtgtgatt atggactgtg	2460
taaaattgtc aacacgagtt cgtgtcgaga cggcacaaaag gagtacaatg ctccggagaa	2520
gctcaaacga caaaactacg atgttcacgt cgattggtgg gctttgggca tcttgacgta	2580
tgaactttta attggacatc atccctacaa acatagcaac gacaacgatg aagatttcoa	2640
tttgatgta ctacaacaga gacaacaaa aaaacttcac aaatacaatt ttctaagtag	2700
tgacgctcaa aaatttttgg aagcaatggt aatgtataac attaattaca ggttgtgtac	2760
atacgagact gtaataaaac acagtttttt atcataatat atatttaata aaaaaaata	2820
atgttgtttc tttattacca ttacaactaa agtataaaat attacaaaag tttatttaca	2880
atctattnaa actaaaatat tatgatatta taaaagttac attaaatatt atctgctttg	2940
cgagcacgtg aagtgcggtg acgttttagct ggtggttctt cagtacgaag aactggtact	3000
ctaaccatac gaaaagtagc tatctgaggt ttcatgttat ctgccattg cactatttca	3060
acctcatcgt cactatcgtc attgacgaac ctagcagggc ttaaaggtaa atttaaacat	3120
togacatcag acatatcgac aggttcttgt ttgggaacac attcttcatg atactcatta	3180
atataatcag gattttcaca ttcagtattg aatcatctc caaacaattc tttttttatt	3240
gcaatgtcaa atggtgcagc gtcattatta ttagtgttag catcctttga tgttttttct	3300

ES 2 555 165 A1

gttttaacag tgatatgctc gaaatatttg ccatttttgt ctacattggt acttttagct	3360
aattcctttat cgatactatc aagttcttca gtactcattg caactggtaa cactgctggt	3420
gatgatagtt ctttttcaag cagattgcgc acttcatttt caatttgact tatttcgttc	3480
aattgtgaca caattacttc tgaagcttc aattgctctg gactagtttt agacaatttt	3540
tgttttgggt gcaaagcaaa ttcattcata ttactattat tattactatt agaagaagga	3600
aacacgttat cggatgcggt atcacaatga ttgtctataa cagtacgaga caaattagta	3660
atatttacia taggaagaga taaattagaa atatcatcat catcgacgct gttccttgca	3720
ttatcatttt ttgaattatt attaacttga ttactattga tattatcatg agagggttga	3780
ctaacattat tactaacatt attatcgta ttaacagtat gttgaacatt gtcattggct	3840
gctgaatttg ctacatcatc aacattagca ttagcattgg tatcaacatt agcattggta	3900
tcaacattag cattgggtatt acaaacatta gcatcaacat tagtatcatt atcattagta	3960
gtattgttaa tttgattatc actattaaca ttagtattta catcattaac atcattaaca	4020
gtattatcat taacatcatc atcatcatca tcatcatcat cttgatcatc aacatcatca	4080
ttattttgat catcaacatt tgtattgta ttaacactag catcgttggt agtttcgata	4140
tcattattta cagtattagt attcaattcg gcagtatctt cattatgaat agttgcatcg	4200
tcacaattac tgttattgtc gtcactacta tcattagtac tattattgtc gtcgttgta	4260
tttgtattat taacattaac tatttcatcg taaacctcgc tatcactatt atcaccatca	4320
ctgttacggg ctgaagtttt acttcgttta catgtcatac aagtatttat ttgtatcgat	4380
cgcaatgaac attcagtgca caatctatgc atacattgcg gatataacgt atcagtggaa	4440
tgtatattac aataggaaca tttagttatt acattgtcga gtttgtggtg tttcaaataa	4500
tcagcatggt tagttttggg tttttgtatt tcgattctga gacgatcatg ttcgttaaca	4560
aaagccgggc tacaatattc gtttaaaaga aataattgat gtcgtagtgc ttgcaaattt	4620
aaacttatcc cgttgtcgtc aactgaagca ctgtcgcacg ttttatacat gttgagacat	4680
tgaacgatag cttcctttatt gttcatgtaa cgcattttgt taataaactt ttgagtcgca	4740
ctataaatac tgttgtcgtc cgacaaatta gcatttagat aggcagtcaa ttgtacagcg	4800
taatagttga ttttttccat ggccgctttt tttgtgagca aagtcacaaa attotccaaa	4860
ctcttgcgat aattgctgaa caccgacatc gttgatacgt gatcgtacaa atcaaacaat	4920
ttgttagagt aaacatgatg acacttggcc gtaacaccac tcatgcgaaa acgtttagta	4980
gtcttgacaca cataaccgag acgcttttta ttttgcgaca aatgcaaata cacatagatg	5040
cgttgttcac taatgttctc actaatttca agaattttgt gattatttaa ttgactaaca	5100

ES 2 555 165 A1

gccgtttcac taacagccgt ttcactgctc gaactcgagt cagagatgac tcgccgcttg	5160
ttgtttgaag gcatagtgct tgttccaaac tgaattccag tttggtttgc aactactata	5220
tataaatttg ttatcaggcg attacattta tcattgaggt cgaactacat tgggtgtcacg	5280
agacgcgagc gtgtgcaaaa catttttata tcgaatcgag gtcgaggcgt acgtgaccac	5340
tacagcgtag cttaccatgc aggcaaacga cgtaatacag ataacgtata tttttgttgt	5400
gcaaaaatgt acctatTTTT gtagtatatt gggagcatat cgtacagtgt agactattct	5460
ggttaaatag tcttcgattc gaaattttcc actgtatatt gatgacgtca ttaacacgaa	5520
tttttttgta gtgcaaaaaa attcaggtcg cttcgacaac actttatcaa tcatgtaaac	5580
caattggcag attagataaa atattcatta taaattgaaa ctgtccgagc aagaatcagt	5640
tcaacagcag aattgtcctg tgcaatactt gaacatacag tttgattttg tgtctcacca	5700
caatgttgcc atcatatttc tggagaatgt ctgctcattt taaaatgcat tgtattgtcg	5760
cgttaagatc gcgtccgaaa ataacgacca ggcaacaatg gcgtgataaa caattatcgg	5820
ccgttttgag atatcacaaa aaaatttatg ttttgaaaaa tttgttatac aaactaaaca	5880
acaatgtcac gccaaactata gaagagtatc gtgaaaacgg cgaaagcagt atttgtaata	5940
ccgcgcacaa attgctgcat gccgtcaaac atcgtatcca attgaagatc aacaagttac	6000
gcaaaaaagc agtcttgcat aaaccattc aaaaaagatc tacattgaca cgttacgaac	6060
gtgatttgga gtgtttgatg ccgcgtcgtc gatcgggtcg ttctctggac tctgatcgca	6120
agtataaagt gttcgagaaa aatgtgtatc cgactgatgt gtcgcgtaaa gtgttaccca	6180
aaaagttaga tttcaaaacc aaccggtttt tgttcatgga cctcatgaat gttcgaaaaa	6240
agcattttga cgacaacgat agtgatgagg aaaacgatga taatgagaac atcagcgaac	6300
aagtgcgtga tttttatct catattcgtt atattcgttt tcagcaagcc aaagaccaa	6360
ttacaagtgt aattaacttt aaattagaga acaacaaaag tttttgttg gcaatgatata	6420
tggagccatt gattgaccaa tacaatagtg atttttgtt tattaagata ttgcaaaaca	6480
gcaagtatta taatcatttt agtttagacg atatcgacga cggctcatat agagatcgtc	6540
ttgacgatta ttttatttaa aatagttat aacctatata ataattataa tcaaaagtgt	6600
aactatataa tcattacaaa tgtttaccta tataattaat aaaaatgtta actagtatta	6660
ttgtaattag caattcactg ttctatgtat gtctatgtgt gtacaataaa aatattaaac	6720
aaaatatatg ccatgtttta ttcaaacaca attcaaatat aattttttta tgtgtgcaaa	6780
tggcacatac atcctgtgac attgacaata tctgcccga tacactatat aagttgacaa	6840
attgataatg gaatttagtt ttgtcaatgg ttcacagcaa gctactagtg ttttaaaaaa	6900

ES 2 555 165 A1

tgtctggtac	attgaaacgc	atactgtacg	acgatataag	tgatgacagt	gatcaagcca	6960
agttgttcag	atataattct	gaaatgcagc	cgccggcgtc	ccagcagatg	aacactgctg	7020
tcgactacga	aattgatggt	gaggtaataa	aatgttttaa	attaaaaaac	atgtatagca	7080
gtgatgtaac	tacgaatgct	cgtgctcaat	acaacgttaa	attagcagct	tttctaattg	7140
tactcgacga	atacaaaaaa	caatacaaaa	acaatttaga	caaacagtca	gtgttgatt	7200
acaagaaac	atccgaatct	gtaataacgc	tcgacgaaga	tcagtgtcat	cacactttgt	7260
tgccatcat	tcaacgattg	ttaaaaacca	tatgctatct	gatgaacttt	tgcgatgacg	7320
aagtgaacta	tgtcaaacia	aagtttattt	ttctacccta	tttaaagtat	ttaaataaaa	7380
tactcaaatt	gtttcaatac	gacaagtgtt	gtgccaaact	cacaaaacia	cttcaagctc	7440
aattgaatac	attgctaaca	caatcggcag	attcgtgcaa	acacattcac	gccataaata	7500
gacaaagtca	agtgttgact	gtgtttctgg	agaatccttt	gtacgaatgt	aacatatgtc	7560
gcgacacggt	caacgacgaa	cgacacataa	aacccaacga	atggtgcggt	tacaaaatat	7620
gcaatttggt	ctatgcaaat	ctatggaaat	atagcactgt	atttccaacg	tgtcccgttt	7680
gcaaaactag	ttttaagtcg	tcgtctgtgt	catcgttcaa	acaagtttac	acggcggaca	7740
caacagacia	catttaagta	agtccacaac	aagatgaact	tggacgaaaa	caaagtcgct	7800
ttggagcgta	acaattataa	atatctgttt	ttggcaagtt	atttcaattt	agcagacacc	7860
ggtttgcttt	cgacatcatc	aaaaccgttt	attcgcgaat	atttgtataa	taattttaat	7920
aacattgacg	atgccagttt	attgggttat	ctcgactatc	tcgatcttat	tggtttaaac	7980
aatgtattac	tcgatcgtga	cgttaacatg	ttcaaataca	taaaaccgca	atttcgatcc	8040
gtctgtacia	aaaagaatgt	gaaataactg	aaattcgacc	agcgcgtata	cataaaacca	8100
gacacaccgg	tttacgcaac	aaactttttc	gtcaaaaatc	caagcgaatt	taaatttttg	8160
ctatacaacg	tattttcgag	tgtgatcgat	aaacgtaatt	ttgttaacia	tgacaaaaac	8220
tattgtctca	tacagggcaa	tacgggctat	gtgttcgacc	aagcctacgt	cgattgggtg	8280
ggcgtagcaa	tgtgcgaagt	gcctaaaata	gaactcgaat	catcgccttt	tcctatcgt	8340
ctgtatttag	tgggcgatgc	tatggcgctg	cattttgcta	cgaacaatat	cagttttgac	8400
agtggcaatt	ttatattgaa	aaatttttat	aaaggcttac	ccatgtttcg	aaccaattac	8460
aaaattatca	atagtaaaaa	atttacaact	aagaaacca	atcatttggt	caacgaattc	8520
aaacaagaat	ttgacaciaa	atcagcttac	gtaaagttta	ttcagcgcga	ttacatatat	8580
gatgcaaaag	cctatcccga	tgatttactc	gatttgctaa	acgaacacat	gacatacacg	8640
tcggtatata	aatttgctac	caaattcatg	gaagacggcg	aagaacctgg	taattattat	8700

ES 2 555 165 A1

agcgaaatcg ttatcgatcg gtacgccgtg gacaaatatic	aaaaattgag tataaaaaatc	8760
gatgaaacaa ctatgtttcc cactttgcgt tacaacgacc	cttcatatat ttttataaga	8820
cctgatttaa tacaataaaa aggtacactg aacgctttct	acgtgcccac acacaaactg	8880
tttgccatat tagccaacaa cagtttgttt ggatctacca	ctttgttgga attcgatcga	8940
aaattgattc cttatcgtca gtatcaacca ccgtacaggc	tgaacgacga aacttacggt	9000
gtggataaaa aacaaaaatt gtatctaacc aagtacacat	ttgccaacac aatccctgca	9060
tatcttttaa taagaggatga ttacgaaagt tcttcgaaa	tcaaaacttt gcgcatctc	9120
aaacctggg ttcaaacac tctgttgaaa ttactaatag	cagcaccacc ttctaaataa	9180
tatatacaat atggacgatc tgcgcggaac aaccacaaca	ggagctggtc gttttaacct	9240
caacatgctc aacctgagca tgctaatgac catactcata	gcattagtta ttataatttt	9300
gttgataatg cttttccaat ctagcagtcc gggcagcaaa	ggagccgata caaatgcttt	9360
tgcgtttcaa aatccgttaa atgcaacct gcgcaacaat	ccgtttgtta atacgcccac	9420
aagaactatg atgtaaaata agaggcagcc atgaaaaagt	ttaagtgtca aagtaataaa	9480
attcgactg tcaccgaaat cataaatgcc gacgaaaaac	tgcacaagga ctatgatttg	9540
gccgacttta atgcaaaaaa tttgaacagc ctcgagagct	atgataattt acagatcaaa	9600
atgattctag ccaagtacat ggcaatgttg aacatgctcg	aattgacgca gcccttcta	9660
gccacttttc gcgataaaaa cgctatcagg gaaattgtca	gtatcgtttt tgcttcaactg	9720
ggctttgttc acaaccgtgt caatccgatg atcaatcatt	tcaattcaaa aatggaattt	9780
atcgtgaccg aaaatcgcaa tgccagtata cctggtgagc	cgttgttttt ttgtcaacac	9840
gataatggtg atgttgatg ctacattgat cgaccgtcca	tattgcaaat gctcagcaaa	9900
gactttgatc tagacgtgga cgtaacaat atgcacaaag	aacgcaataa atacatgata	9960
gcgaagactt ttcgatgtgc accgaaacgt cgacacagtc	gtgaacgtga acctccaccg	10020
ctggaaatca atcttaccga aacggacgtt acacagtata	tgacattggt gtttattcac	10080
gaacatgcct atttgcatta ttatattttg aaaaactatg	gcgtcgtcga ctacagtcga	10140
tcattgtccg atcatacttt gttttcgaac aagtcgcggc	caactttaaa catgaagttt	10200
tcaaatttac ttttaagtaa atttaattt tccattgaag	attacgatag tatcaacacg	10260
aaaaatacta acaaaaactt gggcatattg acttatactg	attaaattat tgggtttttt	10320
gaaataaaat aaacgacgta agattaaata tgtggctttt	attggcatta ttcattattg	10380
taaaattggt agtataccat aaaatgcaaa atcttcaagt	cgacatgcat caccataaac	10440
tttgccccgc cggttacaat ggtttaaatg cggatccatt	cgattgcaac gctactata	10500

ES 2 555 165 A1

tgtgtcctga	aaaaattaaa	ttttactgtc	ctcgcaacta	tcaattcaat	ttggacgcgc	10560
aaggttgtca	gcctgatagc	ctcgaaactg	gatgcatcgg	ttataattat	cggaatctac	10620
ttcttttagaa	tatTTTTTTTg	aaaattttcc	atacttagtg	agttataatt	gtaacacgtg	10680
atgaattgat	gataacgtgc	ggatgagtaa	tattgatcat	gtcacaactt	gttgtcgcgg	10740
ctttgttcaa	tgacgcaata	aaagcggcgg	gtacgttgcc	ttttaaaatg	acgtgttctt	10800
tttttagagta	tatttcgttg	ccggcgcgtg	cggtcgtaaa	tagagcgtcg	acgcgttcgt	10860
aacatttggc	catattagat	cggcgtctca	cacttagcac	gtgccaaatt	tccgtgctat	10920
tgttatagtc	aactgccagt	agtagcaccg	gtctgctaaa	acatttttcg	tcttcgatca	10980
gtgaacgtgc	cacaaaaggt	aatctgaaca	tagtaataat	aaaaacgtcg	ttcctgataa	11040
tgttttcacc	ccatgattct	gtcgtgctca	tgttcatgct	cacgtttcgg	cctgattcgt	11100
gtccgctgac	taatttagta	ataacagtat	ttggtccttc	gttctgatcg	ataacgttat	11160
cttttagcggt	gaacatgtaa	actgtgaccg	aaaaacgtgc	atccactatc	gtaaacacaa	11220
ttaaattatc	gatatgcat	aacggttgat	ataaattgat	gttcattttt	gtttcagaat	11280
ttattgaaat	tgaactttac	ggcaagtatg	gcgaatcgaa	ttaccacacc	gctgcgcgat	11340
caagttggaa	atcaagtcac	aattaattat	ccgtttcaaa	gtcaagaatc	gtgcaattat	11400
aacaacgaca	gcgattctta	catgaaccgc	aacaatgatg	tggatgtgaa	aaagttgatt	11460
aaaacagtcg	aaaatgcttc	gaacaaaaca	gtcgaaaatg	cttctgcatt	tttcgccagt	11520
tatataccgc	caacatcatc	gaacaagcca	tcgccgaggc	cgaatcattt	acgttttggc	11580
gacgaaattg	tgatgtcgcc	aattgcatg	tcgccacaaa	gaattacacc	gagatccgaa	11640
aggtcagaaa	acgttatcga	atcattacc	gaatcgttgt	cgtcgctcaa	acaagttacc	11700
gtatcgtgc	gtcgcggtag	cggactttat	ggtaaaaata	tacaaaattt	gaaggaaaac	11760
tacgaaaaaa	ccatggatcc	gtacgagtcg	gatagtagca	gtttggaatt	aacaccaaag	11820
cctaaaaaac	gtagcaatac	tgagaaaaaa	attgccgggg	tgaacgaaaa	aagaagtaaa	11880
aaagaaaagc	cagcaacgcc	actcaacgaa	gtcggacctg	tggccaacat	gaacaaacaa	11940
ttattgatgg	acgatgctcc	caatcgtaga	tacaaacaag	tacatctaaa	accgcaacat	12000
ccgcagccac	gagaccgctc	cgaacaagtg	ttggccaatc	cgagtttgaa	cgaatacatg	12060
cgaacaaatg	taatgccgct	cgtagacaac	atgcccacgt	ttcgcgtcga	caaatcacga	12120
cggttttag	atTTTTattca	acaaaagaat	tatcacatgt	tcattgttaa	ggaacaagaa	12180
aatgttaatt	cttcatctat	agaacatgta	atTTTgtacg	caaatacggg	ggcgtcgcac	12240
aattacgaat	attcttcata	ttattacaat	gtggacaaat	tagtgcacgt	ggtgacattc	12300

ES 2 555 165 A1

aatcgttaca	gatttatgat	atcgcatcgt	ctcttgacca	aattgaacgt	gcacataccg	12360
gaatctgaac	agtttccgat	gcgtgtacac	caggatgcat	ctaccaagtg	tcattttaat	12420
gaaatcaaag	attatgtggt	tatgaacgaa	ttgaatcaca	tgtttaatth	agacatggta	12480
atggtgcaaa	ccgaattgta	ctttttgatg	tccgccatag	gacctgacaa	aggcaaagtg	12540
ctcataaaat	ctgtaatgga	acacattaat	gacgatcatc	ttttcgtggt	gcctatcaat	12600
ttgtcgcgtc	aagagagcaa	acttgaagac	atacaaagaa	cggtcgcctc	tgtgtcgttg	12660
tacgtacaaa	acatagtctc	tctgagcaaa	gacgtgcaat	tcaaacaac	ggcggaaaat	12720
ttcatgaatc	gtgacgatgt	cataaattac	gtgactgtag	cactcaaatt	ttggttgaga	12780
tcaaaaaatg	aaaaaatgt	tgtaaaagaa	caatccgatt	ttttcaccta	caaatacggc	12840
agtgtgggtc	gattgttatt	caaagagagc	atcacacga	atgcggtggt	gaaaatcaaa	12900
agagaaaccg	gtcatgccgg	tttgattgac	aactatthgg	aagccaatca	aaacgatacg	12960
acgtcaaaca	gtttcattth	gatcaataca	aaaatggacg	aacgcataac	cataatthaa	13020
aaaggtccag	tattthttgtg	gatcacgagc	atcatcaaag	acatcatagc	aatggatttg	13080
attgaaaaat	acaaaaagca	cacacacat	gthttcaatt	tgtcgaacac	caatcgcaaa	13140
gaaatgaata	acaaacataa	cggcatgata	aagttattaa	gthtttacac	ttcgaattta	13200
ttaatgttg	acgaatthaa	aaagthtgct	gtgaataatt	ttaattgtag	ttatgattgt	13260
aaacactatg	cttaaacttg	taataaattt	thttatthtt	tattatctat	gthgthttth	13320
ttctthcatc	tattatagtt	aacaggcggc	ggaggcgggt	gcatcaacat	acgthtaata	13380
acaatgtatc	ctataaaaat	tatcaatagt	acaattccca	aaacaacaat	aataggcaaa	13440
agthttctgaa	aagatgtgct	cgatttatcg	ctagattth	tcaaaagtcc	ctcctcgcct	13500
aatagaccgt	ccagaccgag	atcgccaatt	aaatcaccaa	aatcgtacgg	ttcaatgcaa	13560
gatattgtat	gaccggtagc	caaaggcgat	atgtccacgt	attgtaacga	caagggatcc	13620
gcattcggat	cgcttcgacg	acacactggt	cgthtcgactt	cggcgthtata	gccgtgacat	13680
acactthgta	acgcattth	attgtctatc	aatggatcgg	acggacatac	gthtaacatcg	13740
thcaaattgt	tcacgtccag	aacgatgth	ctgtaacgta	acaaacaaga	thcaactthg	13800
tcgccgccat	tcagtccaat	gtgatagtag	ctaccaccgg	tacgacgcaa	agctthcaaca	13860
atatcgccaa	taactgthgc	cgthtcgtgct	actaatacga	cacctactcc	tactagaccc	13920
acgtaacctg	ctthgthtagc	tgthttctaaa	tagcggctga	gtcgcggctg	thggttgaga	13980
acattggtga	cgccttcggc	tgtacgggta	thgthtgatg	gaaaattcgt	thttacactt	14040
tggcgtcgca	aattgththgc	atgcaaacgg	gcgtcgggca	cgthgtccat	gcgtcgcaat	14100

ES 2 555 165 A1

gtggacaacg aatccaattg attagtgttc gcgttgggaa atacctgacg caatcggggc	14160
acatcattgt tgcgcatgaa actattcatt tggggcgtag tgacaaaacc ggccgggtgt	14220
tgatatccgc ccaatacggg attgttttga agcggttgac tactgggtgt ctgaaataca	14280
ttgttaaaac cgggaagggtc gttgttcacg acagatgtgt tagcggtcac gaatgatgcg	14340
tgattcggaa acggtctggt gacattacgc agatttctaa aaaacgacat gatgtcagct	14400
acttactttc tactaacaat tctcatgata tttacgtcag cacccattgg actgactagt	14460
aaacgaacga atatagctta gttctgactg gtggtcaagt ataaataaga gcttactagt	14520
cacggcaaag atcagtaaca attcgacatc atggcgtcaa catcgacggc agcgtcgcta	14580
gttaaccaac atcgtcaaga tttacgacac aagttcttga gtgtggaaag taaaaatcta	14640
ctatgcggca tggcaaagtt tgcggacgaa tatgttcgcg gcatccataa tgtgactcaa	14700
gtcaatttgc ataattgtga aaatttaaag agtccacacg atctcgccgt gcgcacaatg	14760
tgcgacaaat gtcagacagt gtttcgagga ccgccgttta cacgctggtt gttttgcgct	14820
gtgaactttc gaatttcggt cgacaatacc aaacagaaac gtgaccaaaa gtttaagttg	14880
gtgtgcgaag attgcgctca aacttacata ttacatccag aatttcaagt ttacgaactc	14940
tatccgagga tacatttgaa acacgtcttg gagctgtgtc gtcattggatt tattcgaaaa	15000
tatttctgc ccatcaatcc cgacctgat tcggaacgtc gagtggacat tgttcgtaac	15060
gaaacttaca aagtcaacga catctacgct acgattcaag atatcatatc caacaagaat	15120
ccgcacgaac aaattactaa aatatcattt cgtaccattg gacgagtttt tttcgacgaa	15180
acattcgaag acatgtttgt agagaagcgc ggcacgatct ccgttgtacc tggaccgagc	15240
aaaatgctcg aatTTTTgtc gaaacctttt gattttacac caaattttac ctattactat	15300
catgtacatg ttgcggtcgg aagggaaaaa caacgctatg taatgtattt ggagatacca	15360
tgtttgcgct attgtaaatt gtgcactttg gaaaaacaac ataaaggtta tccggtgggt	15420
tggtgttcgg tgtgcggcta cacagacacc atgtattatg atgaagaatt tttgcatttt	15480
caaaatatgg aatatgagtc gtttcgtttg cgaccatgt acaacaaaaa gaaaactgaa	15540
tgcacatata actacaaact gccgtttatg ccgccttcat ttctaaaaaa taagacacaa	15600
tcaactctgt tgtctgtcac caacaatag ctatgaacaa aactaaaaat atgtgtaata	15660
tttatgtcat gagacaaacg gcagcgttgc aaactgattg tattcgcaat aaaacaacag	15720
accaaagtca taatcaatca tcacgatcat catcgtcttc acatgtacaa caaaataata	15780
aagaatacaa aaaaatataa aaatgtgttt tattgtaata atatgtacaa atatttcaca	15840
aacatataga atttaattta ttttcaattt acatttttgt ttgtctatct tcttcaaagt	15900

ES 2 555 165 A1

g ttggcacga	a atatgtaaa	a agtagtgcc	a ttatgacga	t taggcacag	t atcgacgac	15960
g cgatattta	a gtcgacgct	t ccgttcttc	g ttgccggtc	a taatactat	c tagatcgac	16020
a catttgat	g catagttaa	a cgtagagtc	g gcattaata	g ccactatgt	a cacgtacgg	16080
c gaatgtttg	t caaaaactt	t tttgttcaa	a taatatatg	a tgttcttgt	c cattttggt	16140
t gatcttctga	t caaatgtcc	a tgtcgaata	t catttatat	a cataacggc	t atctcgaag	16200
a gataagata	c actagaatg	a gtcaaccta	c tgtacctac	g ccaacattt	g aagacgcgc	16260
t gaacgccgg	c aaattcgca	t tcaacatta	g tccggctaaa	a ttcataaccg	a aatggcggg	16320
c gagatttcc	g cacattttt	a tcgattaca	a aatatggcc	g gctaacaat	g atgattttt	16380
a cgttcccgc	c gccctgttc	a atcgagcta	t tgggtgttcg	c gtcacgttt	a gtcgcaaag	16440
g ctgcgaaag	c atgagttgt	t atccgtttc	a cgaaacagg	t ccgataact	c cgtacacac	16500
a gttcgggta	t acacaaaca	t cggaaacgg	c agtggcgta	c gctcaacc	g catgctaca	16560
a tttggacag	g gcggcggcg	g tgcgcgacg	g tgccgaaaa	t gaaatacaa	a cgcgccgaat	16620
t gcgttacac	t gacggggga	a atgtatta	t agtggacac	t ttgacaaaa	a tgtatttga	16680
a tactcccta	t ttgcgtacc	g atgaccatt	t gatacaggg	c gttgatgat	g tgcccggat	16740
t caatgtgac	a aacgatacg	g atcaacttt	t tcccgaaaag	a ttcgaaggt	t ttttcaacg	16800
a agcctattg	c cgtcgatec	g gccgttctc	t acaaccgaa	c ggcggttgt	t caacttcaat	16860
g gtgggaaag	t ttaataggt	t tcgttctag	g cgatactgt	a ctgtcagt	t tcaaattgt	16920
t agtgaataa	t atttttagt	g aactgcgag	g attcgatta	t acgcgaccg	t cgcgggtgt	16980
t gccaccgaa	a ccggtagtg	a catcgccc	c gctcgtggt	c caagaatgg	c gtagccaac	17040
g cgatcgtga	a gcgcccatt	g atctagaat	t gtcgttttt	a gattacgaa	c aatattcgg	17100
a cattggatt	g actgcgaac	a ctgttctcg	a atatgtagc	c gaaaacgga	t ttcgagtga	17160
a tccttatcg	c ggaacaacg	g atagatggc	a acgcgaaac	g acaactcta	t acaacgacg	17220
c taagcaaac	g acgatcgac	g accaaactc	t aaaagatat	a attactcaa	t ttttggagg	17280
a caacgcttt	a gtggctggt	a tagcggcaa	g tttcggttt	c gatTTTTTg	t ttgatgtgc	17340
t caaagacat	g ttgaaacgt	a tcaatacac	a attgttgcc	g ttactgaga	c gagttctta	17400
t cagcggcag	t cgtcagttc	a caactcgtt	t gttgggcca	a acttacaaa	g ccgcggtca	17460
t ccattcgat	g aacaagatt	g ctatcaaaa	c cgttacggc	g gtcgcaaaa	g cgatgacta	17520
a aatagcaat	t aaagccgct	t ctgtcattg	g gatcgtttt	a atcatattg	a ccattagcg	17580
a tttggtatt	a gcgttgtgg	g atccgttcg	g ttacagcaa	c atgtttccc	c gcgaatttc	17640
c ccgtgatct	g tccaattct	t ttttgacag	c cttttttca	g agcatgggc	g aaaataggg	17700

ES 2 555 165 A1

acatgatgga attggtgccc gaatattatg acgatttggt ggcgcaaac gaaaacgaca	17760
ccgaccaaac tatggccacc ttcgaagaca ttctaaatat tgccgaatac ctttccgcgt	17820
tgaccgtcaa ttccaacgga caaatgctgg atttaaacgc cggcgaacct attgacgatt	17880
ttgatgaaat gactctggta ggtgcggctt tagcttcgag cgccatgtat acgcatttgg	17940
aatTTTTtaca atacaccgaa cggatgaaca aactgttcca acaaagtcag ccggaatcgt	18000
ttcgaaacga tacgctccta gccaaactgt ttggtcttag ctctttgata ttgatggcgt	18060
tagtgatgat taaaaacgat cacaacgcca catgtctggt cgttattggt ctggtgatta	18120
ttctgtttgt tataatgtcgc agttcgtga tgttttatat gggtttgcca aaacacgcgc	18180
aatacgcgac aatgccatgg taccacaatt tatacacata aaagtacaaa ttttttgat	18240
taataaaatt ttatttaaaa aaacgttggt acattcattt tttattggac acttttcgat	18300
tgacgttggg aacaacttca tcggcaggag gtatcgtagg attgaggatt tctgtgatcg	18360
cttctacggc gtcttgaagc gttccaaca cggcactttg accgtcgatc ttatcaacca	18420
gcaccgacac atcgggcaga ttacttttga cgtcggcaac ggcagcgtg agttcatcaa	18480
gttgagtttt aacggcggca atatcttgcc gtatgaccaa tagaatgttt tgtgacatga	18540
ttattttgtc gtacagaagg gtgcaatatt caagtacacg caactaacia cttactataa	18600
tactaaattt tgtatcttta ttatttgta aacaaaggcc catcgaatct gattctagaa	18660
atttcgaatt cgccttccga caaagttata actatttcat catcattata gaatatatga	18720
acgtttcgtg ttaggtttcg aaacgtggca cgattcgcga cactagttag ggcaaactct	18780
ttgatgcaa cagaacgttc gttcggcagg tacgacattt gacgacgacc gtacaccgat	18840
cgtccggtga gcaatcgttc cgggtgtaca ccattgtttg aatcgaattg aatttgacca	18900
gaaactaaat tgcgcggacg tacaccgctc accgggaaca ttaccgctc gcgatcgcga	18960
tcgtcgtgac gatgcgtcac tacagacact agttttttgt tacgaaaaat tggagcccct	19020
atgagtacca tgtcggcgac tgttcgatct tctagagcga aagttgcaa ttgactgtac	19080
acgagtcgat gtttgtgtac atgataatta gtgtagacga attctggaac cactcgtgcc	19140
atagcaccgt ttttcaaaag cacaacaaa gcactagtca tgtcgatagc tggaaacatt	19200
acactcgtcg ctacaccggg aaaatgatgt agacgatcga gcgtgtcgtc gttggtgctc	19260
tgatgcccga ttacatttat ggacactgta cggttatcca ctttgtgtat aaaaattctg	19320
tttagatcat tatcgatcgt atattcaaca ttgtatcgtt gcaatgattt agcagcgtt	19380
gccgaagcta aaatcgcaa aaacaaacac gtttgtcga acattatata gtaaacacct	19440
taattatatt caaacggata acctatgact ttttaattttg tatatatata tatggatccg	19500

ES 2 555 165 A1

agattcatct	catatccatt	aaatagaaat	tattaaagat	gtatacatct	cacaagaaaa	19560
atttgaatat	agctcaacaa	ctgtacgata	taacgcaagc	taaacgccaa	ttgaccataa	19620
aacaaactca	ttatgagcgt	ttgaaacgga	tcaccaagga	cgccagagaa	cttcaagaaa	19680
tagaacaaca	attgcatcag	atacgaatgg	atTTTTctcaa	atacagcaca	accatgTTTT	19740
aagtctaattg	aagaatggga	ataaataaaa	tttaattttg	TTTTgcatta	tatttattat	19800
tatcaaatac	atatttatta	atctttgaca	ctcatacgtt	taattttatt	atacaaagtg	19860
ttatcttttg	atcgttcatt	attgccgtat	ttgtcgtcgt	tgctcgtcatt	cggattcaaa	19920
aggcgTtctt	cgtcgacgtc	tcgacaccag	tctccgattt	cagatatgcg	atcggtactt	19980
ttaaaactca	cactaccatc	ggaggatcta	cgacgatgac	atTTTTgTtt	gcgtgtatag	20040
tcgctgtccg	atgttaacgg	tggcaggggc	ggcggcgaaa	acgaacgctt	ctgtagatat	20100
tgTtggtgTt	tgtaatggcg	gcgtttgcgt	acaggcggcg	atgtcatttg	acgagtcgaa	20160
tacactcgac	attcgaatcg	ttcaccgctt	ggcaaaaaaa	ctcgTtgatt	caattcggca	20220
aaacgatccg	ccgccagcg	cgaagtaacc	accaaacgTt	ttcgagaaca	ttcgctccaa	20280
atgacgcaat	cgcgaatcgc	cggTccgcac	acgaacaaaa	taaattcgcg	cgaaaatcgt	20340
TTTTcgattt	gggctccgTt	aatgtagacg	acgtacgaca	tgTtggcagc	tcggTcactg	20400
atcgactcct	tcgatgcgaa	agaacaccat	aggTtttatt	gataaagaat	atgatttttc	20460
aaacaatttc	ttgcccgTga	cagTttcaaa	ttgtgTttcg	ttcttgetta	TTTTgaactcc	20520
ttctatgagc	gctcccatca	gcatttcaac	ttcctcggaa	ggTtttgag	gatcggTgTt	20580
ggattcaaac	tgaaaaacgt	cattaaacgt	atccactgta	aacggTtcgc	agcggacgct	20640
cttcaactaaa	tcgccggTgc	tgaacacttt	ttcgTtttg	ctttgggTta	tgTtgaagaa	20700
cttgcgtaca	aacatcattt	tattggcgta	gctcacattg	tcctcgggca	aattgaccaa	20760
tacactattt	tgtagTttca	aattttcctc	ttgcaaatga	ttcttcatga	tgTtggccgaa	20820
tatcttgTtg	tgaacgtgca	tgTtgggcca	tgtgatcatg	aaaaattcac	cgtaaact	20880
tttGtaacgt	ttcattttga	ccatgtcgaa	aaagtaaaaa	tgaaacatac	cccTttaac	20940
gagaacgcca	atcttgtatg	tgagTttagg	cggTttcaac	ggTtcgatca	ccacctgtc	21000
gTtgactTgc	ggatacaatt	tgtctatcca	agactccaat	gaaatgcttt	cattcagaaa	21060
gccagcgac	tcgaacagTt	tgTtaaaagg	cgtatgacac	cttagcaccg	tcaaatTTTT	21120
ctttTgcaga	ttatgtgtaa	atTtgtccac	ccatgttata	gatcgtgTtt	cggTttgcgg	21180
tttaaagatg	cacaacatct	tgtcagattc	gtcgtactct	acaatttcgt	cgctgtcgtc	21240
gTtgcattt	tcattgcgat	agacagccaa	cgtcgtactc	ggaacggaac	tgtctagTtt	21300

ES 2 555 165 A1

tgcacgtttg	gactcgggtgt	ctccgttgtc	ggcctcgcag	tttatagatc	gtttattatt	21360
cattatgggtg	acggtagtat	tagcactccg	actctatcag	cacttgtgca	atacactaca	21420
atcgcactttt	gtgttttata	ttaagtagcg	tatcaggcaa	cgattattat	cactaatttt	21480
accagacgat	atcatccaac	tcgacgatgg	aatacaattg	taacaatcta	ttaaaacaca	21540
cgccttattc	caacaaactt	aatttgtcat	tcaaaagata	catgatcaca	ctgtctctgg	21600
ccaaagggtgt	agtgccgtcg	ctggccacgc	tcgaatccgt	taaggaatta	caaaaattga	21660
aatttcaaat	cgatcctgta	accaattata	tcagtaacgc	gctcgattac	gaaatgatag	21720
ttcaaaacga	tgatttatcc	gttatacatg	tcctggaacg	tgacaccaag	cgctatgtag	21780
gccaaattaa	gttaacgttc	gaaatcgaca	acaccatgca	cattactact	ttaccgtag	21840
ccacggatta	ctcagaacaa	aacaaacttg	atcaggccgc	cgtcgttgta	gacgaccaat	21900
acaattcgcc	attagtgttt	catgacaatt	ccacactcaa	caactcttct	gaactatgga	21960
atattccatc	aacaaacaaa	tgacatcatc	gttcgaaatc	tgctgtaggc	aacgaattat	22020
cacacacgag	attatattga	aaaaaatgtc	atcatcgttt	taaaatattg	catcatcttt	22080
agattcgaaa	ctagcccgcg	ctttcatatg	aaaccgtcgg	caaagatcga	taaaatttat	22140
tctagaacat	tccacggttt	gacccaaaaa	aacaaatgac	gtcatatggc	gtgatctaga	22200
aatggtccaa	tcacaaacgt	attccacgaa	tcacgccacg	cccaaagata	acgtatTTTT	22260
aaactggcct	tggatcatta	cgttcgaaac	gggccgtgat	cttttgtttt	gactcgtgat	22320
atTTTgcaca	cggcactatt	ccaacaaatt	ttccgcgcat	gttaaaatca	atttaacaaa	22380
tcacgccacg	cccaaagata	acgtatTTTT	aaactggtct	tggatgtggt	cgttcgaaac	22440
gggccgtgat	cttttcatga	ccccaaaaaa	aaacaaatta	cgtcatccgt	ttaggatatt	22500
gcatcatctt	taaattcgaa	actagcccgc	gcttttatat	gaaaccgtcg	gcaaagattg	22560
ataaaatttg	ttctagaacg	ttccacggtt	tgacccaaaa	aaacaaatga	cgtcatatag	22620
cgatgatctag	aaaaagtcga	atcacgagac	gccccaaaat	aacgtacttt	taaaccggtc	22680
ttatatcttt	tcgttcgaaa	cgggccgtga	ttttttgctt	cgattcatga	ccccaaaaaa	22740
caaatgacat	catctaccaa	agataatggt	tcccgcgcac	gtttaaacta	gtcttggatc	22800
ttttcgttcg	aaacgggctg	tgatcttttt	gcttcgagtc	atgaccagaa	aaaaaaccca	22860
ttaagtcatt	ttgcacacgg	ctctctttga	aaaacaaatt	acgtcataaa	acgtgattat	22920
agaatcgtcc	aatcaaaaac	gaacacgaat	cgcgtcacgc	gcacgaaatt	tactattoga	22980
cttgacctaa	aaaaacaaag	aacgtattcc	acgaatcacg	ccacgccccaa	acataacgta	23040
cttttaaact	ggtcttggat	tatttcgttc	gaaacgggcc	gtgatctttt	gtttcgcttc	23100

ES 2 555 165 A1

gtgacttaaa aaaacaaatg acatcatcgc ccaaaaaataa cgtactttta aactgggtctt		23160
ggatcatttc gttcgaaacg ggccgtgatc ttttgtttcg cttcgtgacc caaaaaaaca		23220
aattacgtca tcgaccaaag caaaaattct tgcgcatggt taaactagtc ttggatattt		23280
tcgttcgaaa cgggccgtga tcttttgttt cgcttcgtga cccaaaaaaa caaattacgt		23340
cattcgttta aatatattgca tcatctttaa attcgaacc cgcccgcgct ttcatatgaa		23400
accgtcggca aagatcgata aaatttgttc tagaacattc gatggtttga cccaaaaaaa		23460
caaatgacgt catatagcgt gcgtccaatc acaacacgaa tcacgccttg tctaagata		23520
acatttcccg cgccgggccc tgatcttttg tttcagttca tgatttagaa aaaaaaacga		23580
acataaaatt ttaccgcgca tttttaaact agtgttggat ttttttgttt gaaacgagcc		23640
gtgatctttt cgttcgaaac gggccgtgat cttttcgttc gaaacgggcc gtgatctttt		23700
gtttcgtgga ctcgtgacct aaaaaaaca atcacgtcat tcgtttagaa tattgcatca		23760
tctttaaatt cgaaactcgc ccgcgctttc atacgaaacc gtcggcaaag atcgataaaa		23820
tttgttctag aacgttccac ggcttgacct aaaaaaaca atgacgtcat atggcgtgat		23880
tttaaattcta ttaaatcgtc tctggcgtag aaaagtaa atacacacgaa acgtgccatg		23940
ttaagtttgt ttacaataaa actgattgtg tcgattttaa tatgaacata agatttttgc		24000
aaaaaattcc attaatcgaa cgaaagcgac aataaacagt tcgtttggtta taccaaactc		24060
aaatacgttt gtatattatt cacaatccat caattcaaaa catgcctcgt cgacgtcgtt		24120
cgcgtagcga taattataat gatcgaaca ttgtttcaat gaagtgaac cggttaaatc		24180
acgcagcaaa agtttagcag tcgtgttcca aaacggcaca cacaaatag agtaatacaa		24240
ttcaacgaaa ctgataacgc ccatttcgct atttaaaaa gatacgtatt cgtctggata		24300
ggttttcatg tctttgtcga atatgtattt tttgtgaaag tcacaacgaa gattggcatt		24360
tttgtgataa cacattcgac acgtatagaa cttttcgatt tgcaatgcgt ttaataaatc		24420
gcgagcttcg tccgatagtt cgtaatttc gtttatagca aaatcgttgt ctttttttcc		24480
gcgcaataac aatttgtttc gtccatata ttggagcaat gttcccaagc aaggtttttc		24540
gacaacgcca atgtttctgg cgacgatttg ttcgttaagg gttttagtca aattttttag		24600
atctcgatga aattcggccg cgtccatcat tattgacgac gacaacaact tataagagtc		24660
ttgcgttaca aaagttatca tcatgcagat atttgttaaa accttaaccg gcaaaacgat		24720
aaccgtcgat gtcgaatcga gcgacagtgt agagactgta aaggaaaaaa ttgctgcaaa		24780
agaaggcgta ccggttgacc agcaacgtct aatatatgcg ggcaacaac tggaagattc		24840
catgactatg aacgattaca gcatacagaa agaggccacg cttcatttag tgttacgatt		24900

ES 2 555 165 A1

gcgcgagggt caatcaattc gaactggttt ctgataacct aaatatgata gtataaatgt	24960
gtccatccgc agaataattc tgcagtctaa gtttacaatg tccgaaatat cgcaccatac	25020
catgtatcaa gcgtatttgc aaagatcgtt tttgtcacia aaagattggg tgtatttcga	25080
tataccatcg gaacaattac aaaaagattt tagtctcaat atgacgtcga acgatatgac	25140
tcgtatcatg caaaacgcca aaacctacia tatggcacgg cgtatacttg atcgcctcct	25200
gccagtcgaa gccagattct atacaatgga actcttgggg aacagcattc aaccatatgt	25260
aatTTTTTgt ttcttattcg cgctgtgtat acacatggaa gattggaaca gtcacgaaac	25320
tgaccgttta ctggatgaat tgagcttgtt tttacgtcaa cccatcgatg aagattctca	25380
cagagacaaa atgtacgcca ctagtattcg cgatattaaa tttgaatatt tacattgttt	25440
cactgtaggt caattaaaga aatTTTcaaa agcattcaat aaaatcgtga tgagattcga	25500
ataaatgtac agcataagta aacatgtcgt attattcatt gtatccccag ttacctgctc	25560
atgtgggtgta tcgaattcta gcttatgtgc cagttgacia attattggaa ttgcaattgt	25620
ctgagtacga ctataaatgt atTTTtacagt gtaaaaatgt aacttgTTTT agTTTgccaa	25680
aaatatgtta cagtacaaga ctactgttga acacattgat tgatattcat ggtatcgatc	25740
atgatttttag acattcgtgt ttagttgatg gtcacaaaatt ttatttgatc aataacaaaa	25800
cgttcgtttc gtataccggg ttgagacgtt actTTTcaaa acatagtatt cgtaaatggt	25860
accaaagcaa tgcaaacggt tcctttactt gtttgttcga tattattgct atacgatttc	25920
cggaacaatt tgaatggcac aaaaaatggt gctttacatc gtgcggcggc ggcggcaaat	25980
tacgcaattt tgcgtgtgtc agtataaata tagttgatca gctaaaaaac gaaactgttt	26040
gcgaaccagc tTTTTgttt ttcgattata tgtatcatat attacgatta gaataattaa	26100
aacaagacat ttataaaata ctataacaat ttattaaata tcaatgtaca aaatTTtaag	26160
cagacatttg actatcgtcg caagtgtcgc taaccattgc aggggacatg ggatgtatTT	26220
gtaacggctg ctgctgctgc tgcggctgat gttgatattt tgctTTTTtc gatactggcg	26280
ctgaagacga tacggacgga gcttgatgtc tTTTgggctc tttgcgtttg cgtaaacggt	26340
tgcccacttc ttcgtTTTTg tcattgtcat tcgctgtggg aacgacagat tctttagtgg	26400
caattgtaac attgctcacg ctcgtattta atgcagtatg taggaatttt ttaaattgcg	26460
atacagcatt ttccaaaacg tttcgagtca atttcgaatc ataaattatg ctcgtagcgg	26520
gcgctttatt gtttgtgtac gtatatatga gaatattatt aaattccgtg taaactTTTg	26580
aacgTTTctc gttactctct ttgatttctg ccagatttaa atcgctTTTT ttaacgTTca	26640
cagtgtctcg tttgttcgat ttgggtgagaa ggttagtagt gttgTTgttg ttgTTggtgt	26700

ES 2 555 165 A1

cgtttgttgt tggcgtcggg gatatttggt gtttcttgat gattattgct tttccgatct	26760
tttccatgta atcgaatatg tgtagaaaag catcgctttg gttgtgcact ttgacgagat	26820
tccacaagtg actgctgctc ggccatccgg attgtttaat tttcgatatg aatgtattga	26880
acagaatgta tttgttgttg ctggtaattt tcttgatttt tttcgataat tttttgctgt	26940
ccgcaattgt tggcatcacg tgcacttgat aaccaatttt ttgtttctca aacagattga	27000
tcacattgac aagcgtttcg atgtgcgtct tgttgacac gctattctcc aatttaatga	27060
tcaacgactc ggccgggatc gatgtcatat ttgctgaccg cttgagcgtg ttcgtcttct	27120
agggtagttt ttaaattaa taaattcgtt aaacgtttcg agtgatagct caacagtcgc	27180
ttcttctctg gacaatcgcc gacaactagt gaggcggtgt caagaatgct gtttatataa	27240
ttttgctgca cagcaaagcc gggatcggaa acgtgatcgc acacacgatc cacttgcata	27300
tgatgtttgc gcccaattgat tacttctcgc agcagtgctg acacttcgct acgcgtcaaa	27360
cagtcaccgt gattagtttc gaactgatcg caacgactgt tgattttagt attgocgctg	27420
catatttcgt tgaccatggc gctgctgtac gcgtaaaact gccgttttat cggcgccgtg	27480
gaagtgtaca cgtttttcag aatcaaaaat tgccggagtc ctgatcggaa cgttgcgtaa	27540
tgaaagagta aaaaatttat tcaattgtcc cgaatcgtaa tcgatcttga cttgttcgac	27600
gaaatcgaaa aatccaagt agttgctgga atcgtacgtg accagttggc tttcgcgcat	27660
atattgaaag tagtctttaa tcggcactat gtacaaaattg cgcggtatct cgtgattgtg	27720
acggcgaact tgtaaatga actggtactc gttactgtca cggttggtgc gctgcaattt	27780
gacgcaatac gtgttcgggt ttcgactgac ggtacgtaat gggcctttca aaatgcccac	27840
gtaaagtgtg taacggtaaa ctacgccgtg atcttgccaa tgcaacaaga aaggtgaccg	27900
gtaaacgtaa gcgttttcga aaaatgtacc cgtttcttcg atgaactcgc gcacggcggg	27960
ctcgtaatcg aaaatatctc tactgtccca tttgccgcgc ggtatagaaa tcttttcaag	28020
gaaatgattg ccgttggcca cggacaagtt gtaggcgcga cgggcacaca gcaacaccgc	28080
cctgtccggg tccataataa tcagaagacc cgagcaccgc atgtcgcgct acacagtgct	28140
ggttatcgcg tgtcgaccaa actgaacgcg ttgactacaa gcgttagtga ggcagataaa	28200
gctttgtgcy caacagctaa taatagtttt atcattttat cgtgatatat tgtacactgt	28260
tacttattat ctggtgcggg gcgtatttgt agataacatt acagtataaa atatgcaact	28320
gaaactgtaa attatacagt ggtgcttcga tcatggcttc gaaaacgaca accgtatttc	28380
tcgtgatcga cgaactgttc gaatacaaat gtattacaa aattccaaac actggcggca	28440
acggttgtgc tcatgtctac acatacaaac cggtgcaact ggtaccggcc atgttcgata	28500

ES 2 555 165 A1

ccattactac	gcatatacta	actagcacag	cggaatcatc	atcatcgct	gaaaacatta	28560
aaaaaccggt	gagtgtggtt	tatcctaaaa	atgaacattt	gttctcaa	tggtttaaat	28620
gtttaaagaa	caatactgcg	aaaataacag	aatcgacgac	ggagcaaaga	gtttatttgt	28680
tgtgctcatt	tgctaaatta	aaatttgttt	atgattttga	catttacaaa	ctggaacatt	28740
ttggattcgg	agccagcgg	tcgattgtgc	atgtggcgag	acattgtaac	gcccatccta	28800
cgtttgcaa	actgattcta	tcgtgcgtca	tcatcgaatt	gactgtgctg	ttgcgcatgc	28860
tggccaaact	cgaaaggatg	ccgacgatac	gagattgcaa	cgacagcaat	atggattgtc	28920
tgggtggttca	ttcgtttgct	tcgtgcaaag	tgctcgctca	aatagcacta	ggtataactc	28980
acaatattcg	caagctcgcc	gccgacgaca	agatgatgac	gagattgtct	caatTTTTTg	29040
ttcaaatttt	ggaagaacgt	ttctgtccca	gtttggatgc	tctcgaaagc	taccataact	29100
atttcaaatt	ggccgtgcaa	atgatcaagc	tcaattacaa	aagttgtgct	caacgccagt	29160
ttagcgattt	cgttgtgccc	ggcgtgttcg	atctgattct	cgccgatcac	agagttttga	29220
acaacatgtg	tacgaattgt	acaacaaaa	attccactgg	ctacgtggac	agcgtatatt	29280
acgactctag	ttttgttcgt	cacatgtatc	agttgatagg	actgagtaat	ttgtacaaag	29340
aaaacagttg	ttttatgaat	attttgcaa	tgttcagtca	tgaacccatg	cagactatgt	29400
gtttttctcg	agtctataca	tacaaaatgt	aaactaaatg	taatcaccaa	ataatgtatt	29460
gaaataaaac	caaatttata	taaagaaaa	aaccattttt	tatttgtatc	attccaattg	29520
tacaatgcga	tgtccatagt	gagttcctgt	cttgatccgt	ttgccgtgta	taaaatccat	29580
tttgatttgc	ctatcgttgt	gcacgatgcg	cgattgcacg	gcggcgctt	tcaacgagtt	29640
gagtctacgt	gttgacaatt	ctaatggatt	gtaaattaga	gatttttcca	aagtaaacga	29700
attgagatgg	cccttgttgc	accattctag	actaatgatt	agatttaata	aaaatatcat	29760
ttcataatca	cattcgtgaa	acacaaattg	attgcgcaaa	cagtaataat	ataattttaa	29820
cgaattgtac	aatagaaca	tgtaatgtcc	ctcctttaa	tagtactcga	cgtcgggtgac	29880
gaacagtacg	ttgatataat	tgttgactag	taattgttgc	agtttcctac	aatattgtaa	29940
agagtttttg	tcatcgcca	attgctggc	gcacaaattt	ggcaaatggc	aattttcaat	30000
tatacaaaac	tcggcgcca	acaggcgttt	gagctcgaca	ctgtgatgcg	gttccaattc	30060
gaatacaata	tatttagttg	aaaatcgggtg	ccgtttaata	acgtccgata	tagatgtaaa	30120
acttgccaaa	aacttttcga	atgcaacgtc	gttccagcca	cgattgattg	cggtcgcagt	30180
ggcgttttgc	tgttggtggt	taaaatctaa	gccgctttgg	atcaattttg	tagtgatgcg	30240
tatgctcaat	tgttgccta	gagtatagtg	gttttcgtag	ccgcgttccc	ataaacagtt	30300

ES 2 555 165 A1

acatgcaaaa	ctaacgagat	tatccacggt	tggttgagtt	aacatctttt	tcatgogaac	30360
atgatcgctt	ttataccacc	gatcgcgac	caatagcttg	aacaatcgaa	tttgatgagc	30420
ggtcaaatta	gcgccccg	tcaggttcac	gtacatgtcc	aaatcgtcgg	gcgtcgattg	30480
tgccacagcg	ttgatatcga	acagaacggt	ccgttttttg	agttgaacga	atccatgggc	30540
gtcgacgagg	aacacttcgt	caacggtgaa	catgttggcg	acatcgtcga	cacttgctcc	30600
tttcagatgt	aacaaataca	tggtgatttc	gtcggctaga	tatttgcaac	attgocggtaa	30660
cggttgagac	tgtacgtcaa	aatagcgagc	aaacattgcg	gtcgtatcgt	ttttcttcac	30720
tgatggtggt	gaagcggcgg	ttgtcataat	atattaatta	ttcgaaagtg	ttgcacgcgt	30780
gtatttgcac	attatTTTTT	atcaataact	aaagtgacaa	tgtcgaaacc	gagcacaacc	30840
attaatagcg	ccagtactat	taccgtgcta	gataatgaag	agtactcgac	gcgtttgaaa	30900
agtattaaaa	ctatagtcga	tatcgccaag	gaagccatcg	aagacatggt	taagtacaat	30960
gaacttgaac	gtgacgacgc	cgattcgctc	agcgtggccg	atgctaccgc	tgcattgggtt	31020
tgcggtcgtg	tggttaacaa	taactatgta	acgatgcgaa	tccaatgtag	caaagctaac	31080
ttcgacgggc	atagcagagc	gtcgtatcga	ttacatttcg	atcagtcgta	cgaacaactg	31140
ctattgtcca	acagcgaatg	gcaatatttt	atctacacca	agtatacgat	acccatgttg	31200
aatctaatag	tggtcaaacg	aacggatgtc	tctttgttgc	tttcaaacc	gtgcttgcaa	31260
ttagcctatt	tgatcaatgt	acggactggc	caaattgaga	ctcgggattg	tgattgtctg	31320
cgcgtaccaa	acaatcgaca	tggtatgtg	gaaatgaaat	tcgacgagga	ctacgtgtgc	31380
gacgagcgcg	atcaaacactg	tcgatctttg	ctgttacaag	aggatctgat	cgaacagcct	31440
tacgatcacg	gtatagtcaa	agtggagtgt	gaacacatta	cacgattgta	atcaataaaa	31500
ctctcaattg	ttagcactgt	cttttatttg	tatagcataa	catacaaact	ggcgttgtgg	31560
taattaagat	ataataatgt	tcaaaaagag	tataccacgc	aacatatatg	ctacatgttt	31620
cgtatgcgac	gacaccatat	atgtgtacag	gaaatgttcc	gcgtgaaaa	atgatgcggc	31680
acgcgttgct	caaaaatttt	tctcttctca	tcaaggcatc	aaaaagaaca	acactttctt	31740
ttgtcacaag	tgttataacg	acatgaatat	gaaacccatg	cctaagcaca	aacatagtac	31800
tcttttgcaa	ttctactagg	acataattgt	attattgcaa	tgcattcaagc	tagacatgac	31860
attgaattcg	ccactcgatt	cgggcaagtt	tgaacgtccg	cgaatacatt	gcaaacctctc	31920
cgccagcgcg	ttaccggcga	acgattgatt	aatcgtccat	tgatcgagac	gagtgccttc	31980
gattttttcg	tgacctgtat	gatttatttt	aataaactct	ttgaaaatat	tatcgggagt	32040
gttattaaag	aacatgtatg	gtatattaaa	tattggatag	cgaggcgctt	gtttattgcc	32100

ES 2 555 165 A1

aaaatcaccg	ttacgaacta	catacttgcg	ctcgatatta	tcaaagttag	actgtcgtga	32160
taaatacgaa	atgggcgaca	gacagatttg	agcgcgaagta	ccgtcttcgg	ccatccattc	32220
ggtgaggtct	ttggcgtcgt	tcatgacacc	cttctggccg	tgtatgccgc	aaatthttgac	32280
gcctctgaaa	tcgttggtgc	tcgtaattag	cgataatthc	aagtatgcag	tatcgttgaa	32340
acacgtcagg	gtcgcgtcaa	thttctccac	gcgthgattg	thgattthgtc	taaagtacac	32400
atagattthg	tatacgtaaa	agthththatt	gcggcacgth	tcgattthgt	aacgththgcc	32460
atcgtacacc	caaccgattt	tgacattgga	cactaccacg	cctacgatga	gaagcacgth	32520
gccgccttcg	acggtcacgt	aattgthgtc	gthgctgthg	thgaattthca	caacggggcg	32580
thcgtththth	gcgtacagca	atthgcctth	gagththgthg	atththgthgt	tgtacagthth	32640
gataggtagt	ththtatgtccg	gtatgtaggg	atcttcggcg	gtctgcaatc	gatcgtcacg	32700
taccaacgtc	caaagththga	acatththgth	gthgthgcaaa	atgtgaggtg	ccaccacaac	32760
cgaattgcca	thgggcaaca	tattcaaaaa	acgthtcattg	tcatcgcaca	aatcctgata	32820
actcaaaacc	ggcatggcg	thththcaaatt	gthcaatgac	acgatcagth	taggcaccgg	32880
gacggtgcag	aacatthtg	tataccctth	ataatagtac	tgcaccaatt	tggacatcaa	32940
acaaacgact	gtgtcctthth	cgattatthgt	ggccacgthc	thgtgcgtgc	gcaaaatcga	33000
atthgaatta	tgatactcgt	atgcggtgag	cagcgtgta	atgtgcacgt	cgcgatthth	33060
aagththcgt	thgatgcaca	ccataccctc	gtgatgththg	acaaacaaaa	tgtthgthggc	33120
taatthcagt	tctactggac	acataththc	ththgaaataa	tagaaaatcg	ththgtaaatc	33180
agthcgtcga	caattgaaca	ctgtgggacg	atcgtthgaat	gcgatcaaga	gtaaatcgtc	33240
gthgththc	ccgththcgg	atccaacatt	gththctgthg	tcgctthctgt	cacgatggthc	33300
caaatcgtthg	ctgcccaacc	acgagcagthg	aaatataaat	thctthgthcga	tcaacatac	33360
aaaacgthc	gcgaccatga	tgtaatcgac	gthcggcaaa	cggacatcgc	gacacaaaaa	33420
aaatthththth	ccagccacag	tcaththcgc	gthgaaaaaaa	ctatccaca	actthgacaaa	33480
atcagattthg	tgcatgagca	tatctthgac	catagthgthc	thtagthtatac	gcaccactthc	33540
gthgcctatg	cgataththga	gcgtgggcg	atthgattthca	atgthgththgt	tgtcgggaatt	33600
gtctggtgaa	thgacaaaaat	ththctththg	ththgctgaaac	gtctthcgaata	cgccatagat	33660
gagthththcca	thgactatag	tgtctacgat	ctththththgat	thctththgaaat	ataatataga	33720
ctgaatctth	ththcgtththgt	ththgcaccacc	gththacaattg	gagthththcat	ththcgtctac	33780
ggcagththth	agcatgactth	cgtaacattth	caacacgggt	thataaatca	ggctcagcaa	33840
atatacatgth	thgthtagataa	thththattgga	caaactgthc	atththgatagth	ththththgthgt	33900

ES 2 555 165 A1

gcgcatagtt tgtttgataa tgtccactag ttgaactact tgtttggcgg tgtattcgaa	33960
taggaaattt agcggttccc atttgccgct gcgactcaaa tatatttcca atatttgatt	34020
gagatcttcg gtgacgatat agtccttggc gtatacgtcg cgcgcgaaca gcacatcggt	34080
ctgatgatcg tacaccaatt gaattgcacg attgatcttc ttctcctcgt ccagattgcc	34140
gtacagaaac attcgcttac aacttttaga gttagagtttg tcgtaaaaat tatgtatcag	34200
tatattgttg ttcacatga cattgggaaa actcaaatgg cgaccgtcca acataaacgt	34260
accgttcaaa tcgggtctcg gcgcgtcgtt gcatcgcaac tgtttatcca gccacgtacc	34320
gaaaactacc aggacgcact tgtgtagaac acatcgacca acggtgtcgg cggcacagca	34380
aaagtaggat ttgcgctctt gcaaatattt tagcgtacat tcggtgacgg atctgtcgtt	34440
gcagtttaaa taaaaatcga gattatgttg gttgcggata ttgtcgtaca ttttgttgaa	34500
atcggcaatc acgtccgtca ttgttccaaa tcggtgcttg actaatcatg taagtgatta	34560
ttattatcgt acgataatgt cggaaacagc aacgcgccc acaaacagaa ctgatttaaa	34620
aaacacatta acgaaattgc gcgagcaatt gaaatgcgaa tcagacagat tactcggttt	34680
tgtcgatatt gtgtcgaact ttgaaacggc catcgaatca tcattgaacg cgtatgtcga	34740
aaatttgatc agtacaatt tggccaatcg gatcatgtta cggtacacca cgctgaatcg	34800
tttgcgcatc ttggtgaccg tattgcccga tcagacagaa accaacgccg gcattactga	34860
agaatatttg cgatcatatt tcgatcaata tggttacatt gttagtttaa tagtgtgttc	34920
tcaaatgtta ggttgccgag tagttgaata cgaaactcaa cagagcgcgg aagaagcgtt	34980
cgaaaccgaa aacgccaaga acaataaatt caaactgacc tggtagcgtg aactcaaat	35040
gtatccccgt attcattacg tgcccaatat taatcccgc cattatgata gagttcaaaa	35100
tttaattcga aaacataaag ctgctcgcac cagtagtttg tcggtgagc cctgatactt	35160
gttggaatta ataaaaatac ttttctgatg caatcaaatg actatattaa tcatctaaac	35220
caacgattat tgccgacatt ttgatatgaa aacgtcggca ataatcgtaa ttacatttta	35280
agactactaa caatcatgta tccaaattta attgttgtta tcgaatataa tacgacgcga	35340
aaatttaaaa attattccaa ttacggtagc cgtcgcgac gttatatgaa acgacattgg	35400
ccaaaatcac taacgaatac gaatacatta aaaaaattcc tatactagta gtccattaca	35460
attcgttatg aatcaattta ctgtttgtag ctaggccgtt gcgatttggt ttcacaaagc	35520
caacatgcat agcgttgagc aaatcgccgt tgtccgcac gatttcccat gcgaataatc	35580
cgccgagtct acgcttaagc acgtattcgc ctttgccag taccgatctt tcgctgtcgt	35640
acgatattaa gtcgccagag gcgcggtcga atacgtacgc agccttggcc acgtcgtcga	35700

ES 2 555 165 A1

atgCGtattc	gtaacgcgaa	atgttttttag	caatctgtct	gtagtcgacc	acgCCgTTTT	35760
cccatgtacc	cgtgatcggT	ccgacggcta	cgccactgaa	tggattgtca	ctgtcgtagt	35820
tgtggacgcc	cgtccaaccg	cggccgtaca	ttgctacgcc	caacacgagt	TTTTTTggat	35880
tcactcgttg	cgcgagcaaa	gcgtccacgg	ccacgttggc	ggtgtacggT	tcgttaggTt	35940
tccacgcgga	accgtacagt	gccgtctgat	gaccgagatc	ggtattagac	caagctcctt	36000
tgaaatcata	actcatcacg	aaaattttat	ctaaatactg	ttgtgctcgg	tcgtaattaa	36060
tcgcggcgat	cttgtctatg	ccagcgcTaa	tcgctgtggT	gagttctaaa	gtacgattcG	36120
tttgtatttg	aacttgatcg	agcatggcgc	gcaattcgcc	caataaagcg	atatacgtgt	36180
tattgtcgcg	ttccacgTcg	ccaacgtttg	gattggcgcC	tttgccgccc	ggaaattccc	36240
aatcaatatc	gatgccgTcg	aaaaatttcc	atgtcaacac	aaattcacgc	acggattcga	36300
caaaaatttg	tcgcgttcgc	gcatcgtgca	tatgatagaa	gggatcggac	agtgtccaac	36360
cgccgattga	tgccaacact	tttagattgg	gattggccaa	TTTTgctgcc	attaattgac	36420
caaaattgcc	tttgtagggt	tcgttccatg	cgtaacgcc	tgtttgtggT	TTTTggagcg	36480
ccgcccacgg	atcgtgtatg	gaaactttaa	aattgtccct	gccagcgcac	gatctttgca	36540
acgcttcaaa	actccccgtg	atagattttta	aactgtcgtt	tataccgtca	ccgcgcgcaaa	36600
tcggtataaa	tccgtataaa	atgtgcgaaa	ggttcggcgt	gggcactttg	tccacgggaa	36660
aagatcgacc	gtaaacgccc	cattcgacaa	aataggccgc	tacgggtgtga	tcagtgttgt	36720
acgtatacgg	tttattgTtt	tcttgccacg	tgtattgtaa	cggTTTTaaa	tgTttaccat	36780
cggTgtctgc	gatcacgact	tctacggTtt	gactagccga	acagccgTcg	gcattgcaca	36840
gTtttacata	catcgaataa	cgaccgctcg	tattgtaatc	aaaagtagca	aaacgatctt	36900
gcgtcggacc	ggtccaaacg	ttgattactt	tgctgtctag	tttattttct	agatacactt	36960
gagcgatttc	gccttgTtcg	cccgaccata	cgctccatga	tactttgata	gttacaaaacg	37020
gTtgagagTt	tactaatgat	tcgtaagcgg	tggcttgatg	atttatttgc	actaaagcgt	37080
aaTgtgatc	ggcccagTct	aatgtgggaa	cgccgggtgg	agcagcgtag	ctatgtaata	37140
tTaaaatact	aaaagcaaac	aaatacaaac	aataattatt	catatttatt	ttgtgtaatt	37200
tatagtactt	attataaaaa	aaacatatta	aaacacaaaa	ataatcgtgt	attatttTaat	37260
tattTaaaag	atataacagt	gaataatgga	aagaaacatc	gatcacaaaa	caaattatag	37320
tcaaattgat	aataagTttc	acctatattg	ttacacgaca	cagaacattg	aacacatttg	37380
tcggcaatca	ctttgtacaa	cagTttctgg	ttattatttc	taatttgact	agTaaattcc	37440
ccggTgtctcc	aagctagacg	tatccgTtcg	cgccacacgc	gTtCgtctcc	tggattttcc	37500

ES 2 555 165 A1

caatagcaag	cgcttagcaa	tgcgaacatt	ctccaatccg	tttcgaacga	attcgaacag	37560
caatacaaag	gaaaaaaaaa	ttgttcacaa	aacagagcgt	tatgtgtagt	gttgtgaagg	37620
caaaattgac	aatgtttat	agattcgttc	ttctctgcta	aatcttcgca	aatgatttgt	37680
tcaacggcca	gtgtttgtcc	gttgacagct	tgcagccaac	tgtcgaagac	agcctgacgt	37740
gtatgctcgt	tgctgctgca	tcgatacgtc	ttagaatatt	tcacaaatat	ctctacaaat	37800
tccattgtaa	tgtagtaatt	agtctgattt	gatgtgctcc	aataactgaa	tttttttggg	37860
atcagtttgc	cttttataag	gctatgatag	agttataaat	tattgataag	aaactacgac	37920
atgctgataa	ctgtcgtggc	aaacgataaa	gctcaacaca	tgtacaagag	tttcaaacaa	37980
atctgggtccg	aatgtacagt	cgaatgtcaa	atctgtttcg	atcgaattca	cgacgagggc	38040
gtcgtcgccg	ttaccaaatg	ttgtacgata	aacattgaaa	aatgtttca	tgctgaatgt	38100
ttaaagcggg	ggcatcgcga	aaacagccga	gatcctttca	acagaaacgt	acgctattgg	38160
tatacgtttc	cgctcgttc	actggacgaa	tgtgcttcgt	tgctagagaa	aattaaaac	38220
tttatcgggtg	accaggaggc	ggacaaaaag	tttcacgacg	aatacaatcg	attgcaaac	38280
gccaaatatt	tagatataga	tttgaatttt	gacagattgt	tacgttatta	agtatgttca	38340
atagcgcaaa	cgagtttca	ctcgttgaac	tctcaatggc	acgtaaacga	tggcaaatcc	38400
cgctcgttgc	ggctaacgc	ttcgatgaac	gttgtcatcg	ttgttttctg	tatatttata	38460
gaatgttaca	ttttgcaaat	ctataatgcg	actgttatat	agattagtta	atcggcgctg	38520
acgttcgtct	aagagttcgt	acacgtcccg	tgtgtgtgtg	cgagtttgta	acggctgatt	38580
ttgaagcaat	tgcaacagtg	tgctgataac	ataattagcg	cacaaattta	taaaatgaat	38640
tatcaattcc	atgacattgg	tttgatgttc	tgtgtatttg	acgttgactg	taacatgtgt	38700
tagggctctg	actatatacg	aatatgaaac	gtagtagttg	tacagcatgt	ccatgacgcg	38760
agtaagattt	tgcgtattaa	cattgtattt	cacaatctcg	cgtatcaagt	cgctgtagtc	38820
gattttacac	tcctcgtttg	aatccaatcg	taaaaaagat	gacaatgtat	gagcagcgtt	38880
tgacggattg	ttgaaggcta	cttgcaaact	ttgtatgtaa	gcttgtaaac	ggctctattgc	38940
ttgttgatg	tacggcacgc	tgtcgggacg	ctggggaatt	tgatttattg	cgggcggtat	39000
aatatacatt	actctttggg	attgcgggac	gattgtcgtc	gattcggaca	cgttcatagg	39060
ggaaggcggg	cgacgtggcg	ttgttataat	tgcattggcg	ttgctttcgg	cgacgttagt	39120
caccgggtgtg	ggcacttgaa	acgtttgcgc	taacgtttgc	agttgagctt	gcaattcgga	39180
atctggacgc	gcagttatat	cggcaatgat	atcttccgcc	gaaggcaatt	tatcggcggg	39240
atcttgatg	ggttttgctg	acgtgatcat	ttcgtctatg	gaagacgaag	gcgggtggcgt	39300

ES 2 555 165 A1

tgttggtgaa	atattttttt	taccactacc	gctggccata	cctcccgcg	ttttacttgt	39360
cgtcgccggt	tgggttttat	cgacattttc	gctggttttg	cgctctgctca	ttaaaccgag	39420
actcttgac	gataacgatt	tagatgaggc	tgattgtttg	ctgggattgc	tcattttggt	39480
actaatacac	cagtaacaag	taattgtcgt	aatcgctcaa	aacttttaat	tgccggggaa	39540
acgattgctc	cttattggta	tagcggtcga	tgtaataatg	ttggccgtga	ctcgtatgcg	39600
aatacgtgta	ctgttgcaat	tgatggtatt	cgctgtacct	gagcacacgc	acgcgtatta	39660
catcaaaaat	gtccgagtcg	ttggacaaac	ctgacgtgct	gtcgtcata	ctgaaagaca	39720
atgtgacgat	cgtgcaagac	acttatataa	ttttaaatgt	catcgacaaa	cacggtgctc	39780
ctaaatcaat	gtgtatcggg	gaaatcgata	ccctacagac	cgattcgcg	tcaaaagaca	39840
cagtgtccga	ttcatccggt	acgagcgaat	tgctcagtg	ttgaacatat	gtgtgaagac	39900
gaagatgacg	acgacgacga	gaacggctcg	gaaacacgat	ataccgatca	tgtaacattt	39960
ttggaatcca	catatcaaga	ttggtgtagt	aggccatatt	ttactttggt	gctcgtatg	40020
caacagcgaa	attccgaaaa	acgacacaaa	tatttgaatg	ctaccgatat	ggcgtgcacg	40080
gtcaaattga	aacgtgtcgc	agacgatgaa	aagtttttca	ccatcgatca	agccggcgaa	40140
cgtaacatgc	acaccatacg	tattgtaata	aaatctttga	tggaactattt	tcaaaatgcg	40200
gacaaatatt	tcgttttaat	gatcgacgaa	caacacatcg	atgtgatata	cacggagtat	40260
cgggcggtgt	tggtgcccc	aagattgcta	tgtctactga	aaagagattg	gaatccgcaa	40320
acaatgtttt	ctaattttat	ttatttcgac	gtgccctgca	cagccgaagc	gctagaatcg	40380
caactgattt	acaaatcggt	tctattgtac	aatactgtac	tcaccatgat	actgaaacaa	40440
acgaatccgt	ttaatagtg	cggcggcaat	aaaaatatat	caattttatt	tcgcaacttg	40500
ggcaaatgtc	caaataacaa	agaacgcatt	aaatggtgcg	atttacgtta	cgggtggcaat	40560
cctcctggtc	atatcatgtg	tccgccacgt	gaaatggtta	agcgcgtggt	tcattacgcc	40620
aatggggctc	gtacaccaa	caattaccgt	cgttatttcg	aattaattac	gaaaccggtt	40680
gtgcgtgaac	gatattacag	aatggaccga	accgtaacga	cccccgtaa	tctcacttcg	40740
gacattgccc	tgctattggt	ggattggtac	aattttatag	atgatttcag	aacatatttt	40800
ctttgataaa	acaatgtagc	cttgacacaa	ttagtattta	acaatggctg	tcggggacaa	40860
tattgcaatc	tcaatcgcac	tttgatgag	ataacacatc	agtgtgtatc	ttcctcacia	40920
cactcatgga	tagagttaat	tttaaattgg	gcaacgttat	cagtaacgct	gtagattcta	40980
acatgaaatg	ttacgaaaa	aaacagagtg	tagcagaatt	ctacgctaaa	cataaagaag	41040
acactagcaa	agtcggacgt	acaaccacat	acaacgtgac	cggcgagcgc	aattacaaat	41100

ES 2 555 165 A1

tgataagcga	cgatcaacgt	tacaaattct	aaatggacgc	cgtcagtcgt	caatgttgtg	41160
aaaatagtgt	cgtagcaata	attgatacgg	agaattcggg	agtgcgggtg	gtgaagtgtt	41220
tattcgtagc	tcctatgtca	attagttttg	aagagtttct	ctattttacac	aaaatattta	41280
accaagcggg	caacacacgc	gtcgctcatg	atcagcggtc	aaagtaaata	aagtatcatt	41340
agtttttgtt	tattctatag	atgtgtgagc	taaataaatc	agttttgtat	atacaggttg	41400
ttttgatttc	tactcacttt	cccgaagact	gtcaaagtag	aaagtaattt	catttaaatt	41460
tgtttgtggt	tgaaggggtt	ctgtgtgact	tcacttaata	attgtattgg	taaatagatt	41520
actacgcaga	cagtaaagct	ttgtataaaa	gagaaatcct	tgatagaaca	gcttttagttt	41580
atcttgattg	tgagccctag	taagtcatgc	agagtgctcg	atatattgag	cgtgaccaat	41640
gcagcattga	tatgcgacat	gttcgcgtat	cttgtgacca	gaacaatcaa	tcgaacaatg	41700
ctgattatat	aatattttta	atggcacaac	gagcttttta	tcaaaaatttt	caattgacca	41760
cagatatgtc	gatggaatcg	ctgacgttgt	atctgttcga	taatttgata	tattgcccga	41820
acggacacgt	tcgacaatac	aaacacgtcg	attttgtcga	atacattttc	tttaacgagc	41880
aggataagaa	ccaatcgatg	atcatcgaac	tcgaccacga	tgcgcgtgtc	atcgttgcta	41940
aacgattgca	cgatcaagaa	acttatcatc	agcagtcag	cggttatatg	gattttgaaa	42000
aaagacacaa	tacaacaaca	ccgatgcaga	taataatgaa	cagcgcggaa	cgtgccgaat	42060
ttgatcgaac	aatggaaatt	acgttattaa	atgattaaaa	gtggtttttt	ttataaataa	42120
caataattgt	attgcaacaa	aaatacatat	caatagtttt	gtaaaactaa	tacatttaat	42180
tgctgtcata	ttcatcgcta	acgttatcgc	cagatgtatt	ttcttcatca	tcatcatcat	42240
catcttcatc	attacggtaa	tctatattat	tattgttagt	tttatcgtag	ttattgagtt	42300
gtccacgtcg	tccattgtcg	tctttgactc	tgcgtgccgt	ttggtctatg	aagcgttgtt	42360
gattcatttc	gtttttgttg	ttgatgttat	tgctgcctgc	gtcgtcatcg	tcttcgtcga	42420
cgatatcgtg	tcgtacaatt	tcagcggctg	cggtttttgg	tatccatctg	ttgtttagtt	42480
taacataatg	acgtgtgact	gcttcatagg	ccgttttaag	tgcggcatct	tcgtcgccag	42540
cgtgcaattt	gtgatactga	tgaaatgtac	gacgaaataa	ttgccgcgct	tttgccggca	42600
tatattcggt	ttcgatcatt	ttgtctagat	aatacatatt	atttaaaatc	actccgtttc	42660
agattcgggc	gtgtccgtgt	tgctcggttc	gtcgtcgtct	gttgtggtgt	cgtgctcggt	42720
ggcatctgcg	cgcgctacc	aacgtgtacc	catttttaca	tattttcggt	tgaccgcgga	42780
ccaagccacg	cgaaatgccg	tcgattcgtc	gcggtacgtt	tcgattgcgc	ggttaaaaac	42840
ttttaaaaat	attctttttac	catgataggg	caaagtgtga	acggtactcg	gtaaatctga	42900

ES 2 555 165 A1

tataactcgta	tacatagtta	taatcttgc	atattcttac	tttatagtaa	cgttttaatt	42960
atattataat	gtatggtgac	ctataacg	tacgataata	atacaat	tagtaaagta	43020
caattattta	ttgagattca	actgaacag	tccaacttta	ttattaatca	caacctaat	43080
catagtatca	caaccatag	acgggcaag	aagcggcgac	ggctagtcaa	atgagtcg	43140
tattaacgaa	atccacttca	tcgattccg	tgctgatacc	ggcaattg	gacttgctg	43200
tttcatcg	gaatttg	tataattg	taaccaattc	gtttatgtcc	aattcatt	43260
tcactatgaa	cactttgctg	cgatcgttc	gtcgcac	tactccg	ttgcacag	43320
acacgtactt	gtagaacg	aatagggc	cacgggt	tttcaataat	tgtttg	43380
cagcagtggc	cgcgacgaa	atcttcacag	gtccatcgta	gtctatgtct	agatcgta	43440
ttttaagtcg	aacttcg	gatcgag	gccactctt	ggccg	gcattggaca	43500
gtttcacgca	aatgtgatt	tttcaaaat	cagtttctg	cacgagtc	tagtcaagat	43560
cgaggagggt	acaaat	ctaacatag	tattacgaat	cttttg	taaagtttc	43620
tatcgatgaat	accgtaa	tctaccgtg	cgtttaatt	gtcgtttct	aat	43680
tcttgctt	gattacgctc	atattgctg	taacgctacg	gtcaatttcg	tgtttgatga	43740
gacttttcag	tataggtaca	ttaattagat	cagtttccat	ttttaaattg	tatttg	43800
tatgtgtg	tacgtgtg	tacacaatac	tgctcaatat	gtaaattg	tttatta	43860
ccctctt	ttctttacat	gcagtattat	agctgagcta	gttgatatc	tgacatctaa	43920
cgtgttgcta	ctacacaatt	attgtataaa	aatgaatggc	aaaaattc	caaacacg	43980
gcgcactatc	actttgaccg	gtcacc	atggcctgta	ctcattgag	ttatgca	44040
gaccgacaac	gaaaaagatt	gtatcagaat	aaagaagctc	atccagtc	at	44100
cgaacgtcct	ttaaaattaa	catattatgt	aaaataatgt	tattgtattg	tacatactt	44160
attgtctaca	tgtgtatata	tgtctgtg	tgtgtgtg	tttttaa	aataaat	44220
gtaaaaat	ccatttag	gtttcattg	aatcatgctg	gaaacacg	gctcgattaa	44280
acgtaaattg	ttatgtgatc	atactgaaa	aacgtgcagc	aaacgtgtga	aaagcaaa	44340
tcaatttg	acaaaagaac	cggtacaatt	ttcattgctc	accgatcca	atcaaa	44400
caatgtcctc	ttcataaaca	tacacaattt	caaagtgtt	ctcaagaatt	taattg	44460
tttaaaaaa	ataaaaatta	at	cagtttg	gagcagctga	tctctgtg	44520
ctcggactgc	ggtcatagaa	acgagcacac	aaacttgctg	agtcgaatct	tggtagccac	44580
cagcgttg	atcactgatc	taccctcgaa	cg	aaaaactca	aaactaac	44640
tttcaccgac	aatatagact	acttgattt	accgaactt	gtgctatggg	atcacaatt	44700

ES 2 555 165 A1

cattatattc	atgaacaaag	catttaattc	aaaacacgac	aatggtctga	tgcacatatic	44760
gggctcgctg	caaaaaatca	aattaacca	cggcgtaatt	aaagatcaac	tacagagcaa	44820
aaacggctat	gccggtcagt	ttttgtattc	gacattcttg	aatacggcct	cgttctatgc	44880
caacgtgcaa	tgtttaaacg	gagcaaacga	aattgtacca	ccgaaggcca	gtctgcgacg	44940
ctattatgga	cgcgatgtga	aaaatgtacg	cgcctggaca	acgcgtcatc	cgaacatatic	45000
tcaattaagc	acacagatat	caagcgtgcg	cgaaccggac	aattacaccg	attggaatgt	45060
taaagtcggc	ttaggcacgt	ttactggcgc	taatcgcgac	tgcgacggtg	ataaagaagt	45120
tattactttt	ttgcctcaac	ccaattcatt	gatagacttg	gaatgtctca	tgtacggaga	45180
tccgcgttac	aatttcattt	gtttcgacaa	gaaccgttta	tcgtttgtgt	cgcagcaaat	45240
atattatctg	cacaaaaaca	aaaaacgtat	cgaaaaacta	ttgcacagta	tgcctatttt	45300
atatacacta	tggaagagct	acaacgtta	cagctccatc	aatttggcga	caaaaattga	45360
ttggttgtta	cgcgattgtg	ctctattgct	cagctccaat	accagttttc	tgctctacaa	45420
caaattggct	acaattatag	acaatgaaga	aatgacttgc	ggcgcgagg	aaatatttaa	45480
tttggcagga	caattcaacg	acgtcatcga	atgcggagcc	aaaggcagcg	ccgatttggg	45540
agcgagtact	aaaaaatatic	gcaacactca	ttccgacgat	atagatacaa	tgcgcaagcg	45600
tgccattacc	ggtttgaaca	gccatatic	gtcacacaat	cgagtgaaaa	tccggcggtg	45660
tgatatctac	cacaatacga	cagtattgca	aatgtctat	ctaaagaacg	attacatttg	45720
ttataaaaat	gacacgcgtc	gtatttcaag	cgtgtgcgcg	ctgccgtcga	aattcctatt	45780
tctgaacat	ttgctagaca	tgtttttgat	atgaacaaat	aacaaatgat	gatgtgtatt	45840
caaaatgtat	tttatttaat	aaaattacat	agtatctaac	tgtatggtgt	atttttatta	45900
ttgaattacc	gacgacgcgc	cgaattcgtt	gagtaatccg	caggcgttga	cgttgcgccg	45960
cactcgcaaa	aagccgtttt	cgccccaatc	ttctccccat	gaatttttta	taatccaata	46020
gggtacattg	ttttcgatac	ccaaccgat	aagcaaaacg	gcatgattca	aatcataaat	46080
gtgacattga	ttcaatattc	ctctgcgata	attaataatg	tccatggcgt	cgactgctat	46140
cgccacaggt	ccagtagtgt	acaccaattc	tttcaattta	ttctcgtcac	gtatgtcgta	46200
tttaaagcaa	gagttcaatt	tgcagctat	tttgcgatta	tctaaagtgc	acatttgttc	46260
actgccctga	tagggataat	ctgcttccgt	ttcaacaccg	cccatcagca	atagttcttg	46320
aaacgctaaa	tgcacaaac	caccattaca	acctaaatca	acttcatcgc	aatctaacag	46380
ttgctgttcg	gacagatcta	ttaatttgtt	gtgccgtatg	gcatattgac	tttcaatatt	46440
gcctattgct	acgaaagccc	aacacgatcc	gcaaactcct	tgatctttta	tgggagtcac	46500

ES 2 555 165 A1

tttattggtg	tcgcgccaat	cataataatc	gggcaaacgt	atgtcgggcg	cgcccttaac	46560									
tattctat	tcgcataatg	tgtagtggtg	gctaagat	aaaaaaaaac	cagtgttcga	46620									
gtgtaacact	tcgtctgggg	tcttgctact	aaatttgttc	acaccaaatt	gagccgatgt	46680									
ggaaagcgag	tcgttattgt	tcttgttatt	caacagat	tctcgat	gagaattgat	46740									
tttgttcaaa	ttgtctttga	acacattgta	acggtattgg	tattctttgg	gatcgtcgta	46800									
gcttttggtg	tattgctgta	ggaaatg	gaaataaatt	tcagattgat	ctaaattata	46860									
atacaggact	ggcactggcg	aagacaatgg	cggtggcgac	gacgacgat	gcaaagatat	46920									
ttcatcacac	acgacaaacg	tccacaacaa	ggacacaaat	gtaataat	tatgcatgat	46980									
at	ttgaatgg	tacttgcgca	taaaactaaa	gtaccttaat	tatgagcatg	acaggcacga	47040								
atcaacccaa	aggtctaagt	atatta	tagtatt	tttactcaaa	agactatcga	47100									
tattggtc	tgtgtct	tgtagggaaa	ctatttg	tgatagat	tcgttaatgg	47160									
cctgtatt	agctgtcgta	tcggttt	tagtg	ttgagtggcc	aatgtgttga	47220									
g	ttgtgtg	t	aaagat	acgtcggcac	tgttgacgct	cattg	gttaccg	47280							
caag	tttgg	agttata	tct	gaaactgag	at	tttacg	tt	atcaaa	atta	gctatc	gcag	47340			
cag	tatt	tac	gccagt	gacc	gcttt	tgaa	ttt	catt	gt	ttgcg	ttta	atatt	gt	tt	47400
ca	at	tt	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	47460
tg	ct	g	at	tt	g	at	tt	g	at	tt	g	at	tt	g	47520
cc	at	g	ac	g	ac	g	ac	g	ac	g	ac	g	ac	g	47580
tt	tt	aat	g	tc	g	ac	g	aa	at	t	g	g	g	47640	
ca	ta	ca	aaaa	tac	g	ac	g	ct	a	ta	ta	ta	ta	47700	
ca	tc	cg	aa	ac	tt	g	aa	tac	ct	t	a	ta	ta	47760	
gc	gt	g	at	ct	a	ta	ac	ac	g	ac	at	ct	g	47820	
ac	gg	ca	tc	g	tt	g	ca	ta	c	a	ac	at	g	47880	
ac	ca	ct	g	g	ta	a	ca	ta	aa	at	c	at	g	47940	
at	ta	g	tt	t	g	c	tt	t	g	c	tt	t	g	48000	
tg	t	g	ac	ca	g	tt	t	g	t	g	tt	t	g	48060	
gg	g	ca	aa	ag	t	g	ca	aa	ag	t	g	ca	aa	48120	
aa	ag	t	g	tc	g	g	ac	ca	at	c	ac	at	g	48180	
tt	ca	ac	g	at	cg	tt	g	cg	cc	gg	ac	g	at	48240	
tg	tt	g	t	g	tc	at	aa	tt	tg	g	ac	ct	g	48300	

ES 2 555 165 A1

atgtattgag	ctgcgtttgc	ggccacgccc	gatgattcac	cggcggcgcg	gtatttcgag	48360
tacacatggt	tgtatgctcg	acggcacgca	gcgtcgggta	tttgatcgcc	attttcgggc	48420
cacaaaaaat	tattgtcacg	aaaacatttg	tattgacgcg	ccgccggttt	tgacaaataa	48480
ccgtgtccgt	ccacagaata	tatgaaaata	aatgtacata	acacataata	tcgcagcatt	48540
gttctagcta	taatatactc	ttacataatt	tacataataa	tctttgcttc	cactttgata	48600
tcaaaacgcc	ggcaagtttc	gaatgaatga	tgtcatttca	tttaataatt	atgtggtata	48660
gatcacgcaa	tatgacgtaa	tttgtttttt	tgggacgaac	aattatacaa	aaaagatgat	48720
gcaatatttt	aacggataac	gtaatttggt	tttttctaaa	tcatgaatcg	aaacaaaaga	48780
tcacggcccg	tttcgaacga	aaagatccaa	aactggttta	aaaatacgtt	atctttgggc	48840
atggcgtgat	tcgtggaata	cgtttatgat	tggaccattt	ctagatcacg	ccatatgacg	48900
tcatttgttt	ttttttgggt	cgagccgtgg	aatgttctag	aacaaatttt	atcaatcttt	48960
gccgacgggt	tcgtatgaaa	gcgcggggcg	gtttcgaatt	taaagatgat	gcaatatttt	49020
aaacgaatga	cgtaatttgt	ttttttgggt	cataatcaaa	acaaaaagat	cacggcccgt	49080
ttcgaacgaa	aagatccaag	actactttaa	acatgcgcgg	gaatttttac	tttggtcgat	49140
gatatcattt	gtttttttgg	atcatgactc	gaagcaaaaa	gatcacggcc	cgtttcgaac	49200
aaaaagatct	aagactagtt	taaacatgcg	cgggaaacat	tatctttggt	agatgatgtc	49260
atgtgttttt	ttgggtcacg	agtcgaaaca	aaagatcacg	gcccgtttcg	aacgaaatga	49320
tccaagacca	gtttaaaagt	acgttatggt	tgggcgtggc	gtgattcgtg	gaatatgcca	49380
tcgaatgttc	tagaacattt	ataatcgatc	tttgccgacg	gtttcatatg	aaagcgcggg	49440
ctagtttcga	atttaaagat	gatgcaatat	tttaaaagaa	tgacgtaatt	tgtttttttt	49500
tgggttatga	atcaaaacaa	aaagatcacg	gcccgtttca	aaaaaaaaga	ttctgaacag	49560
tttaaatatg	cgcgggaaat	attatcgttg	gtcgatgatg	tcatttggtt	tttaaatagt	49620
gccgtgtgca	aatgatgtc	atgtgttttt	ttgggtcaag	aatcgaagca	aaagatcacg	49680
gcacgtttcg	aactaaaaga	ttcaagacta	gtttaaactt	gcgcggaaaa	cattattttt	49740
agagatgatg	taatttgttt	ttgggtgatg	aattgaagca	taagatcacg	gcttgtttcg	49800
aacgaaaaaa	cttcagatta	gtttaaacat	ggattaacca	caagccatat	gtagttgatc	49860
atgccaattc	aggctcataa	taatttcgga	tctcgttgta	gtgagaccta	tttgtaccta	49920
tttgaataac	tttgttaaaa	atgtctctga	ctaaaattca	attcggtgat	aaggaggtcg	49980
agacttacac	cgtggacctc	gatggtgaaa	aatggatggt	tgccaatccc	tttgccgaag	50040
ccttatctta	ctctaagtgt	aacagagcaa	ttagagtaca	cgtgagtgaa	aaaaaccaac	50100

ES 2 555 165 A1

aaaattatga	ggaatttaag	tcagaccgta	tcggtctgac	cgactgcgtg	acgtcactac	50160
cgcgcaacat	ccaagcgaaa	acgaagttca	tcaaccgtgc	gggcgtgttt	gagttgatca	50220
acgcgagcga	catgccgggt	gcgaagcgtt	tccaggcgtg	gaacaacaac	gacctgctgc	50280
ccacactgtg	tcaggaggga	gagtacaaaa	tggcgaggga	cgcgcccgcc	aacatcgcgc	50340
atgggatgaa	cgccgtgcac	gtggcgacca	acgagggggt	cgcggtccg	tggatgaagg	50400
atctggacca	tctgaagact	gctatcgttg	agaaagatcg	caagattgac	gatctaacgc	50460
tggcacttaa	gagctcgaac	gatgaattgg	tcaaggcgaa	cgctcatttg	tgcgacgcaa	50520
acaagcgtt	ggtatctttt	gcgacggaaa	tgatatctgc	gcgtagagac	tgcgagtcg	50580
ctcgtaaagga	ttgcgaggcg	gctagaaaag	aaacggcaga	gctcgccaac	cgaatggctg	50640
acatcgcgca	agacgtcata	gccaagccca	gcgacccgca	gctgctacac	tcgttggcag	50700
tgtgctcgat	gggcgaagat	cagtacgctt	tccttaggcc	gcaaaaacgc	agtttgaagc	50760
gcagcctcga	tcggctgtcg	gtcgacgaga	aggacatcgt	atttaagagc	gattatgtgc	50820
ccaattcgat	gaacgtgctg	aacaaagtga	aggagcgcct	gccgaaagag	aagtacaaag	50880
cgcgccacaa	ccgcatcacg	ctacacgaag	at ttgacgcg	cgaagacctg	ttgcaggcga	50940
tagaatcgac	cgtttcttcg	cgccaagtgc	caataattgt	gaacaaggcg	acgagcaaca	51000
gcgtagttgg	taacaagatg	taggttggcg	agtcgaagta	tataaat ttt	gtgactaata	51060
aaaacgtatc	at ttacatga	ttgattttta	tttctcaatt	ttacatcaaa	tgtatcatta	51120
ggcactcgag	agcgcccgag	tgcagttgtg	ttaaacaatt	aattcttaaa	atggccgtta	51180
ttaaagttca	gttcgccaac	tctgaattag	aagtgatcag	tattaaggac	gataatgggtg	51240
aattgtggat	gcttgcaaat	ccgtttgcg	gaattttaga	atattccaac	gccaacagag	51300
ccgtaagagt	tcatgtgcta	gataaaaacc	agtgtat ttt	agaaaaata	cgaccagacc	51360
actgcggtct	ggatgacgtc	acgctacatc	cgttatcaaa	gtttataaac	cgcgccggcc	51420
tgttcgaact	gattcaggcg	tcgcgcatgc	ccaaggccaa	agaatttcgc	gattggatca	51480
actcgacact	actacctaag	ctttgcgacg	atggcaagta	cgacatggca	acggacgctc	51540
cggtgggaat	cgccatgggt	atgaacgccg	tacacgccat	tgcgaatgac	ggcgccgacg	51600
caccgtggat	gaaggacttg	cacgaattga	ggactgctgt	ggtacagaaa	gacaaaataa	51660
ttgaggccat	atcgtagcaa	aataaagaac	tttcgttgtc	gctgcgcact	tcgaatgaaa	51720
agttgcaagg	cgctaacgat	aagttgatgt	actttgccag	cgcttggtg	gaatctaaca	51780
acggactgat	gaaagctaac	gaacgtatcg	aaaatctcgc	caaccgcatg	gcggacatcg	51840
ctcaggacgt	gattgccaaa	ccgtcggatc	cgcagctgct	gcactcgctg	gcggtgtggt	51900

ES 2 555 165 A1

cgatgggagg	cgatcagtac	gcgttcctac	ggccgcaaaa	gcgtagtttg	aagcgcagtc	51960
tcgatcgctt	gagtgtggac	gaaaaggaca	tcgtattcaa	gagcgcattat	gtgccaatt	52020
cgatgaacgt	gctgaacaaa	gttaaggagc	gcctgccgaa	agagaagtac	aaagcgcgcc	52080
acaatcgcat	cacgctacac	gaagacttga	cgcgcaaga	cctgttgcag	gcgatagaat	52140
cgaccgtttc	ttcgcgcca	gtcgccataa	ttgtgaacaa	ggcgacgagc	aatatcacta	52200
gtattggtaa	taacactacg	aataaataga	gtcgtcgtac	atggtcgttt	tatTTTTacg	52260
ttcaatttat	ccattaagac	ccattgtact	ccacgcagga	catcgcagtg	gagctatatac	52320
ggtacggtgt	cgatgacgtc	aatccgtacc	gatacattac	ttttagtatg	actcacaact	52380
gctctcgtgg	ccgaacgacg	caatttgttt	tttgagtagt	gtcgtgtgca	aaatgttttt	52440
gaatcataaa	ttgaagcaaa	agatcatagc	cagtttcgaa	ccaaaaaatt	caaaacaagt	52500
tgcaacatgc	gcggaaattt	tttacttcaa	acgtggcgtg	atatgacgtc	atTTTgttttt	52560
tgggtcgagc	catcgaacgt	tctagaacaa	atTTTatcga	tcttcgccga	cggTTTcata	52620
tgaaagcgcg	ggcgagtttc	aaattaaaga	tgatgcaata	TTTTaaacgg	atgacgaaat	52680
ttgtTTTTTT	tttcaactaa	acatgttagg	ttaatcttgt	ttaggatttg	gttcggtaat	52740
gtcattactt	gacgcgtgat	tatatgacgt	aatttgtttg	taactattta	aatattgtgt	52800
aattatgtta	TTTTgtattg	tcacgacatc	gattctatTT	atattcatga	cataaaacac	52860
aaatgtgcca	ttattgaaaa	gtttcatcat	ttattcgtac	tatagtccag	tggagtatat	52920
ataaacagtg	ctgttttatt	gaaaacattt	acagtcatgg	agcctaccac	actgtacaag	52980
atcgatcgcg	gcagccgagc	tatgggttat	gacatacgat	cgagcgacta	tgattatatt	53040
gtgttttcca	aatgtactcg	tgaagagttt	ttagaccatg	tgTTTgatag	aaaaaagttt	53100
gtgaataaac	attgcaaaat	caaaaacgat	gatgtcactc	tgtccaattt	gtttgtcgga	53160
ttgaagggga	tctacaatgg	caactacgcg	cacttgcaaa	tatTTTctga	accgcgacac	53220
tttgagttg	acgattatTT	tttatacaag	tttTgaaaa	cgTTTgcaa	actcagaatg	53280
ccgcttatac	tgaaaacat	gctaaaatac	aatctaaatt	ctgaacatgt	cacggccaaa	53340
caggctctgc	aactactgta	caatgtgtct	tatgccgatt	atgtactgag	gcatggtatg	53400
ccagaaggga	tcgTTagaat	gccagcagtt	ttgtgcagta	ctgTTgcaa	aaatgcgtac	53460
gctactttga	tgTcgagcg	tttgaaaaat	gatacagaaa	acatacgata	caaactagaa	53520
gatgaagtaa	aatTTTTgat	caaatacgt	aacaacgtgc	tggagagtg	caatgccatg	53580
ccgaatcctg	aaaatcgtcc	cgacatcgaa	acgagcattt	gtaattatTT	tctgtgcgaa	53640
aatgtaaatt	taacgatacc	tcaataaaaa	tcaataaaaa	atgTTatatg	TTTTatTTTc	53700

ES 2 555 165 A1

aacatgagtt	acatctgaca	aaaaaaaaatt	attacaaaac	accattactg	taaatacact	53760
tcgaatcggt	cgactatfff	tgctcgacac	aaacagcatc	gtttacatcg	tgctgcgcaa	53820
atfffgcaag	tcattacatg	acgacacggc	ataaaacaaa	cctgtcgtga	ctggtcgaaa	53880
catatfffgc	acaaactatc	atcttcggtg	gtgttgffff	tgttggtaac	gacaagatca	53940
ttacgatcgt	ttccgtcttc	ttcgctatag	tttgatffgt	ctatcctgat	cagagtaggc	54000
gocgaaggaa	tcgattggtc	gtggtggttt	acaaaaatac	aatcaattga	attgatacga	54060
tgaatatcgg	caatattgtc	gttgaaatta	aacttgacga	ttacaagcaa	acaatatgca	54120
catctaactt	cggffffgac	tcgtagtaa	taaaatccat	tttggtcgag	caaactctaa	54180
gaatfffata	aataggactt	ggcfffftg	tattgacgaa	acgagtcgcg	acgcagatat	54240
tcgctffgtc	gcagcaaatg	tagactgcgt	ggacacagag	agaatgaatg	tgaccgaatc	54300
gagcgcatat	caactffata	catagtaaat	gtgcaaaaat	tacaacaata	tgtgcttggt	54360
ttgacattgt	aatatattcc	agccttgcc	agffffggc	acaagtcacg	gcttaaatcc	54420
acatgataaa	atgtaataag	acgattgtct	agaaaatgat	acggcggcgc	caagtctgct	54480
ttgattacac	aatccattgc	cctggcggtg	acagctgagt	gtgtcttata	taaattacaa	54540
cactffattg	agtatffct	gatttggtca	attctctgag	tagcttattc	aaagctctga	54600
ttgffffct	agcgtatffa	gttgffcca	aatcgatgtg	ctgagtgcca	tggtcgattg	54660
ttaacaatct	tggcgtggcc	aatctattca	aacacaccag	atagcgttca	gcgttagctg	54720
gtctcgacga	tactggcttg	aacacgtaaa	attcactaaa	gttactaatg	aaactffcca	54780
gcacaacgaa	tgtgttgcca	gcaaaagtgt	caaaaatfff	cagcacacta	ttaccaccga	54840
cgcgcaaaaca	atcaagtata	atctcgact	gtttcgctat	tagcggtaac	atgatcaatt	54900
cttgatcgtt	ttctffgccg	taaacgtcta	taccgccgtc	ggccacgaca	agatcacatc	54960
gatgtccgca	cagcatgfff	aatffgtct	gaatgtcctc	ttcgaaaatg	tctccagtgt	55020
tggcgtctcc	gtaaacggca	cagaagttcg	gcacagacac	attatagtca	agatggttgc	55080
gtaaagtgac	gccgtacccc	tgactgttta	acgtactggt	gttggaata	tagtttgcaa	55140
attggcccgg	tcctccgcac	aatccacat	acaatcgtac	atffcacac	agattgaaac	55200
gttcgtcgat	ctctffcatt	ttgtgccaac	agcgtcggtg	acgatgtgat	ttacgffffg	55260
ccaatcggtc	gcgtgctact	ttaatffgac	tagttgtgaa	ttcgtcgagt	tgcgatttca	55320
gocggtccaa	tttaatffta	tatffcgatg	taatcgtcga	ggacgtcatt	atctcgtaaa	55380
ctgttatcag	atgggaacac	gaacgctact	acgagcgcga	gcaggactgt	gcaataaaaa	55440
gcaaaaaata	tttgactgca	agttatattg	agcggggata	gcacagcgcg	cggctctgttc	55500

ES 2 555 165 A1

agtgctcgat	taaaaaactc	actattaatc	agcagagttt	tatttgtgat	ttcgtataacc	55560
aacggtcgat	tgtagtcaaa	gtttgatacg	ttggctttat	cgaaattagt	tcggtaattg	55620
ttgtcacgcg	gactcgtcaa	caacaaatcg	atcagcaaat	ctttccaagc	atattcgcga	55680
ctttccggcg	atatttctac	gcgatccgaa	ttcaatatac	gccaacgaat	tcttgacatt	55740
gatatttaac	tgatcgatat	gtcgaatag	gatataagcc	ctgtcaaaca	actcattgat	55800
atcgaaaatg	atgatgcaat	gaatacgcca	gagaaaggaa	tgaaacgccc	tttgatgcga	55860
actatgtcga	gtgtggaaga	acccaagcc	aaaatggcaa	aactgcgtac	gctcagtggtg	55920
aaaggacaat	tgcttaccaa	aaccacaatg	agtatcaaca	atgaagatta	ttacttattt	55980
aaatTTTTGG	tcaacaacaa	gagtatcgac	tattacggaa	cgcaaactca	atTTTTctca	56040
ttgattaaca	ataaaactta	cgaattgggt	ttgcaataca	gccgcaaaaa	gctactcatc	56100
aaatcgtatg	agcaatgcga	agacgaagac	ctgttgatga	ccgtatgcaa	aagtgtgacc	56160
ctccaagagt	tctgtgccaa	cgagataaaa	tcgctgctgg	cgaaattcct	atacggTTTT	56220
aaagtctacg	gcagttcaaa	tgTTTacaag	ttagtTTTTg	tgattTTtgct	cgaagacaac	56280
aatggtacaa	tcaacggtgt	tcaagtagaa	atgatgagcg	acttcaaacg	tttgagcgga	56340
gccttcaaga	accatgttat	tgaaaatgaa	aacgatttgt	ttgactgtat	gtacaagtct	56400
gaagagaaat	atTTcaattt	gtaccgtatc	aaatgcaatc	acaacgcaaa	caatTTTaaa	56460
agTTTTgtcac	tgTcgtcgaa	cagtcaattg	gagcgtctcg	aaaccgacga	cagtatgTTT	56520
gaatatgaat	ttcaatacga	ttacactggt	aatattagtc	gttcgaacaa	gattatacag	56580
aaacaccgag	ttaccggcaa	TTTTacttcg	gagagaaata	tctatcagaa	ctccgatcgt	56640
TTTgtgatca	gttacgacac	ggctaagaa	aaaatcaaga	ccagcatcta	caatcgtatg	56700
gaaaatgcag	aatccaaaac	tgattacgac	acatcgataa	cgTTgaaaga	cgtaactTTg	56760
agtcaactca	acagTTTgat	tgaatcgaat	ctggTgcaag	ttgacgtgta	cctTgtgact	56820
gatccaaata	atgTTaaaaa	caatgttatc	gccggcatca	ctaagattga	aatcgcgccc	56880
acttacgaac	ctTTgTaaat	ctTTTgtgaa	tataTTTTca	taaataatatg	tatatgtatc	56940
aataaatggt	atTaaactaa	tgtgTaaact	ctTTTtatta	caaaaaccct	ttgaaattta	57000
TTTcttataa	TTTTTTTggt	atTTcttctt	gttcgatgggt	ttcaaacgaa	ggTaaagtat	57060
taagatTTTg	agcgtattga	gcaaagTcgc	tatctattat	tgcggtcatg	tcaattggaa	57120
gaactcgggt	gatattatat	ttgTaatTaa	tTaaagtcaa	ataatctctc	aatccaatgg	57180
cacgaaccaa	tcgagTgTaa	cTTTTggTg	gTaaagTTTT	aggagacgcc	TgTaatTcta	57240
Tgagagcatc	gtctaacgct	cgTTgtgcaa	taatcggatc	gtTaaatata	tcgTTgaaaca	57300

ES 2 555 165 A1

atggatTTTTg catccactgt tgcgaacgag tttctaaacc tttttctaaa caggcacggtt	57360
tactctcaac agcagcagtt tcgtcagccg gttctactga tcgtttattg actgttctat	57420
tagcaatagt tgtagcaaca atactggaag gagtcaatgt tgtaacatca ttaatttttt	57480
cggcattatc aacgggtgcg atgctaaccg atcttaacgg cggctctgacg tttggtttta	57540
ttgttggcgg cgcggccgac ggtcttgaat acggactagg acgcgctggt gtaatggttg	57600
acattttacc cgaaatttcc gcagagagat ttttgtctag aatattttca attctagtta	57660
tttgcaactct tatcgattcg atgttgttcg ttgcggtttg tataatcggtg gttatggcgg	57720
tcagacgctg ttgttgttct gcggctactt ggtttttgta ttcggaatt tgtactccga	57780
gagcttgacg caaagccggt atgatactgt tgtcgtcggc ttctttattt ttcaaataac	57840
tgatttgatc atttagcaaa cgcacttcgt ctacggcggc tacgcttttt tgcgctgtac	57900
tttcaagccg ttcgatttcg cgccgcatta cgtttacttc ggtttctagt tctttatatt	57960
gttcttcgag caaacggttt tgatatgtga cggtttcggt agttgtttcc gttttaatat	58020
aattgtccga ttcgattttg catcggtttt ctaattgctg gtaattcggt tcgatagtta	58080
tcagacgttg tttcaattga tcacgttcag ttttgatttg ttcgtagtct tcaattttag	58140
cgttggcccc tagagtgtct atttcgtttt tttgttcggt gatttgttcc cgtaaatectc	58200
tcaatgcggt ctggttcggt tttactgata gagtctttcg gtcgacattg gacattagat	58260
cgatcaaacg ctcggtcaga ttagtgagaa acgtaggtga aacgtccaca attgtgctat	58320
aatttaaatt ttgtaattgt gccgtatttc tgtcgcgagc tatgattgcg tcggccaatt	58380
gattgtaact cgatttgtac aattgcagcg cttcgacacg atcgttgacc gacgtcaata	58440
tgtattgtaa attagtttcg tcggcgagac ccatgtccga tgaattgggt tccatttggg	58500
ctggtaattt ttctgtcttc acattagcca acaaccgatc gtgtatcaaa cgaagattgt	58560
cgtgcaattg cgatatcaca ttacaaacct gagacataga cctaaaagtg ctgcccgttc	58620
tgctgttgac gcaatcgagt aattcgttga tgtcgtttct ttcaatgaat ttttgatcta	58680
aacaatacaa acgacgcaa gcggccacga aattgggtgt cacgacagaa tcatcgctaa	58740
atgcccgcac tactacatcg atcaaggctg atgtaaattt gttcatattt tgcgatgtaa	58800
aatctacaca aacgttttca attgctcccg aaattaatga cacgtcatta ttagtgagtc	58860
gtgtcggcgg cgaagacggc gtgagaccgg ccgatgttgt cgttgccggt tgtgcgttcg	58920
gtggttgaac tggatactga ttgatcactt gtacaggcgg cggtgccggc gcagatggtt	58980
gcgtcggctg cgccatattg ttttgaccg gtgttccgaa cgcgtcaaca ctgttcgcta	59040
acggaacggt tgaattgtaa tcgtatttgt aattgtagtt gtgtgtaatc tgactgtgca	59100

ES 2 555 165 A1

tcggttggtc	gtgatgacga	ggcgaagcta	gtgcttctat	tatcaattcg	ggcacttgta	59160
aatcgtgtcg	atcgataaga	tagggcctgt	aaaggactat	aattgagcgt	atgcgttgca	59220
aaatatcttc	agtagcgtcc	aagcttttgc	atcgttgact	catcgagttt	attgttcgca	59280
acaaactttg	gaccgtgcct	gaatttacat	cggtgttttt	atatttggtc	gcgtacgacg	59340
gaatacctct	gtttcgatac	atgttagtaa	caacgacgac	gacgacgacg	acgacgacac	59400
aatggatatt	gccttattga	cttggaatga	tttgatcggc	caattggtgc	ggttcggtaa	59460
tcgacaacat	cgaaccgtca	ttgagcctga	agatgtgttt	agaatcgtcc	gtatgactta	59520
tcacgacaat	tgcttggtga	tattttttac	tggctacgtg	tcacggtatc	ctacgaaaat	59580
ttttcaattt	tacatggaga	caaagtgcga	tttgtattcg	tatcgtcgct	gctacaatgt	59640
tcacactaac	aacgagtgta	gatacaaatg	taaaagtatt	aaaacgttcg	ttatgcccgg	59700
tttgcgcgga	tcgtacaacg	aacgtatcaa	catagttcat	tacaagagaa	caccggtgga	59760
acatgacaga	aacaacaaca	aaaattgtct	cgattctttt	ttaaaagaca	tcaacagagt	59820
acatatgcaa	accgatctaa	tggaaggcaa	ttacgtacaa	ttcaaacaga	gacaatgcgt	59880
cactgatcac	agattgtgct	tgcaaagtaa	caataacact	ttcaaagaca	tattcaccgt	59940
catcgatccg	gacagtttga	aacgcgaaat	agttcctgtc	attgcgtggt	acgacataga	60000
aacgcattcg	gacggacaac	gattttcatc	ggctactgtg	gataaatatca	tttcgatatc	60060
tattgtgggt	cgtcgtgatg	gtgtcgataa	acgtatatgt	ctatactata	tggacgacac	60120
ggccaaagat	ataaaatgga	acacagacaa	cgatgccata	aacgcggccg	aaatttgggc	60180
ggtacatttc	aagaaagaaa	gtgatatggt	gaaagcgttt	ttttcgttgt	ttccattggt	60240
gaatatggat	tttttgctgg	attataatgg	tgacagattc	gatttaccat	tcatactgga	60300
acgcgtaaaa	cgtttgaaca	gtggcaaaga	aattgtgatt	aaacgatacg	atttgagtcc	60360
ggttgctata	aaaactgaac	aattgtgtga	taaatttcaa	aacaaaatca	atacacatta	60420
ttttacatat	tatgtacacg	tggacttgta	tcagtttctc	agttcggact	cggaacaaaa	60480
cgatgtggaa	aattttcaat	tgaacacggt	tgccaaacat	tatttgaata	tgcaaaaagt	60540
tgatttaaaa	attacggaca	tgctgcgtcg	gtacaatgaa	aaattgatga	aagacatcat	60600
cgtatataac	gttcaagatt	gtgtgctacc	catcgatttg	tttctgaaat	tggaaattat	60660
ggactttatg	tatacacaat	gtatgctatt	gtatttgtgt	accgacgatg	tgttacgcaa	60720
tattttctcat	aaagtgaatg	tggttctatt	tcacaaggca	ttgatcaata	cgcgctacga	60780
cgaaaaacgc	aattgtaccg	taccgaacc	gtattttttc	aataaacacg	atttgcggt	60840
gacctcgggt	cgcaaacgta	acgccgccgg	agattcgggtg	gacgatcagc	aaatggtcga	60900

ES 2 555 165 A1

tttgagtctg	ttacagcggc	ggccccgtccc	cgtagatatg	ataccttcga	atgctgtaaa	60960
attgtgcggt	aaaagacaac	gctgcgtgta	caaaggcggt	aaagtgctgg	aacctcaacc	61020
tggtttcaag	caatgggtgg	tcaccttggg	ttttaattct	ttgtatttga	gtataatgat	61080
gtatgaagga	atatgtttgt	ctaacgtttt	tgctgcccag	gacgacaatg	tttatttgca	61140
caaagatttg	gacgctgtca	atcctaaatt	gttacgagaa	ttgctcgatt	tgcgcgccaa	61200
atacaagaat	cgctcgcgaca	aacacgaacc	cggcacgttt	caatacaatt	tgaatgacaa	61260
aatacaaaat	gccgtcaaac	gcattgcaa	cagtatttac	ggatattttg	gaattttttt	61320
taaaccgctc	gccaattaca	tcaccaagat	cggtagagaa	aaattgacgg	aagctattgt	61380
acgcatacaa	gcaatgagta	atcgtgctga	tattttgaaa	gatttttaatt	tgtcaagaat	61440
caattttcga	gtcatatatg	gcgatactga	ttcgtcgttt	atacaagtcg	attttgaaaa	61500
aacggacatt	cccatataag	atcaacacaa	cactataaaa	accattgtca	acgattatgt	61560
actaaagacg	ttgaattcct	cttggaacgg	ttataaaatg	gctttggaaa	atgtaatgct	61620
gtcgttgatt	ttgttaaaaa	agaaaaaata	ttgctattgg	aatagcgaac	aacgtatcaa	61680
atataaagga	tggctagtca	aaaaagacat	gccgttgttt	atgcgaaagt	cgtttaggca	61740
agtgggtggac	tcgtacttgc	acggacacag	tttagcttgc	ggactcgcac	tgctgacaaa	61800
attgatgacc	gaatattatg	acaattttgg	tgtcaacaac	aactacaacg	aatatggttt	61860
tagtatgaca	tacaatgaga	attcgactag	tgccaaaaaa	agaaaaacca	ccaccgtttc	61920
aaccagtacg	cgccccaacg	ttttgaccat	tgccaaaaaa	tgttacgaag	atttgaaagg	61980
gagcgggtact	gatttttttac	ccacaaacgg	tgatcgtatt	ccgtatgtgc	tcattgatgt	62040
tgagggcagc	gttacgcaaa	aggcttttcc	tcttaacta	ttcgattcgt	cgtacaatac	62100
catcaattgg	atcaaacaca	tgggtatttt	gtgtacattt	tttaacgagt	tgatcgaagt	62160
gtttggcgat	tcggaaactt	tccaatatta	tttcgaccaa	atcacgtctg	tttttatggc	62220
ccagcaacgg	tacgatgtaa	aatatccagt	tttggtgacg	ataaacccaa	aaaagttaca	62280
aaccgctgac	gatagcgacg	acgatagcga	tgacaaagaa	tcaaatgtcg	atgatgccaa	62340
tcaatgtaaa	cccattccca	atcatactac	taaatttgca	ttgcataaac	gtcaaaaatc	62400
taaaatgact	aaatcgatga	ttatcgacaa	tgaatgctct	gtttgtaaga	gtgctgtatg	62460
ttaaattgta	ttctatgtgt	gtatgtgtgt	taattgatta	aataaaatat	aattaattga	62520
gtatcagttg	ttttatttg	tatagtttgt	ttcagtattt	tcctcgtcga	ctgtattgct	62580
aacaactgtc	agtagttggt	ttaaaagagt	cttghtaatca	ttggtcacag	atgtatcggt	62640
gttttcgatt	accacttttag	attctttatg	tattttgtca	cgaatttctt	gcaatctggt	62700

ES 2 555 165 A1

tacgattaat	tgacaatcat	tcttcacatt	tgattgttgc	aaagaccaa	aatgtacttt	62760
attaccgaca	aaatcttgta	tgatgtagtc	taatagttca	actacggtat	gaacaaactc	62820
tttgtagtc	tctgcagtta	cattatcgtt	tgatacgaat	gcaacaatta	gattaattaa	62880
tttttttatt	tgttggtaat	acgcaatgta	gttggttttg	aggatttgtg	tgttgttcga	62940
catttgttcg	tgttgtgtgc	aactctcgtt	ggaacaattg	gttgaagtca	tgataaataa	63000
taacaagcaa	aatTTTTata	tagtcttata	ataatatTTT	taattacatc	atcgtattag	63060
cgatatacaa	gagcattatt	aaattcttgc	accataaatt	cagcaatatc	gtgtatttcc	63120
ggttcggtca	aacgttcgtg	ttcaatatag	ttattgacta	tacttaaaat	gtagccggtg	63180
tcgtatattc	tgcaatacaa	atattcaatt	tggtcttgtg	acatattgac	gtccacagcg	63240
ttcattatgt	tggccatggc	ttcgacgggc	acctgttggt	cgacaaacat	ttggagcaca	63300
gtgacgagtt	tgtaacgcaa	cgtgtcgtcg	cgttccaagt	ccttgagagc	atgtttaatg	63360
tgtgttgttg	caaaggccac	ttttgtgact	actggcatcg	aagtggcaat	ttgagtgaca	63420
aaatTTTTga	tgaaatccat	gcttctcaat	caatagaact	tgtgttctta	tttattattg	63480
catcgaacgc	tctttccaat	tctcgtttct	ttttataact	cttagattta	ccggtttgta	63540
agtcgcgcgg	ggtcgaatcg	ggtttgatat	aatacacgtg	cagcatcatt	ataaaaaata	63600
aaaacagcaa	caacaagaaa	aacattaacg	tgctgaacc	ttcgtttttg	tcaaagatga	63660
acccgagagc	tattaaaaaa	agaaacgcaa	aatatatttg	cattttgctt	caattgttgt	63720
cgaaacgtac	ttattacaaa	tacttaatta	aaagataaca	aatcggcatc	gtcgcgcgta	63780
ctgatattgt	tgttaaaatc	gttgccgctg	gtgttattat	tactgctggt	gccgctgctg	63840
ctgttgttaa	tatcataatt	tgaaatattt	gcgccgcttg	ggttttcatc	aatgatacgg	63900
tcgtcgtttt	cgtcgtcgtc	gtcgtcgtcc	tcgtcattgt	cgtcgccttc	gtcgacacca	63960
acatcgtatt	tgttcaaata	atgtcgcgtg	ctggccgatg	attcgtgggt	catgagacgc	64020
gcaactTTTT	gcagtggcat	accattattg	tacaaattac	tactcaaata	atgacgtatc	64080
atgtttgaac	gtggacggtc	catttctaca	ttggcttctt	tgagtaggcg	cttaaagtct	64140
ttgaatggag	tcgaagtgtt	cttgatata	tttaaaatat	tgggattttt	tatatagatt	64200
tcgcgtgcca	attccaatgg	ttttgcttg	atactattta	gagaattgct	tggtgcgatgt	64260
tttttccttt	tcaagccaat	agtgctgcgc	agttttccgc	gtttgatgag	tgtgttgaga	64320
tcgtccacgg	acaaatgacg	ggcttcgttg	atacgcgatc	ccgtgccgag	cattatacaa	64380
aacacgatag	ctcctcgtat	cagaccacga	tcgtggacaa	attcactgct	caaatgtttg	64440
atTTTctTTT	ctataacaatc	caatatgggtg	ttgatgattt	ctcgcaaaac	tatattTTTT	64500

ES 2 555 165 A1

tcgttat	ttatatt	aatttc	tcgctgg	acatcac	ttttgga	64560
ttatattc	gcaaattc	cgtattg	tagaaatt	tagttaac	taaagttt	64620
ttggttac	agcgcaat	aagcatgc	ctacaca	cttccggt	tatcaatg	64680
tgttgctg	cgataga	gaattctt	ttcaacgt	gcgtgctg	gttattcaa	64740
tattcgtc	cgattagg	ataaattag	tttatgaa	gagacttg	actcttcaa	64800
gtggtggg	caaaagg	gcaaaac	tattgcg	acaggct	gtttttact	64860
tcactcgg	tacatctt	ccggtccg	gtcaattc	aaatttc	gaatttat	64920
tgattttg	ttcttgat	ccaatagt	aacgagct	cgttgcgt	tgtagcgg	64980
tgattgtt	taacgact	attttaa	taatagg	gtcgaaca	tgatttcc	65040
ctttctct	atataaca	ataataca	gcatacaa	gtaccatg	gcaaaac	65100
gccagcaa	taatcaaa	tatattac	atccatgt	aattattg	tttctgat	65160
ttggatcg	acgatgtc	atcgttgt	ccgagtat	attttgc	cgaaatcg	65220
gtgttgtt	ctaagtcg	cgcatct	ttaaaatc	atatagcc	ttttagcg	65280
atatagt	ctttgtcg	aactccg	cgatcgt	gtatatct	attcatatt	65340
ctgaacag	atgcgtcc	tgtttttc	caataaaa	caatgtat	tgccaaa	65400
tttttta	attttg	tagctta	tttgaaaa	gtaacgac	aacgcttc	65460
tttgaaac	taactctg	aaactctg	gacaaga	acgatttt	tctacatt	65520
aaccg	agaggg	ttgagga	tcgctc	aaagagg	ggtctctg	65580
cggcgc	agccaa	gcaatat	gaaatat	cgtggac	gacaatg	65640
ctaaaa	agcc	tatgtt	ctct	ttgagc	gtaa	65700
cataata	ataatt	tcca	tacacgc	ctg	tgaacac	65760
gatcgt	gatgtt	caat	gttggt	tatt	tgcgact	65820
gcgga	atgtt	gc	aacagca	acg	ttatata	65880
caggca	atgg	ta	ttactgg	cta	cagcttc	65940
cgccca	attc	atgc	ccgct	tcc	gacacgc	66000
tgtaaa	at	ttgg	gcata	ca	cattata	66060
tttcgg	caac	ttcact	accg	ccaatt	ctt	66120
tttcat	cgct	atcga	accg	ttgacc	acg	66180
aatcgc	gtat	ggtgt	ta	atg	agcata	66240
tcctata	aaa	tctaat	gata	cg	ttcgac	66300

ES 2 555 165 A1

aactagattc	ctgcagctgt	ttttgatgct	gctgatgctg	taacgctgta	gtgacggcgt	66360
gaggctgcga	cattataatt	tatcaatttg	tgtggacagt	aatttatcgt	cggactactt	66420
atcatataat	tgttgttcac	atacaataat	atcaaaaatga	atataatgaa	aaatatatag	66480
aaccaagaaa	attcgatcat	attaaatag	agcacaacta	tagtcatagt	tattaggaca	66540
gtttgcatgc	tacgtctttt	gcacaatata	gcttcacaat	tgtgaaatgc	caaattaa	66600
acgttttcgc	cttcgacgaa	agagcgcaat	tcacgtttgc	aacactcgtc	gcacagtata	66660
cgtatgccga	taagatgacc	gtccgaatgg	tcggtttgaa	acgttttcgg	ctgactacca	66720
gggtgaaatt	cgaatgtata	tccattggaa	atttgtattt	tagcataata	gtgtgccaac	66780
aaagtaccac	ccgccttttt	tactcgcact	ttacacactt	taatgatggt	caaattttcg	66840
ctattattga	gattgtcaaa	caaataatgt	atcaacagtt	cagagtcata	tttgatgcga	66900
ttaagagtgg	tcaaattttt	gtcgcttagc	tgcaagttct	tgaagggtcg	atgcaacgtc	66960
tgccgatcca	gtgttgctgt	atccgtcaat	ggtgttgctg	acgtcgggat	catcgtcgtc	67020
gtcatcatcg	tttgaatgaa	cttcgctcga	gccgatgctg	gcaacaaatg	tggatctgaa	67080
caattcgtcg	gattcgttag	ctatattggt	gtcgggtgctg	ttcgcaaggt	tattatcaca	67140
caaaagtgta	ggttccgtgt	cgttcgacat	cttattattc	gttgaaatta	aatgtgtttt	67200
gtcatcgttg	tcacgtaat	aggatatttt	aaaaagacat	gaaccttttt	tgagaatagt	67260
aggctttgtg	tttaacagaa	tagcgtttat	gccaccagtt	tcgttttgat	tgtaagttac	67320
cacgaaatat	ccacaggcga	ttgttgacaa	ttgtttattg	tgcaaattgg	acagcaaacg	67380
agtgtccaat	atattgacac	aatacgcgcc	gacggccagt	ttttttaagt	gatattcatc	67440
ttgaacaaca	aaagagagcg	tgattatatt	tttttcaggc	tctctatctt	gtacaacgta	67500
cgttgcaatg	tcaacgggcc	cgttactggt	gatcgccatt	attgtgcttg	tagtttttac	67560
aataatatac	ttatccatac	tcgacgaagc	ggcggagaat	gcattcgaaa	atcgttttagc	67620
cgtatataca	gaatatttgc	gtcgtaccaa	tgccgaagtg	ccgccaccac	cgtttttggg	67680
ttacgtgtcc	gatgtgtacg	acaatttggt	caaagttacg	tatttcgata	ccgccaat	67740
ggcagtgatc	gacgccagcg	tgcacgacga	caactacgaa	acgttcaatt	tcataaatca	67800
aacattcgaa	cagcaaaaat	atactaaaaa	cgaaccgcga	atagcgccgc	atagcacaga	67860
tcctgctaaa	tttatggcac	gcggcgacga	cgacgactgg	atggaaatcg	attgtcccgc	67920
cgacaatcat	tttaattcgc	aaactaatag	atgcgagccg	gttccaccgt	gctacaacaa	67980
gcagcccggg	ttgtatccga	tagacgaaaa	actgttagat	acttttagtgt	taaatcatcg	68040
agttccgaaa	caacgggatg	aaaatgtccc	caacaaatat	catccaacaa	tgtatttgca	68100

ES 2 555 165 A1

atgtcta	atg	ggcggctcgc	acgcagttca	cgaatgtcca	ccaaatcatt	tgttcaacat	68160
tgattccgca	gaatgtcaaa	ttcgtaacga	ctgcgaaaat	cgcgccgacg	gtttcattat		68220
tactcccgtg	ccggaaaacc	tcaatataaa	cgaatatcta	gaatgtcgca	acggtgactt		68280
gaacgtcgct	tcgtgtccgg	ccggtgaaat	tttcgacaga	cgattgctaa	tgtgtgtcag		68340
aggacatcca	tgtaccatgt	tcggcgacgg	atacagtac	atcacccgacg	aaattaacga		68400
caatcaattc	tttagatgta	catcacattc	cgaatcacia	ttgatcacat	gcatccgccg		68460
cgtgtttgcc	aacgatcaat	acgaatgtac	gggcgacgat	cggtgtttg	tattcgaaaa		68520
tggtagcgg	ataatgccgt	atgtacacia	tgacggcata	cttgaatacg	atacgggctc		68580
attgatttgc	gacaattaca	caataattaa	tgacgtcatt	tgcgacaatt	ccaatttact		68640
acaaaacaaa	ctgtattatg	acaagtttgt	cgcaaatata	catttgccta	aacaaatcta		68700
caatagcgca	aataattctt	gtgtaccggt	cgaattgac	cgtgtcaaaa	ttgtaaatga		68760
tatttttccc	atcaatatga	tcgagaatga	ttacaaaatt	gacgcacaaa	ctgctctagt		68820
gggaaaaaca	aaaaatattt	cgtctcta	gaacgatact	aatacattgg	ccgatgttgt		68880
cgtctacgct	cgcgattcta	actcgatcgg	attgaatccg	gtcgacggta	gttctataga		68940
atgtttcggc	gattatttgt	atgatatctt	cgacggcaaaa	caaataaatt	tctgcaacga		69000
tccgatgtcg	gccactccta	gtttacgtca	aacgctcgat	ggaaaaaat	atthttcaatc		69060
catcgttgtc	aaagtgggca	gcgattcaga	ttatcaacag	caatgtgttc	ggtaacttgg		69120
cgagatcgat	caaaatttcg	tagaattaga	tcattttg	gcacgtata	ttggcgatat		69180
actacacaat	gacgaatg	ctacactttt	gacacaaaatt	catgattcat	atactacact		69240
ttccccaaaa	tatactacac	tcgactctaa	atatacgtac	gaaaacgtaa	aaaacgaaaa		69300
attcgtcgaa	caatacggga	cgaatataca	caaaaatgaa	cactacgatt	tacaaaacga		69360
aaaagatttg	caacctcttt	ttgatccatt	tgttaaaatc	gaaactgttc	gaccgttatt		69420
taatccgttt	gacatggatt	cgccgccgat	cattgatagt	gaacccgaaa	acaatcctga		69480
atttaatcct	aatcccgtac	ccgaaccga	acaagaagaa	ttgatattga	aaaacaaaac		69540
tgtaaatttt	gcatgtttct	attctttacc	tattttcaaa	ttgtctg	gtcatttaaa		69600
caatgaatcg	ttgataatta	acatatataa	tttacgaaaa	aaagtggaca	taagcgccga		69660
ttgtatcaac	gccgcccgtt	tagttaacat	cgtaattcc	tacgcttatc	tgggcaacga		69720
tattggttgt	cgttgcaagt	actcaacaga	aaaaggcttg	catattgaac	gtgacgataa		69780
tccgattgtg	tatacta	tcgacacaca	atcaaatgac	ggaataaat	ataatatgta		69840
catacatcgc	aatggaaaca	atthttatagc	atgtccacca	gaattgctta	cggacacttt		69900

ES 2 555 165 A1

tgagtgtaac	gtcgaaaacg	acagaatgta	tattatgcac	aacattcaac	ctgaatgaat	69960
tcaattaaca	tgaaatttta	atthtagagc	agttataatt	gaaacacaaa	atthttttaa	70020
ataatcattt	attatataca	tataatthtt	gttacataca	acatttagaa	ataaatatat	70080
atatatattt	atgatttatt	tctthttgcc	tctggcgaca	catcaatatt	gggcaacgcc	70140
gatcgthttt	tattgacact	thtcttagtc	tcttctagtg	tatcaatttc	acattgcaga	70200
gtgttacgat	agcgcaacag	thccatgttc	ttacgttgta	tattgttctt	gtctctthtc	70260
atthtctcgt	attctcgagt	acattctgat	ttggcgthca	tcaaccgatc	gacgtctgct	70320
cgatgattgt	taatcttcgt	thccaattcg	thccatgtag	attgtaattt	thctaattth	70380
atthgttgac	gtgtcacatt	agthtctgatc	gtthtgagca	aatcgthttt	thcacacaac	70440
aatthtagtht	gtthgtccaa	aagcgattgt	atagaagtgg	thththtcaat	caactcttca	70500
atatgtthtat	thtgatctgc	tataaactg	tcataggcgg	tattatcgth	cgtagtaacg	70560
ccactatctt	ctgacgtgac	actactthtg	taaatatctt	tggccaagct	aactatatcg	70620
atagthtgta	cagtatcatt	tgcagatgtc	gaactaatgt	tccgacattt	aacctcttca	70680
atatcagtg	tgcacattgt	actaacaaca	thcactgtat	tgccgctgat	acagtaatac	70740
gaatatttaa	tattgatcga	tctgcacaga	gggcacttga	caattagtga	thttcgcata	70800
cgcttcagac	acatggtaca	caacgcatgc	agacatgatt	gcaatacaat	caaaggcaat	70860
actaacaatt	cttgttgatc	gttattgtaa	atagtggcgc	ggcctaagca	cacacaacaa	70920
thcactgtaa	tccaattcat	tgcagccaaa	tagtagactg	aatgtgaact	gtaaatgtth	70980
tggatthtat	agtgccgagc	cagtgtgata	aagtagatcg	tccacagtctt	atcgtctctg	71040
gctgattatc	tgtthgccta	aaaacagcgg	aatattaatc	tgataaagtt	cgatctctga	71100
taatthttgt	tggagagcgt	tggcgthtgc	ttgaaactgt	aacacgtthc	tgatttgcag	71160
acggtthtcg	thgaccccat	acaaatattt	gggttgthact	gaattgtaca	aacgcaccga	71220
ggccaataat	ccttcgctgg	thtatgcgaca	agtgthtacag	thacgcaact	gtaaatcttc	71280
cgtaaccaatg	gtgagactth	caggagctac	gcattthacgt	atcaggthtt	gtatgaacgt	71340
gggcagtagc	thgaacgcaa	gatcgtcttc	gacgcttaga	ccaaaactgc	gcgattcgtt	71400
ggtattagtt	tgggcacagt	aagcatcggg	attggtgaga	gcgagcactc	tcaaagtgtc	71460
attatataat	tcttcgacca	cttcgggtct	gaatctthtcg	tacatgcgta	gttgttggca	71520
aatthcgtth	tgtctctctt	tgttgtcgta	aatcatgtag	aacactaacc	gttcggcggg	71580
accgagcagc	gacaaattga	gtaccgtthc	gtagthgttc	tgactcggta	tcaaaatagc	71640
thcaatgcct	tccgctthgt	cgthccaccag	actthtgcct	actgtacgat	agtagthgtt	71700

ES 2 555 165 A1

gcccgtaccg	tccggaatgg	cgagagcgag	ttttccatt	ttaaagaatc	gcgacgcatg	71760
atattcgcac	acgaaccatc	cgtcacgcac	ggtggcgtcg	gacgaacatg	gactcgaata	71820
ttgatcgcaa	aatccaacg	gtttcacgga	actaaatagc	caaaagttgc	gcagtcgtgt	71880
agttgccgtc	ggcacggtaa	caagggccat	ggcgttagaa	aaagaaatct	cttatacaat	71940
aaacttgagt	caagatctat	tgtatataat	tttcaattct	tatattgtaa	aacacatgga	72000
ctaccgaaca	caatactgcg	accttatcga	ctgcaacgat	gtacgaacgc	gattcgcgag	72060
cggcactggt	cagagtgttc	tcaaaaaaaaa	cgttgtcatg	aaacgattcg	ctcattacgt	72120
caacgacacg	gcaacaattg	ttggtctagt	cgatcgccat	agcatcgaag	aagacatcgg	72180
tgacgtgaac	aaattagatc	ctcgattgag	aagaatagtt	cgatgtcaag	tgtatcgcga	72240
tcgtcaatgt	ccacagatcg	aaataaaaatt	cgaacacatc	tatttgaatc	aacacatcat	72300
ggaccgggtg	gattcgctgt	tggccgtcaa	gcagatgaca	cttctcaatt	tgtaaatacg	72360
tactaacgat	agtgttataa	aaaattctca	actcggatcc	gatgaaatcc	ttgccaatat	72420
tcgacttgaa	tacgaatagc	aaactgaaat	tgccgatgtc	gcggtgatcg	atcgactatg	72480
tgttttggtc	caagaaatgg	acaaactttc	gcattatcaa	aacattcatc	cgttgttagc	72540
gtacacgacc	atacaaaaaca	atatcattta	taggaaattt	attgacgaac	gtttattggt	72600
tgatagtaac	ggcgccagta	acgaaattgt	cgatttgaat	atttataaat	gggcactaaa	72660
attggacggc	atacgtggca	gaggcttctt	tactcaacaa	ttagtggtca	tctttatgga	72720
cgacatgcaa	ctgtttgccg	gacacttgtc	gtctccgttt	gcggtcaaca	atgttgtcgc	72780
gtttcaatgc	gaactgttac	ccaacaacag	gttgtatatc	acagatttgt	tgcaagtttt	72840
caaatacgta	tacaacaata	agaccaata	cgaatgttct	ttggacgctt	acgatctcga	72900
tccatatagc	gccgtggcat	gtttaaacca	tatgcgtcac	aatcgaatcg	aattatcggt	72960
caatacggac	aataatgtta	cgatgacgat	ttgctttcaa	caatttaacg	agccccggtt	73020
gaatgtggct	ggttatcata	gcgtgccac	ggacggtttt	gttgtgctcg	accacgaagg	73080
tcactacgtc	aaatacaaac	atatcaaac	tattgaagtc	gagtatgatt	ctgttaataa	73140
tagatttgtc	actctcaacg	gtccggttga	aaataaaaaa	atcattatgc	aatcaaaaact	73200
agaattgctt	catggtcaga	tatacgaagc	aaacatggac	gcagacaatt	tgttcattat	73260
gaaaattcgt	aaagacagat	tagttccgaa	ttgatctatt	gttaaaattg	atgaataaaa	73320
atccaatgta	cagttttaca	acaattttat	tttaattgta	atagattttt	gtatgtagtc	73380
caatccatgc	gctgggtggt	ctgctgtacg	ggcggctgaa	cgtttcgctg	tatccaacga	73440
tagtcggtga	cgtgattgtg	aaacagcatg	ctagcgtaaa	gcatgccgtg	gcgcatgagc	73500

ES 2 555 165 A1

acgttttcgg	tagcgtcggg	tgctcgcac	tcgtcgcacca	taacgatttt	ttcaccgat	73560
ttttcgcgat	acaatgccac	ttcgatagc	tcaacttgca	ttatgagata	gccttttata	73620
gtcaaataat	gattacgaca	catgggacaa	tttagtttaa	aaaatacatt	ataaaaaacc	73680
ggtttcatta	aacgtaaag	ttgacgaatc	aattcgttgt	cgtatttttc	acgactctcc	73740
accatgctgt	ctatgagcaa	acacaaaaaa	tgaatcgaat	cccatatggt	tgtgaacgtg	73800
tacgcgtagt	tttttggtg	gggcgcacgt	aaattgagtt	gttccatttt	attggaaaat	73860
tccgttttca	tttgttctaa	agtcatggtt	tgccgcaacg	acagtaacca	ttcgcgcaac	73920
tgatcaattt	cttgctcctg	aatatctttg	tacgttatta	gacacgctat	atgatataaa	73980
taagtcaatt	ccttgacaa	gatcagggcc	agttccttcg	agggcgacga	acgtatcaag	74040
tccatatacc	taaaagtga	cagaaaataa	ctgtcgcgat	atcgtgaaaa	gagaggtggt	74100
aacggaatca	ttatgacctc	gtcacaggag	caacaagacg	aacgcacaat	ctatttgtat	74160
ttgtgtgatc	cgcccgaaaa	tgtgcaaaac	aataagcagg	acgacgatag	cgttatttat	74220
ttcgaaggta	tcatagaatg	tatgttggac	gagacttggt	acaagtttag	tttcttttcg	74280
gaactcaaaa	aggaggaggc	cttatttatg	aaaaagacct	ataacgattt	gatagaacac	74340
aacaatggta	catattttaa	atatcacggt	ctattggacg	cgctcataat	gtataagaca	74400
ttcgtggaac	tggtcgcgca	ctcggctttc	ggtaaaagta	tattgacata	ttgcgaacaa	74460
ttcgtcgcgt	acatatttaa	attgtttcgt	ttgcaaagtc	gtattggtgt	cgtgctgccc	74520
cccaacgtga	attgggaaga	ggataattta	agtgcgcttt	taaatcattt	actgcaactg	74580
tctgtcatac	aaattgtttg	agagtcgtcg	catatcaacc	gtaatcttct	acaataccag	74640
gacgtcatga	tcggaactat	cgtattgata	ctgatagtgt	tagccgtact	gtattggctg	74700
tacacgaata	ataaattgaa	ttttgattcg	ttgaacgatt	cgtcaggcca	aagcagcgaa	74760
tctattcgcg	aaaacaacca	aggacaattg	actttaaaaat	ttaacagtcc	gcgcataaaa	74820
actatgcgca	ttttgcacgg	cgacaataaa	atcagtaaag	tgtgcgtcgc	cgaacgtcca	74880
ctgacgtaca	gtgaaataat	cgatgaaggc	aatcgtaccg	taggcgcaaa	ttgcgtcttt	74940
atgggcacca	taagcgaacc	gtcgcgcaacg	tcaacattga	atcagcaaca	acaacaacaa	75000
caacagcaat	cggcgggctc	atctttgctt	accaccgcaa	atagggtcac	agccaatttt	75060
gatattaaac	aattcaaaaa	cacatttatc	gtgttcaaaa	atgtcgaaat	gataaagatt	75120
aaagagagcg	ccaatatggt	acggtatgaa	tccgacggca	tggtatattg	cttgatcgat	75180
tcgcagtcta	ccaccgtgcc	cgacctaa	gaagtgtcat	atccccatcg	agtgtacact	75240
accaatgcta	atgtgcaatt	gaaactcaag	gaatggagct	atgccagat	aatgatgcc	75300

ES 2 555 165 A1

gggactatgt	ttgtcaaaaa	tgagacttca	tttagaattc	aataaataaa	attgtattat	75360
ctttgaaatt	gatgttttat	tttataaatt	tttcattatt	attattgtca	ttattacaca	75420
gacatttggt	atcgtttaat	gtattgacac	aatcgtctat	ttctggatcg	aaacaaaagg	75480
aatcagaaca	tcgtaacatc	attgctgtag	gatgtaaaca	caagataaac	ttttgacaat	75540
catatztatg	cggtaacctg	cccagtaat	tatcgcattg	tacggtaaca	tcgcacgaag	75600
ttgaacactg	ttgtgtttta	ctgtcaaaac	aagagggaca	cacgtgcaac	gttttttcag	75660
ggcattgtac	ataagtgtcg	caataagcat	atagatatct	gcctgtgaat	ccggtcggac	75720
acagattgtc	gtcatcatcg	ggcgggtgta	ctggtggcgg	tgggtggtga	ggcggtaagg	75780
gatctgggtg	tataggtttg	gacataaaat	gagacaacat	ggccacaatt	aggtatacaa	75840
gaaaaacca	aagtattgca	tattgaggac	tcatatztat	tatttgttac	acttagcact	75900
taaaactagg	tacatttaaa	ttaaaatcat	ttttattaaa	tgacatatct	aaatttacia	75960
atactttatc	gtaggttcta	tagtgttttt	caaaagcttt	acgaaattca	gcacacaaag	76020
ttgtttcgta	aaatttttga	taattttttt	tgcgtaacaa	tgcatgcaaa	aacttatcca	76080
aaaatggaac	agccaattcg	atggctttat	ctactttagt	ttcgtcaatg	ggtttggcgc	76140
ccggtcgcga	ttttactttc	aaaatataca	cgatcgcttc	caatggacta	ttgttcaaat	76200
ccaaacattt	tagattgtgt	tcgtgtatcg	aatccgattt	taagatttcc	ttgtagtaca	76260
cgtaaccgtc	tttaggatta	cgtttataca	tgagaatgtg	cgataaaaaat	aaacgaaccg	76320
gttttgtaag	atcttcgaaa	tacgcttttt	cctgtgggta	tttcttgttt	ttggcatgaa	76380
agtatatcga	accattgaat	tgcatcgact	ctaaaaattc	atgatccgta	tacactacac	76440
agaatctggt	gcgaacgccc	ctgtcgtaat	cgtaaatgtg	taatggtttg	ttggtgacca	76500
ccaacaattt	gtaattggct	tcgtattttt	gactaccctg	atatttgcg	cagacactgt	76560
tgcttttgct	tgaatcggcg	gtgcttttga	aaaaagaatc	gttacattct	ttgagttcgt	76620
taatgacgta	caattgcgaa	atcaatttgt	tggcctccat	ttcgtcagtt	tcttttttgg	76680
acaaggata	tttgtccgcg	tcgcgtttat	gtactacaat	aatggattct	agcagatcga	76740
aaaagctaga	tttgcccag	ccgggttcgc	cgttcaaata	tataacaacat	ttttcgtagt	76800
cggtcggtat	gcctaagcta	gctccaaaat	gcatcattaa	caatgaattt	tttacattaa	76860
aatttgtaag	caatctaaaa	tacaaataac	cacgtacaac	ttgtttcaca	aatagcgggtg	76920
aatatgtttt	gacatcgatg	cgcgacatta	ttacacgcat	atagaaacga	gtcaaccatt	76980
tggccaaatc	gtccgacgg	ctggctacaa	ttaatttgtc	ccaccacaca	ctatatttgc	77040
gaagtatcac	tattgtattg	gcataatttt	tgtaaaaatg	atcaaaatac	tgttcattac	77100

ES 2 555 165 A1

tattaccact	aatataatca	ctattgccat	cgtcattgca	attatTTTTT	ggtgtctttg	77160
caaaatcatc	atagtcataa	ttgtcagcgg	cggtgacgac	gacattgcta	tcgatggcag	77220
cgactgtact	gtcttccatc	gttagaattt	ttaacaggat	atttgcagac	gaaaattcat	77280
atagtaacat	gtcaatatcg	atcgtgtcca	atttgttgta	caattgatcg	attagctgta	77340
accgacgctc	gtacacgata	ggagcatatt	tttcaattat	aacgtcgttg	gtttgagcgc	77400
ccaatatttt	agtgtatgtt	tcgggcgcat	agtgcaaaca	ccaatcaat	tctacaagtt	77460
gagcattgtc	acaaaacaac	tcaaagatta	atgtcaattt	gaaagctttt	atgttgacat	77520
tcatttgagc	gacgcacgaa	caagaagtct	gtgtcgtacc	tgcttcttta	cattcgacgc	77580
aacgtaaatt	cttaatgagg	tctgacattt	tagtaccggt	caaataaata	ccgtatatga	77640
ttaattcggt	tgggtgaagag	ttccagattt	cgtgaaaata	ctggttcaat	ttggaatggt	77700
ccgcgTTTTT	gcattgacga	caattgtcga	acgaattaat	tatcgacatg	ttagttttga	77760
tgacttttat	gtcgcgacac	actttggcca	cgtgataagt	tttaaaaatt	tccatttcat	77820
acttggcatt	gttcagcatg	taatcgatag	tttccttggg	taaaaattca	ttttcatcga	77880
tatatctaaa	cggattgact	aagcaattgc	caattatgaa	cggacaacta	ttgtgataat	77940
gattgatgaa	cacattgaaa	acaccctggt	cggcaaaaaca	caaatacttc	caattattaa	78000
atgtgattgt	ggacaatttt	acgcttggtc	ctgtttcggt	tactttgaac	aattcatcgt	78060
cttttttcac	gggaacatag	tgtttgccgt	tgaacacgta	aaagctgcct	tgagactcga	78120
gttttttcaa	aaaacccaaa	cacaacacat	taggcggtaa	tttacaagtc	ataacccttt	78180
cgtatgtgta	tgcccatcgt	tcgttgaaac	tcatgtcgtc	attgagtgaa	tttaaataata	78240
tacaatagtg	tatggcataa	taatagccga	gtagcacgca	aggatTTTcc	attgaaaaaa	78300
aatgtaaact	atcacaaaac	ttcttgtaca	ctcttgtcga	caattgaaca	tagggatcac	78360
atcgtgctct	cactttcacc	aatgattcgg	catcgttctt	gtagagcgcct	aaacataaca	78420
gttccaagta	gagtttgatg	tcggtctcac	aaaactcgaa	tcgttgtcga	ctgaccattt	78480
tccagacaac	aatgattaaa	taatcaaaat	tgaaatagtt	actttcgctc	aaataacgaa	78540
tcaaaacgtc	accgtccaca	cettcttgat	tttgacgccc	ttcgatcatg	cttgTTTTga	78600
TTTTgtccaa	actgatatcg	atttcgTTTT	tgatgagttc	atagTTTTca	ctgctcgatg	78660
ttatgTTTTT	gattatgggt	ggtgagaatt	tttgactttt	cacagtttca	tagttactaa	78720
aagtcttgtc	gtcaaacacg	cgcatactac	gcaaatcgat	ctgaacgatg	tcgctaaaact	78780
ttggcgccgt	aacacattct	tgcagatgga	tatcgtcacg	aatatattca	aacagatctt	78840
tgctcgaata	caccagtttg	ggtaggattt	tgcatacacc	cttgctgccg	tccgacatgc	78900

ES 2 555 165 A1

gtatcgtgaa	cagtgtatcg	ttggaatcgt	taaaaatcga	atgtccggtg	aaaagagcg	78960
tgtttcgatt	gcacgtcatg	cacaattcga	cattcaaaaa	atggtccgga	taccaaacga	79020
atagattaac	attgccgagg	ctgcgattgt	gcggaacgg	cacatactcg	ccgatgtcga	79080
tgtcaaattt	gagtttcaaa	tacaaacgcc	atccaaaata	agaaatctca	atattgggcc	79140
agtacacgta	gtctcccgcc	gattcagttt	tgttggcata	ttcttccgcg	ttgctcatca	79200
caaattcact	gaacgaaatc	gagtcacgca	cagcttcgta	ataticgttg	aatataaacg	79260
gtctaatttt	gatggcgaaa	tagtttcctt	gtacacacca	atcgtgactg	tctatacttt	79320
ttacatgata	tttgaagac	gacgcagccg	ctccaccact	atcggcatca	acaacaccga	79380
atatttcggt	cacatgcacc	aaattattgt	tggcaatcgc	gctattggtg	ttgcatgatt	79440
tgtaattgca	tcgcgtttgt	ttagtagaaa	ctgcgacaat	aagtttttcc	agaatttgat	79500
aggatttaat	taaaaacttt	tcctgcgtgg	cactattttt	gagcactata	gtgtcaacac	79560
accccaaatt	gacgacggtt	tcattgtccg	gttgttgaat	acgattaata	atgtttctca	79620
atattgcgta	aacactaatt	ggtgcggtgg	ccattgtgtg	tctattgatt	ttttttatcg	79680
tgctcgcctt	tttaaatcct	tatcgtata	acgttaaaaa	attaatcgag	gaccacaaaa	79740
ggacgttgca	attcggcgcg	tatatagacg	tgttcgattt	gagcacatcg	tccgcgcacg	79800
ttgaacgtct	gtttttgata	cgccccgaaa	atgttgtggt	atacaatttc	gacggcgctc	79860
tatggtatta	tttggaatcg	ggtagcgtgc	tatgtccgcg	cgaattcgcc	atcgttaggt	79920
ttacgtttaa	cgacatcaaa	actgtcaacg	aaagcgtctt	gttcaatatt	gtctgtacaa	79980
atgtgaatgc	gttgacttta	atagaacatt	ttatgactct	aaagaacgga	ctcgcgcgacg	80040
agagaatcat	tttgaacttg	caaaacatta	atctcagtat	cattgatgtc	atcaatttgc	80100
ttatacacia	aggatacgtt	tatctagaat	gattgtacgg	aaaatttttg	atgacatcat	80160
ttgttatcgc	gttagtgaca	atattatggt	ctagaaaaaa	acattttttat	tatctatatt	80220
gttgaacatg	ctttcgtatt	cgattacatt	gttaacgata	ataticgtgat	acagttgcca	80280
gtcgttgatc	ggttcagggc	atgtgtttac	gtgaacaaaa	tagtcgtagc	catgattggt	80340
gacggccaaa	tcgtcgacca	gtgttatgct	cttgatataa	ttgatacctt	gtttacgcaa	80400
ataccacaag	actattcgtg	gagacttcgg	taaacgttta	ccatccggca	aatccaaaaa	80460
aaacggtttg	tccacaaaca	ctcgtttgta	atgattatcg	acgaggactc	gactcgtcga	80520
cggtgatgat	gattttttcg	ttttatgacc	gccgcatatg	actacgtcga	aataattttg	80580
tagattacat	cgatccatgg	aataggcgac	atgatcccga	tcaccgtacg	accacagcat	80640
caatatgaaa	cctttcgttt	tcaattcggc	tagactgtcg	taaacgaatt	cgctcgcgaat	80700

ES 2 555 165 A1

gtttacgttc	gtttcgtctg	tgatcaatgt	gctgtccaaa	tcgaaaacga	tcacgtgagg	80760
catttccaac	acgtaaattt	ccatgccgag	ctggtaaatt	tccatgtgac	tttgaacata	80820
ccattcgttt	aaacatgCGT	acatgggaat	tttttcattg	acaacataca	cgtgtcctaa	80880
agcagacggt	ttgtaggcgg	ttttcaaatt	caatctcaaa	tctcgcatgt	cgtcagcaca	80940
tcgaagcact	tgcataaagt	aacgtgacaa	atcaattttc	gtcgatgtaa	tgtcatatcc	81000
gtcattgccg	tggttatcaa	tacgaaaaac	gacgtactcg	aacagttcgc	gatgtttaaa	81060
accgaccata	gccatgtctg	cgtaactagt	gaggaaaaga	acgtgtcgtc	gaatcagcgg	81120
atttcgcaat	ctgagcgcga	cccacaagca	atgcattgct	accagttgta	tgtgattttt	81180
agtgagtttc	gagagaagaa	tcaacacaaa	caattaatcg	atttcctcgt	cgaacactat	81240
ccgtcgaatg	ttaaaaacaa	aacgtttaat	tttcaaaaata	ctggccactt	atttcattcg	81300
ctgtatgcgt	atgtgccag	tgtgactaat	gcggaacgtg	aacgcaaaca	gattcgcacta	81360
tccacagaat	gtatacacia	actgttcgtg	aacactataa	atgattttaa	aatgtacggT	81420
gaaatattcg	atttaattca	caccacgccc	gagtacaaaa	tgaaatacgt	gtgtccgtgc	81480
caaattatgc	tcgacaaacg	tgacgctatt	caatcgtacg	tgacaaaaat	taaaacccaaa	81540
aaatttgaca	gtaaaccgcc	caagttaaaa	aaagagccca	tcgacaatat	tatgtacaag	81600
tactctttga	attggaaaaa	ttactcatg	aaaaaaaaat	accacaacia	ttccaatcgc	81660
ttacattcga	acaatagtat	cgctactagt	tcgaattcga	acgttacgtg	tactcagaca	81720
tcgtcgtcta	aaacaaccga	tgtatattac	cacaacagta	tttacaagaa	gaaaaggaga	81780
ctaaagaaaa	gaaatatatt	aactgacgaa	ttgattttat	ttaaacctat	caacagttca	81840
ttaaaataca	aattatattc	cataaacgga	atgtcattac	gcgcgtgtca	acacagtttt	81900
gtgacagtgg	aaaaacagac	gcgcgcaggt	gacgagattg	tgtccttcat	aaagtattgt	81960
caaatttgca	aaattatcgc	caccgcagat	gatcaataat	tgcgtcggct	gtacgaatag	82020
gggttcgaag	atcgtctgcg	accaccgctc	gaacgtctgc	gaccaccgcc	cgaacgcctg	82080
cgacctccgc	cgctgatct	tctacgtccg	ccagaacttc	ttcgctcgtct	tccgccgccg	82140
ccaccaccag	atctctcct	accgccgct	cgtctaccgc	caccgctgga	actgcgtcga	82200
cgaccgccgc	tagaactacg	tcgaccgcc	gaacgtctac	ggccgccgcc	gccgcctgag	82260
cgtcgccttc	caccaccgct	gccgctgctg	ctttgagtgc	ttgatctacg	tcttcggtac	82320
attttgghaaa	taaattattt	ctatggcgga	gattgttgtt	tttttcgtat	acaccttata	82380
aaataattat	attcttctac	gtttcgacga	tgtcgacggt	aattgtacat	taagcgaatc	82440
gctacgcagt	tgttgtgctg	tcaccgttgc	gtcgtatatac	tctcgaatat	tgtccattga	82500

ES 2 555 165 A1

tttgaatata	ttattgtagt	cgtcgggagc	aaatttacia	ttggccacag	cgtaattttc	82560
catagttgtg	tagaacagag	aatttgctgc	attgtagaac	atgcgttgca	acgaaaaatc	82620
gtccatcaac	ctgactaatt	cctcgatgaa	atctgaatct	tgacaatagg	gtattttcga	82680
ttcttgaccg	ttggtacatt	gtggttcag	tttgaaaatg	acatcgcccc	tttccattat	82740
gagttcttca	attgtacacc	gtttgtcgcg	agttaatttc	gaactttgca	tgagcataat	82800
tttaggaaat	ctactaattg	gatagttcat	tactcgtccc	aatgtaattt	ttaacatttt	82860
tacatttgta	aaatctataa	ttgaagttgg	tagttctagt	agatttttga	gaagcgccac	82920
aatattctgc	ataticgattg	gcgacatggc	aggcatacat	tcgtaatctt	cagacatggt	82980
tgtttcta	agttgaaaca	acggtttgta	ttgaggtggt	ttattcaa	atatcatgca	83040
agccactatg	tcttttacgt	aaaattcgtt	ggatgtgggtg	ctgtttaatg	tgtaatgctg	83100
caacaatcgt	tgacaacatg	agcgtaacat	tgtagattg	ctgctcacat	ggctttgctg	83160
ctccggtaac	gtgggtgcgaa	acaagttgag	taaatttcct	ctcgacggtt	gtcgttgccg	83220
agatacttcg	accgttggcg	acgtttgtgt	attattagta	ttcgaagggg	gatacgtata	83280
ttgactcgca	agtgcagcgt	tgttgtcgg	gcggtctatt	tcggcaatac	gcgcggttgt	83340
aacaaaaaaa	tccactagct	catcta	caaatccaaa	gtggcgttgg	catccaccag	83400
cagcggaaaa	aacttaggcc	aaatcgacat	gttcatgcgt	ctgtcaattt	tgtttttcat	83460
gttttcaatt	tcaaaaaaaa	gcataacccc	actcattttg	gcaacgttta	cttactttga	83520
aattttcaaa	gtcactgtag	tttacggcg	attgcctaca	aacttattgt	caaaaatatic	83580
actaaataat	cgcaaagttt	ctatggcttg	catagagccg	ttcaatttga	tcttgtcgtt	83640
accgttttcg	ataacgtcca	acaatcgttt	ggctacggcc	gattgttttag	ccaaaatact	83700
caaaacgtta	cgtttatgcg	gcgtcggatc	ttttagtatic	gtactcgcca	aagtgtcgag	83760
ttcgttcaac	gattgtacaa	actcggcaat	gggcaacttcg	ctgacatttt	cttccccaat	83820
cgatgaatgt	ctacgacgat	tttgacgtcg	cgaagattgt	tgtcgacggt	gacgcgcttc	83880
cactgaatcg	atggtttcta	tcaggtccat	tattgtaaaag	ataaactagt	gctgttctgg	83940
ttgattagta	cgcttatttc	tttgtcaaga	tcgtatttta	cacacaaatt	tcttatataa	84000
tgttcgggaa	ctaagagatt	ttccatcaaa	gctacgcaca	aatcgagttt	tattgttttt	84060
aattttctcaa	taaattgttc	gaactcgtta	ttgttgtaac	ctttgaaatag	catacggcac	84120
acgttgcgta	tttcgagttc	cgaagctgac	aaagtcttgt	tggtgcccgc	gtccaaatag	84180
tgacgcatat	aaaatccagt	gaacaccacc	gaggctactt	tattgatctt	tttcaattta	84240
gtctgatgac	caatctcgtc	catgaaacgt	ttgaacgggg	cgaacaattt	tatatgatac	84300

ES 2 555 165 A1

gaactcatgt	tgagcgaaca	caagagcatt	tccagttcgt	tgtcgactag	accgacgggtg	84360
acgcggcgac	attcgttaac	gaacggttga	cacatthttat	gattgacaaa	attagacgtg	84420
gacttgctgc	acaacagatt	gtacaagaat	tgtgcaaacg	aattgggtgat	taaatcgtca	84480
gcgttgaaca	cgttgthttc	gtcaaactcg	gttcgcaaca	atatattcaa	aaataacggc	84540
aagccgaaca	tgggtcgcaa	gaatatgtcc	caaccgtctt	gtatgcccac	atcgaacgcc	84600
gacaccgacg	ccgacaaata	cctacaacga	cactcgaaac	aaagcaatcg	attgtcgccg	84660
cacgaagaac	ataatgctct	cagttcgttg	atgttaggcg	ttagaacggg	tctataatat	84720
ttgccaagat	atthcataat	aatctgaaaa	ttaggcactt	gtthcatgaa	ctcatcgccg	84780
aaaaacaaac	taaatatacg	ctthatttca	ctggtgttct	gtthactthc	gaaattgttc	84840
thtatggtht	cgacgcattg	attgaactct	gtaaaaaaag	taagacctcg	cactggtaca	84900
tactgthtct	gatcgaaata	aactgagaat	aagaactgca	atgaatcgat	ttcggacttg	84960
gttaggcgag	atccgaaact	aacgthttca	aacacgtcat	atthgttgaa	acgcaagcaa	85020
taatcaatta	gtgtagtgtc	caththtgat	taaaaacgaa	thththattc	acattaagcg	85080
acthtataat	atthgttgaat	atthaththt	aagcgtacag	taaththcca	tattacaatg	85140
aaccaacaat	atcgcgatgc	gataagaata	caaaatcgta	taatcacata	cagaththgtt	85200
thgttgagaa	ththtatatat	acgtcgatta	tatcccgagg	aaaccggcaa	aagththgat	85260
cagathcgtg	acagthtaac	acatathcgt	ccgcatthga	aaaathctca	aacaaacatt	85320
gcagathtag	ctathcaaga	tgcgthtaca	gagatcaatc	gactgcacgg	thtggccacg	85380
ggtaccgttg	aacaththacc	caatacgaca	aaaacagcga	cgactagthc	ctaththactc	85440
gatacacaag	aaactathcgt	cgacatgcc	cctgagtatc	ctggccaacg	taatgaaagc	85500
gaaacattgc	cagcgtcgac	thcgathcga	caaaacacca	atcaacaaca	caththactgac	85560
atggtaacga	tcgthtgaact	tatcacgaaa	ataaaacaac	aaathcggaga	cgaaaggacc	85620
atcgacagth	taaatcgtct	agagacagca	acaaathcgt	tgathgatga	aatgctcaa	85680
atcgaaacgg	thcgagaacg	thtgtctaat	gtgacgttat	tgthcaatgg	agataathth	85740
thtagaacag	atcaththaca	acaaathgg	acathctatc	aaaathatag	caatcgggthc	85800
atthgathatt	ataacgcaa	caththccaag	thtgtagccg	aactaaaaaa	atathccaat	85860
thgatcatgt	cgcagthccc	gtcggthcgt	aacgththgt	cacathatatt	acagththcca	85920
aaaathgttg	gcgthtataca	aatcagcaac	gcacaatacg	aagathataac	taathgcctc	85980
gtcaaagcca	caatcaacat	thtatggaaca	atgcacggag	tacgathatac	tcaaccgthc	86040
ccgthcactt	cgccagthaat	cgaaaccgat	gthaacgacag	acgathgagaa	cgathacgthc	86100

ES 2 555 165 A1

gaggcaatgg	aaatagacgt	tcctcagcaa	caacaaaaag	tgcggcgcaa	acgcaaagcc	86160
agaactcggg	caccgacaac	ttcgaacgaa	aaacgacgag	ccgaaataca	gagtaacatc	86220
gtcgaaccgc	cgacgattgc	agatgttgtc	acaacagatc	aaaccgtaat	cgcaccgaca	86280
ccgtcgtcga	taccaagtta	cacggccgct	gaagcgggtg	atcgtgcaaa	ttttgtggat	86340
aaaacccgcc	agcaatatac	gtctgtggca	tcgacgtcaa	cgccgacttt	gtttcgtttg	86400
gttttaaaaca	atgtaccaga	tttacaggat	caacatttaa	tatacaaacc	aattgatcta	86460
atgatacctc	tggacgtcaa	caactatgaa	catctgtttg	ctatgattaa	acaaatgaat	86520
ctgtccgtgc	tcgacaacaa	tgttcatttt	caggaaatac	taatgcccac	cgcataattat	86580
ggcgcaacaa	acgaatccgt	cgtgcactgt	atgtggtttg	ttatactgtc	atggcgttac	86640
tttgttcaat	gtgcgcaaaa	ttttacacaa	atccgattgg	cgctggctgg	tcagaatttt	86700
cgcgatcctg	accgagtcgc	tttgtatttg	ataaaataca	actatttata	tttctacagg	86760
caatttataa	gtaacatact	agctagtaag	cgtaccccac	ttcgtaacgc	taaaattgaa	86820
aacgtcatac	gcacacaaga	tattgttgta	caaaaaacct	acaataaatt	aatgtttaat	86880
ttcgagaaac	cggcgccgaa	ctccgaacgg	cctatagagc	cgttagtact	tttaatggcc	86940
ggcaacaacg	aatgatgctc	gttctagccg	tatttatttt	gttgtcattc	atatttgcc	87000
tgggtgcctt	gtatttgctg	agacagaata	aacgcgattt	gcgacgtcaa	ctgtattatc	87060
aatacaaata	tattcccga	ccattagtaa	gtctagtaac	cgtacacaaa	ttgaagactt	87120
tacaataaat	tatttcaaca	atatgacgtg	tccttttaat	attaaagtat	gcatcagtga	87180
acgattcttt	gcttttccct	acgaatattg	tattccacaa	accgatctag	gcaacgcacc	87240
agttcgtcaa	ttggtcgtgt	acgtgccaac	cgacgacgac	attcaatatg	tcgacaagac	87300
acagttacaa	gcgagttcg	attctatact	tgtgtacaga	cacgaaccga	gcgacaaaat	87360
cgaaagtaga	gctcctcgca	agaacgctac	agccactata	gtttactgga	atcccattgt	87420
gcccataaca	gaagtgggcg	ttgggtgagac	gcgcgttttt	agcgtactgc	tcacaaacag	87480
tctgttctat	tgtaacacca	tgattttaga	tggccaagca	cccatgtgtc	caatagaatt	87540
cagacgcgac	gtcaaatacg	acaaactgat	accgatcgct	gcaaatacgc	ctttgtttca	87600
cgcgcgagaa	ctgctcgacg	acaatattaa	tgactttttg	atatgcttca	atgtggagac	87660
ctcaacaatg	gtcaaaatat	tgaacgtaa	acgtgtactc	agcatgatgg	gttttagaaa	87720
tgtaccggca	cgttacacta	ttaatttgcc	cgataacgaa	gtcgacacca	tctataataa	87780
attgacatgg	gaacggactc	gtcgtcta	gaaaggagac	gtttccagtg	ccggcggcgg	87840
atgtctctac	gtaaactgta	acgcgctttc	gttcattaga	caagcgcagg	aattgttggg	87900

ES 2 555 165 A1

tctgaaggat	tattcgcaat	ccattggtga	ttttgtagta	aaatttcaat	cgctcatcat	87960
accgtacatg	atagtgcccg	acatattaat	caaaactgaac	acactagaac	gtttcaaaca	88020
tgtacgttta	tattgtcaaa	atgacagtta	cgcgatcaca	tcttttggtc	ccgtacccaa	88080
caatttgccc	gaagacaatt	ctgtcgcggt	cgattacagc	gacataaaca	acagcaaaca	88140
tttgttcgat	gtgcatcaga	aaatatctag	cgacagcaac	attgacggac	tacgagtgtc	88200
ggcaatgcgt	tacaattact	ttttctaagt	gtcattacaa	ctaataacat	tgggtttgtg	88260
atacgtaaat	tatgcgacat	agaaacggaa	cagttgccgt	attcgccgat	aataccgtgc	88320
cggcctcgat	actcgattac	gatcaaatca	atcaagtggg	tacgcgaaat	cgcacatfff	88380
tgcgtgattt	cgttttggtc	atcgccagtt	tggatgattt	cgctcatgatc	gtaacgttca	88440
tagctttaat	atatagtata	caaaaatcgc	tagaacttca	agtcgcacgc	aaacaaaaat	88500
tgaacgaaac	actattggcc	aattacgatt	accgtactcg	aaatcgaata	agataacaat	88560
tttgtacata	tcaatataat	aaaattcaaa	aagattatff	tcaaagcggt	tcattttatac	88620
aattatattt	taaatttaaa	ctgattagcg	ttgggattgt	cataataaaa	gtagttgtct	88680
tgtcgtttga	tcacgttggg	ttgtagattg	cccactgtca	acgatacata	cgacagaggt	88740
tgtatgagat	catcaatggt	cagccgatga	ttgtagcgcg	atctggtggg	ggcgtcgttg	88800
atggtcactt	cgttagtttc	ataatcgaca	agtataatgt	atggaaaatt	aataacacat	88860
tttatggacg	aatcgttcgt	ttctattagg	aacgtgtcgg	gtgtcaaacg	aataatacta	88920
gtgtcatcgt	attgggtgtg	actttgaacg	agcaaactga	aacacgatgt	gcccgtaccg	88980
ttgttgatgc	tttcaaagct	aataatctgt	tcgacggttt	gcatgtttgc	cacatcgatg	89040
gttcttatca	caaagttgga	catattggga	ctgttcaacta	tgttgatgatg	cttggcagtg	89100
acacgattat	acgatataat	attagagggc	gcggtccacg	ccggatcggt	gggcaaattg	89160
acgttcaaat	cacgagccaa	aatgacacag	cgggcattcg	atgacaacat	ctgcaaagcg	89220
cgaatcttgt	cgtacacttg	cgctcatgcc	agtcgatggg	acagtgtata	actgaaaaat	89280
tcaatgttca	attctgcaaa	actacaatgc	tgagccataa	cacccgcatt	ggcgttagcg	89340
catataccag	tgtaagcaat	tttcggatga	aaactgctcg	ttgttgggtcc	ggcgtggggc	89400
accgacacta	taccgttcaa	attggtcggt	agtaaacactc	ctgattcgat	gccgagcata	89460
ccggaacggg	attgtatgat	cgctccatca	ttggcccata	ttttgcgagt	catagcccac	89520
agaggcgcac	gaaggttgtt	gttctgatca	gcttcgtaat	aagctatffc	gggcgattgt	89580
cccaccaccg	aaccaaagta	cgtgttagtg	cgtatggaca	aaattttgct	ataatcaccg	89640
ctgacgactt	cgtttttgta	atcgatgaac	gtaccaataa	cgttagaata	gttgctaccc	89700

ES 2 555 165 A1

tgctcgtgcta	gaaccgcggg	attggcgtaa	cctctgggac	tgcccactaa	cgatatacac	89760
ttttctaaat	tgtacatgtt	ggcaacgtcg	tcgccaaaaca	aaaagttgta	atagctgaat	89820
gtgaaataac	tattgatgag	ataaccgtag	gctctaacat	cggtgtggtc	gaaataagca	89880
tagtcgtaat	gtataccgtt	gccttgatga	accagcggaa	aacgaatcag	atcgagcacg	89940
taggccattt	cgcgttcttg	cgcaatttgc	cggcacgaat	atccgcgcaa	caattgtcca	90000
taagcgtacg	gtagacccat	gcgcattgcg	ttgccggcgg	ttcgacgcca	gcccacgac	90060
atggtcgggt	ccggtaggta	ataacgaagc	acttcttcca	cggcgctgt	taaattatag	90120
aatccccgca	aaacaataca	agtgttttgg	aaaaattccg	gcatagtaat	actgaaatga	90180
taccaatcca	ctctttcgcc	ccaaggagcc	gcgtttatcg	gcgccgaaa	aggtaaacga	90240
tcgtgtatta	gcattagtgc	cgttttcaaa	tttgttgcca	acgttgcgtc	atggtacaac	90300
gtatcgccca	ctgtactgaa	gcgtacaccg	taaccgatta	gtgtgtgcag	agccgtgcca	90360
aaatctgaag	cagcctgaaa	cggttgtagg	ccaacaaaaa	tgttaccatc	attcgagaac	90420
agtcttgttg	gatttacgat	tttctcggct	ttttgcataa	atctcggcac	caacgtcgcc	90480
atatagtgtt	gttcgaatat	ttttaaataca	tcttgtgggg	gcgcaggcag	cacaggtgga	90540
tttatttgaa	aacatggcaa	tatattgtcg	tttgttgtgc	gcaaataaaa	cacaataatt	90600
actacaatag	ctatcaatac	agcaattacg	gtcaacatca	taatgtattc	gcgtataata	90660
cttatttcat	gtctctttcc	attagcattc	taaaataactt	ccaaatgaac	agatccatgt	90720
acaatatttt	attatcgtcc	acgatttgcc	aaggtttaac	atcgccgtag	tagttgatca	90780
cactgggttc	gagatttttg	ctgagacggt	gatagttgcc	agcattccat	acgtacatta	90840
gggacaattg	agtcacgcta	atattgtttt	tgatcagagc	ttgcagaaat	atgtgttcat	90900
caaaaccggt	gtgatagcga	ttcttcatta	gacatttatt	gtttttattc	agtaactggt	90960
gaatggtgct	gagcaaatct	ttatcgggat	tcaaaactac	cgttcctggt	ttgccccaaa	91020
ttttgttata	cctaaagaac	gctttcatat	tggtaggtgt	aatcttggca	ccgtgtgcaa	91080
aactatcata	gtacgtataa	tattcggaac	aaaaacacag	tgccggcgct	gtcaaatcga	91140
acaaatgatac	aatgttacga	atgaccaact	ggtcggcgtc	caagtatatt	attttagaat	91200
aatcggacat	tgacaaacat	tgccatttgg	taaacgaata	gttaatccat	ttgcggtaca	91260
attgatcctg	gcgccgagtt	aacattttcg	gacaagagta	ttcgataaaa	tcgacaagta	91320
ccactcgagt	atagtaacga	ataagcgatt	ctctagcgtg	atcgctgaca	tcatttgтта	91380
tcatgcatat	taaatcatgt	ttggtaccgg	atagtaacaa	acttttagct	aataccaatg	91440
cgccttctac	gtactcgtcg	ccgagcatga	ccagtgtcac	gtacgcatac	attccgatat	91500

ES 2 555 165 A1

ctccttaaca	attgtacgcg	aataccaatc	aaactttgcc	cgcacttttt	tgtaatttat	91560
caaatgttgc	cgggaccttt	tcaaacaat	gatgtcatga	agttacaatg	ttatctcata	91620
taatataatt	tgggtgtggc	atgaattaat	tattagcaaa	agattacggc	tcgtttcgaa	91680
cgaaaagatc	caagaccagt	ttaattatac	gttatctttg	ggcgtggcga	gattcgtaaa	91740
atacgtttgc	gattggacaa	cttttaaadc	acgccatatg	acgtcatttg	tttttttggg	91800
tcaatccatc	gaatgttcta	gaacaaat	tatcaatctt	tgccgacggg	ttcatatgaa	91860
agcgcggggt	agtttcgaat	ttaaagatga	tgcaatattt	taaacaaatg	acgtaatttg	91920
tttttttggg	tcacgagtcg	aaacaaaaga	tcacggcccg	tttcgaacga	aaagatccaa	91980
gactagttta	aacatgcgca	aaaattttta	ctttggtcga	tgatgtcatt	tgtttttttg	92040
ggtcacgaag	cgaaagatca	cggcccgttt	tgaacgaaaa	gatccaagac	tagtttaaac	92100
gtgcgcgggg	aatgttatct	tcggtaggtg	acgtaatttg	tttttttggg	tcacgaatcg	92160
aaacaaaaga	tcacggcccg	ttttgaacga	aaagatcacg	gccggttttg	aacatgcgcg	92220
gtaaaatttc	gtgtaaattt	aaagtgtggc	gtgatatgac	gtcatttggt	ttttgggtcg	92280
agctatcgaa	cgttctagaa	caaattttat	caatctttgc	cgacggtttc	gtatgaaagc	92340
gcgggctagt	ttcgaattta	aagatgatgc	aatattttta	acaatgatgt	cttttgtttt	92400
ttgggtcacg	agtagaacga	aaagattacg	tcctgttttg	aacaaaagac	tagtttaaac	92460
atgcgcgggg	aatgttatct	atgtcgatga	cgtaatttgt	ttttcaaata	gtgccgtgtg	92520
aaaatgacgt	aatttgtttt	tttgggtcat	agatcgaagc	aaaagatcac	ggccagtttt	92580
aaacgaaaag	atccaagact	agtctaaact	tgcgcgggaa	atgctatctt	tggtcgatga	92640
tgtcatttgt	ttttttgggt	cacgagtcga	aacaaaagat	cacggccagt	tttgaacgaa	92700
aagatccaag	actagtttaa	aaatacgtta	actgtgggcg	taacgcaatt	agtacaactc	92760
gtttgtgatt	ggacaacttt	taaatacgcg	catatgacgt	catttgtttt	tttgggtcaa	92820
gccgtaaaat	gttctagaac	aaattttatc	gatcttcgcc	gacggtttca	tatgaaagcg	92880
cgggcaagtt	tcgaatttaa	aaatgatgca	ataattttaa	caaatacgtg	aatttgtttt	92940
tttgggtcat	gagttgaagc	aaatgatcat	gggccttttc	aatttttgaa	tcatatagtt	93000
tagcgatatg	acataaagcc	gttttaaacg	aaaagtttgt	tttatacga	tggtgttcat	93060
ttgccgtttc	gaatacaacg	ggtgtgaaca	ttgctgggac	atttttgata	gatgatgtca	93120
tgctaaaatt	gtgaatatta	cgcagacatt	ttcgatatag	atgatatcat	actattaaac	93180
atatgatgca	ataaaaaaaaa	tgatgtcatc	tagttgacgt	tgctttggcg	caaattattt	93240
tggttaatttt	ccatgcata	ttcgttatga	tatcatcggt	aaatacgtga	ttgtctaaaa	93300

ES 2 555 165 A1

tcgatctttg	cggacaatth	tatatcaaaa	tgccggcaaa	tatcgattaa	ctgaataagc	93360
aagcgtacca	tcatgtatgt	tcagttgacg	gtgtttgtta	taatattatt	agttttgtgc	93420
gttaacatth	tgtacgtagt	aacaaaatta	aactacacag	agaaaaaagc	gacaagttta	93480
ttaaaccggcg	acatggaatt	gtcgtatcat	caaaacggtc	tagtcaattg	cacacacact	93540
cggctacctt	gcattgtaac	ccagcaatgt	ttagataaatt	gtgccagttt	caatatgata	93600
aataatatgg	aatgtgatca	gggattttgt	actattcgtg	aagcgcaaag	ttcttcaaat	93660
aacgacaacg	acattgaaatg	tgacgctacc	aaaggattga	ttaaagtttt	tactgccagc	93720
gaatttgtca	tcaatcaatt	gtgtataagc	acgtatcggg	acgtgttcga	cgacgacggc	93780
gaactgcgtc	cgtatatatg	cgaaaacgga	acggtcagata	ttgatgtggt	gaatcgaccg	93840
tttagcgtga	ccgattgtga	atgtgctccc	ggttataaac	gtatgatttt	tcaacagact	93900
gctttggcac	gcacagtacc	cgtttgtata	ccaaatactg	cggtagcttt	gtattcgaaa	93960
atthtatcaat	aaaatatggg	gtagtaata	aataaaaaact	ctgctgccgt	tgccagcatc	94020
gattcgatta	gcaacgatcg	caaagagaaa	cgattgtgca	tatggaatth	ggtagtgcgt	94080
tatttatattc	gcaaccacg	tattcaattc	atgtthaaac	agcgtcccgg	cgatgaaata	94140
atacataatc	gacattggac	aaacatthtg	gaaaattgct	atatgtgtga	aacagaaaaa	94200
agacgtthtg	tgctgtactt	gtcaaaaacta	tacaaacagt	attgtgtgga	tcagatgcga	94260
aacgttgatg	tcgacgaact	agataggata	tgggtgacta	ttgatgattt	gtgtaataaa	94320
tgctcgtthtt	gatataatth	tgthgtthtt	atthattthta	cacgtacgta	tatgtatcgt	94380
tctactgaaat	aagcgcgcta	taaaatthtat	acaatagaaa	cgacgacatg	gccgttgaac	94440
aatthaaaaca	gctcaatgac	atthcaaaaat	atthgctcga	ggcagtcgta	gaggcttgta	94500
aatthattgg	caaaaatcct	gaagcgatgc	cggcaagtca	atthgttggtg	caattgatga	94560
acactcgtag	tagtctgaac	gaattgcgac	agaacgccgt	caatattatc	gattcagaca	94620
ttaacgagtt	tgtgtthtaat	acaatagctg	aaatggcatt	gatcaacgac	gataccataa	94680
cgatggtaca	gagtgtcgcc	gactccttcg	acgacgactt	cgaacaaaga	cagaacctatg	94740
aggaaacgth	gccaccaaca	gaaacgataa	acatcaatat	ggtgaatthta	caatacgaaa	94800
tgggccggct	tgccaccatt	gtcaatatgg	aaagtataga	agatthttaa	tatthccccg	94860
agthtgacgta	catagtcaat	cgcaaacacg	tcaatgaaat	acaactaaca	gaacaaactt	94920
tgctcgcgtht	agattgcgcc	acgcttatgg	ccaacgcatt	thtccgccggc	aacgtgccaa	94980
actthaaatth	tgacaccatc	aaatcaggcg	cgacgggact	thtgcgtcaa	aaatthgatgt	95040
gcctactgaa	thattthcaaa	aatatthgtt	tcctattgaa	tatgaaaagt	gattgggtcg	95100

ES 2 555 165 A1

aaacacgcat	aacgatcgaa	cgttacgtgt	gcgaaaatcg	tatatcattg	tataattcgg	95160
agaagcctgt	taaaggtagc	gacgtgacgg	tggcgcgtgta	caatcccgaa	atcgactata	95220
acgaacaaaa	cgtaccggac	gcgcacgatt	taattataga	ttatgtcgac	aagcgattag	95280
gcagcgacac	cgtcttgacc	gattcgatga	cctatgaaga	tataatgttt	ttgcgttttc	95340
cagaattgta	cgcggccatg	tactttgatt	ctcgcgattt	gggcgattgc	gattcattgt	95400
gtgtccgcga	cgtggtaaag	tttaacacag	ttttaggaac	ggcgggggcg	ccaaaatttg	95460
tcgaatccat	attagacacg	gccgggttcg	tgtacatcaa	tattttggcg	ttagaatcgt	95520
gtcatttgaa	gaataatgta	ggcagtgcca	acagcgattt	agcatactta	gacatgtcca	95580
ttaatcgttt	acaaactccg	ttgatagcca	atcgtttgtc	cattccgtca	acgggcaacg	95640
gcggcaaacc	cacactatat	tcgtcatttt	ggggatgtcc	agaagaatcg	agaccgttca	95700
gaatgctagt	agaattgatg	acgtgcgccg	ttgccgatta	caatatggtt	tatattgcta	95760
gcgattcggga	aactcaattc	gaaatggaag	ataccatttt	gatactaaac	gataatttca	95820
cagttcgtga	aatatataat	atgttgacca	attacaagtt	taacaattca	attcgctaca	95880
acgttttaac	tctaaacgaa	aaacaatcca	aatctaaacg	aaacagaaaa	caaactagta	95940
tcaattttaga	ttaagtttac	atgtgtgat	tttacaataa	atataagcgc	tacattcatg	96000
cggtatattg	tcgttgtgct	cgtttacaca	taatggagtc	gattgatggt	gacgatttgc	96060
ctaaacagct	aatagcggac	aatgtagcg	ctttgataga	atcaaacaag	atgctttcgc	96120
ccgacatgat	ggcgatggtg	aaattggccc	gcgacgaata	tttcaaagac	ccatcgtcga	96180
aaaattacga	aatattaaaa	aaactgattg	gtcacacaaa	atacgtggac	gattccatcg	96240
actgcaaaga	tttcaatcgc	cgcatgttac	ttatcgccat	caaagtgagc	gcttcacgtg	96300
cgcgagacta	ttttaacaaa	tacaaaactg	tatttgaatt	ggctttgaaa	cgtttggaca	96360
gcatcaatcc	cgatatacga	agttcgccta	gcgctctgct	acaacactat	aaagaatgtc	96420
tcgacaattt	ggacaatccc	cggaaggacg	aacatcacct	tgtcactttt	gccaaagaaa	96480
ttgctacgaa	aatthttatc	gatacaatag	acgtgtacag	ttacacgaac	aaaagttcta	96540
ttcagatgac	gactacatcg	acacgtaacc	aatgcgcgac	gtccttatcg	gcaaactatt	96600
tatcaaatcg	taaagcaaca	agtacggaca	gtctgctagc	gaaaacatta	cagttgaacg	96660
cgtctcgcga	gcgacaacac	aagcggaaaa	atagtgcaac	tttattagac	agcaaagtta	96720
attctttcgt	gtacaaggca	cagatacacg	atccgcccga	atattacggt	gcaagagctc	96780
tgttcacatt	gtagagccag	ttgttatcat	ggaaaaacac	caaatggact	tgtacaacgc	96840
gttgatgcag	cacaaaacta	aatgacaag	tttaaaacaa	ttgtccttag	aagcgttggc	96900

ES 2 555 165 A1

ggaacagcac	attcgacacc	gtttacagat	acccaaacat	actgtgaatg	tttgtgtgaa	96960
cgacgaaacg	acggtttcag	tactgtgcta	tcctaattct	caaacaaaac	acggtttggt	97020
gattcggaaa	cctgttaaag	atctattctt	cgacaacgat	cacgattgtg	tacagtgtat	97080
aatacctagt	tgtgtaaaca	atgatgtttg	taataatata	attttaaatc	attggcaata	97140
aaacaataca	taaaaaatgc	aaaaatTTTT	tatttatctc	attatTTaaa	tacattTTTT	97200
taactgataa	aaacctttgt	catatcgtcg	attgatctac	gacacacaac	acattTTTT	97260
actttgaaag	cacattcttc	acaacaggcc	aatgatgac	acggtaaaaa	catgtaattg	97320
cgttcgttca	cgaagcaaac	tttacatgta	cgtatgtcac	attcagtagt	ttgattgtcg	97380
gaattactgc	cttctTTTTc	gacacaggct	tcggtgatta	ccgtctgcac	gaaatctttg	97440
cctTTTTccg	atagtacaaa	atcacaatTT	ctgtaccagc	gtgctgtttc	tcgccatggt	97500
tcatgcgtaa	gcgtccaatt	gcttaatTTT	ccgccgcaat	gaaaacatat	tgtaatatca	97560
tctttacccg	tatatacca	accagcttct	gctaatttac	tcttcaagat	tatcagtggt	97620
tgccggccaat	tgtcaaacga	ttttaaacga	ttttcataag	ttatatagct	tgatagcatg	97680
gatttatttt	tgtaagattc	ttgatcagca	atgtaattct	gttctgaaca	tacgtttgca	97740
tcgctcataa	ttgatttgac	gtaagaacat	tgccgtgccc	aacgtgcgtg	ttcttctage	97800
ggatcgtctt	cgtgttgcc	attcatcatt	tcgactttgc	aaaacgcaca	ttttacatgg	97860
tcgtctttgt	tcaaataata	gaaaccggcc	tgagccattt	tagcacaatc	cataaaataa	97920
tattgtacag	gccaatttgc	aaacgtaaca	tatcgatatg	attcagtttt	taataattcc	97980
aaatcggatt	ccatatagga	catcatcgca	caagcggcga	aagacaacgc	tctactgaat	98040
tctctatcga	caagacaggc	ttttttatat	ctaacataaa	agagcttact	aaactattgc	98100
gtcgtatttt	acgtaaattt	tgtttattag	atTTgacaag	taatgTTTT	gtaaacaatca	98160
aagcctttga	tgttactttg	gtaaacacaa	aatgaataaa	aaaaagggtt	aataaaaaac	98220
caacaaaccg	taaaggaaat	ttattgctca	cacaaataac	attacagatt	tgttgacgtc	98280
gttgcttctg	tagcagatgt	tatatctttt	tgagtagtga	cattttcaat	agccggcaca	98340
ttccctggta	ttatgTTTga	ttcatcgtaa	aatcgaacat	tacatacatt	cttgacaaag	98400
taattttgac	aattattcat	ggcgtgcacg	acttgTTgtg	ccgaatacac	gtcgccctgca	98460
ttggaatgac	gacgTTgtgg	cgtggaaggc	acgagttctt	tggccatttt	ttcgacaata	98520
ttctccacga	tagcatttat	acgatccttg	gcatcgacgc	tttgcgtcaa	acatttggcg	98580
acacaatcgt	cttcgTCgat	caaatctaac	gctTTaaact	cttcaattag	ttttgtatta	98640
acagTTTTgt	tacgTTgaca	catttcgaca	tcggcgcgat	atTTggcacg	taattcagtt	98700

ES 2 555 165 A1

tcgtcgagca	cctccatttc	tgtgcacaat	ttattcgtat	agcgcaaacc	gtagaataca	98760
tgaggttcgt	cggcccgtat	cttacaccac	accatcacag	aattggaaca	tttgagttgt	98820
aaaaatttgg	tcgaatcgca	caaccacgcg	taacgaggcg	acggcttaaa	tctttttgga	98880
gtacacaaaag	tgtcacggta	gcgttttgcc	actttgtctt	gcatttctat	cgcatacaat	98940
tgactgcgac	acatacgaat	acgacgtttg	ccattgacta	ttcgttcgta	accggttatg	99000
tattcttctc	tttcgggctg	ttttgtcagg	accggtacga	cgcgattgct	tatcttttcg	99060
agcgtttgac	gcagtcgatg	attttcgtca	atgttatctt	tggcgagaag	tgcgttcgcct	99120
gcaaaactgaa	acattgacat	gtagcttga	tgtgccatgt	ccttcatttg	tagttgcatt	99180
ttgaactctc	gctctttgta	ctcagacatt	tgctgttcgt	aattgcgctt	catttccgac	99240
atattcgtgt	tccattccgc	gatttttata	ttggcttcgg	acagttgcaa	ttttaattgt	99300
aacgcttcca	tctgaacatt	cgccaatttt	tggtcgtaac	tcactacttc	agtagaattg	99360
tctgtggacg	attgtcgcct	gttttctata	ctatattttc	cagttcgtct	cagttcggggc	99420
aagacctctt	cgaatagcca	actttgaaat	tcctcggctg	caggtagctt	agaacgcata	99480
attaaagcgt	agataccggc	ttcggtgatg	aaaagcgtat	tcggttgcca	atttaatggc	99540
atctctatag	aatctgatga	cgtcacaagg	gagtgttgat	tcaacacccc	ctttatttcc	99600
gcccacgttt	tgcgccattg	cggtttcacg	tgatcgtaca	gtgctcttct	gggacatttg	99660
taaccctaaag	cttcggcgac	accgtgacct	gaacacagaa	atcggttttc	ttcgatttca	99720
gtaatccaaa	cttcacccaa	tttacatttg	cgatttacia	gatacatctc	taaaacagtg	99780
cgacaacttc	aaagtgtaga	cttaaaatga	acgaaatatt	aacacgttac	aattgaaagc	99840
catacatata	tcgaaattgt	cctatacatc	gaaatcgctc	tatacatcga	aattgtcgat	99900
gtgactaaca	acaaaaataa	gatcgaatat	cataatgaaa	gctatttgta	ttttgagcgg	99960
tgacatcagc	ggcgaaattt	gtttcagtca	agaatcgctt	ttacatttaa	tcaaaatcac	100020
cggattcata	cttaatttgc	cgcggtgatt	gcacggtata	cacgttcacg	agttcggcga	100080
caccagcaac	ggatgtacgt	cgccggggga	acatttcaat	cctacggggc	aaacgcacgg	100140
ggcgccaaac	gcgaccgtgc	gtcacgtcgg	cgacttgggc	aacgtcgaat	ctttcggtat	100200
aaattctttg	acagaagtca	atategttga	taacgtcatg	tctttgtttg	ggcctcatag	100260
tatttttaggt	cgagtccttg	tcgtgcacac	ggaccgagac	gatctcgggt	tgactgatca	100320
tcggttaagt	cgtataaccg	gtaattccgg	cggccgtctc	ggatgcggta	taattggtgt	100380
tacgaacagc	tataaagagg	cttctgtaaa	ataatcggtc	atgtcttctg	tacgatgtat	100440
catcgtaacg	tttttggcgc	tcgagacagt	gggttactat	ggcgcggtca	agagtgcaat	100500

ES 2 555 165 A1

agccattccg	gcgaccgaat	caatgaagca	gatcagcctg	cgcgtccaca	acaactattc	100560
caccgttgaa	acaaacgtgg	aattgcttca	aacggcgata	tcgctcgcga	tcaactatcgt	100620
tttgctcgatt	gtatttcgta	atthtgacgc	tgtatgtgtc	aacacaagac	tgctcggcct	100680
atcggcgttg	ggcatgtttc	tcgatttgac	attgcaaata	tatttggcga	tgaataccgc	100740
tacggtttca	ttgacttttg	tgtatgtcgc	cacgatgact	gtagcattgt	tcggagggcg	100800
ttttctattg	gaactgtggt	tgctcgattt	ggtaattgct	ttaatgtaca	acaacaatag	100860
tagcagcact	agcaaagcga	cgcgttgcga	ttattttaa	tggatcgtac	atatgcgttg	100920
cgcaaaattg	ctaggacaaa	gtttggttca	acttataccg	cccttgttg	agatagatga	100980
aatcaaattg	ttgcacggcg	ttgccgagg	ttctgtgaca	agttttgtat	tggccatagt	101040
ggcgttaaat	attatgactc	cagcacatat	gtttatggat	gattataatg	ttagcgacat	101100
aattgaaaca	tatcgagccg	ttccgttcga	caacgatgtg	aacatctacc	gaccgacaac	101160
attagtacaa	tcgctgacca	cattgaccaa	cgtaaagtcg	acacgaaata	atcgttttta	101220
tgtaaaatat	ctaatagcaa	tactgatcta	tagtatgtac	gagtcgcagc	aaagcgaact	101280
caaatttagt	tattactttc	agaaggatac	gataatgttg	cccactcgcg	acataagaat	101340
attgaacggt	tgtcagtaca	taatgtttgc	ggtcattgta	tggcccttgg	ttactttggc	101400
tagtcgtaat	aattcaacat	tatatgtaa	catgttctat	atgtcgttgg	cgtgcaatat	101460
tttggtcgt	ataattcaat	cttacgcttg	gtactctcat	gaaactcttg	tgtggattgt	101520
gtctgttggt	gcgctggcgc	caggtccaat	tgctggcgct	ttaatgcaa	ctttagtgt	101580
caaattatct	gacaacaatg	gtcattattc	taatttgatc	gcaatcaccg	ctgatcgggtg	101640
cttgctcagtt	atatttata	tgttgatca	atgtactgtg	tatgtcgaac	atthttctcc	101700
atthtttgatt	acattatggt	cattgatcgc	tataataaca	atcactattg	ttaatacacc	101760
aattaaaatg	tggttaaaag	atatacactg	ctaaaatttg	tcattggata	atgaataaaa	101820
cactaaaaca	tatthttgtg	gtatthttat	ttagacaatt	caaacgtaca	taacagagaa	101880
ccgtaatcgt	cgggcgacaa	tcgtattcgg	ttaggtthtt	ccaatcctat	atthttctcc	101940
ggtggttaata	ttgccatggt	tttacggatg	caatacggcg	gaacgtthttg	tatagttaca	102000
ttgatgtgat	agthttattcg	gttgctccact	tcaaagttga	tcgtgccaaa	attgatcaac	102060
acatctccac	tccacatgtg	ttctactttg	ccgattatcc	agttgttatc	gatgaactct	102120
ttgtaatacg	atctgttgtc	gcaatacatg	ccgtaccaat	cgtaattgtc	ccaacttaga	102180
ttthtttcaa	ttgactttgt	gctaccattt	tcgtagacaa	tttcaacgca	cactthtcaa	102240
tggcaattgt	acacgggact	ttgtaaacgc	aaaatthtt	attgacgcat	tatcgtgttg	102300

ES 2 555 165 A1

catgatttgg	tatcgtgact	attgtacaac	gaaaacgata	cattacgtaa	acgaacagtt	102360
ataggagact	gggctacat	acaatcgttt	tcaaaaagaa	acacttgtga	tcgccacgaa	102420
atcatgatga	atgctaacgt	tggcgcagcc	gcgaccgaac	gttataaagc	tggctaattgt	102480
tgttgtttat	gataaaacca	gatacgacaa	gtattttaa	tagatgacca	tatatataca	102540
ttgccattcg	aatcacgttc	gcacacacaa	aacgaaataa	aaaataaaat	ggacgattac	102600
acgtacaacg	atctatatgt	aaaagcgtca	caacataatg	ttttaaacg	catagttaac	102660
cgcgaactag	atagtcgcat	tgataaatta	tctagcgttt	taaatttgca	acggttaacg	102720
caaatagtac	aaaaagcacc	gtacacccta	aactatgaca	atcgaaagtg	tccgtcgcag	102780
tacgaagcag	aaagcgtgga	tctagcgaag	tttatgaagc	gaaaatacga	aacagttgtc	102840
agatgtaaat	tgtgtacgcg	cagtttgcac	gggatgctgg	ataagaacaa	gagtgtgtgt	102900
actttttgtc	tgaatgctac	aagcgtgaa	gcgtctggca	aataactact	ctattatgca	102960
attgattgtg	ttcgtcatgc	atatctcaa	tgatgaacat	ttgcgtcagg	acgaaattta	103020
tgtaaagtat	ttgcaacaca	tggacgttta	cgatgcggtt	atggtttgca	cgggagattg	103080
tttggctgtg	tgtgtatcgt	cagcgcctat	tgtgttgctg	agtaaaaatt	tgaaaattat	103140
cgattatgga	gatttgtcgt	ctatcgacag	tttgtgtgat	aaaatttatg	atattgccga	103200
aatgtacgaa	caaatcaat	gaaatattgt	aaataaataa	ttctatatta	gaaaattggt	103260
ttattattct	tctaagttga	ataaagtaac	atgtatgcga	ctttggttat	tgtactgttg	103320
cttgtcgcta	taattttaat	aataattagg	tatacaatcc	tgttgcaata	tgccgagccg	103380
ctaccaatc	acgaagtgta	caaatttgat	aatggacatg	tacctccgat	tgaaataccc	103440
ggcgaaatca	acattgacag	taatccgata	gcatgtcaca	aacagttgac	caaatgtaca	103500
acgcacatgg	attgcgacct	atgtcgagaa	ggcttgcaaa	attgtcagta	ctttgacgaa	103560
cagaccaaac	tgataatgcg	cgacgaacac	ggcaacgaaa	ctgaacatac	aatatatcca	103620
ggcgaagcgt	attgtctagc	gttggatcgc	aatcgggcac	gttcttgtaa	cgccaacact	103680
ggtacgtgga	ttttagctca	gagcgaact	gggtttacat	tactgtgcag	ctgtttgagt	103740
ccaggtgctg	taactcaact	caacctgtac	gaagattgta	acgtgccagt	aggttgtcaa	103800
cgcacggca	ccattatcga	catcaacgaa	cgaccgctac	gttgcgactg	cgaaaccggt	103860
tacgtgcccg	attacaatga	cgaaacgaa	acgccttatt	gccggccggt	gttagtgcca	103920
gacatgtaca	acgatacgac	tgtgtttcct	agggcgccgt	gtccaccagg	ttacgtgcaa	103980
ataacaaatc	ccaatttgaa	tctgaatac	gctcgtgaat	tcgctttaca	tcgcgacatc	104040
tgtgtcgtgg	atccgtgttc	cgtggatfff	gtgagcggac	tacgaaccaa	cggcagattg	104100

ES 2 555 165 A1

tcgcaagcaa	atcgctacca	caatcaaccc	tattgcgatt	gttcaaacia	cggcagtaat	104160
aataacacga	tgttttcgat	ttacagcgtg	actaatgccg	tcttcttagc	gcccattaat	104220
caacacgcgc	ccgaactaac	caacgcgatg	atcgaaccgt	tcaatattag	gttcaacaat	104280
gccaatttca	taatgtacaa	acatttttgg	gcacacgacg	atgtacgtag	cgacgcgag	104340
gttgatgctc	atatcaatcc	caacaataca	ctgctgagac	ataatcgтта	tctatccctc	104400
acgtatccca	gtatcgtttg	gtccgacgta	atcaacggaa	tgaactatth	gattttgaaa	104460
ttttccattg	cctttgccgt	cgacaatatic	gaacaagtat	atagaagttt	gtctgccaat	104520
agaaccgtgc	cgtgtttcgc	ccctggcgtg	ggtcgttgta	ttgttgcaaa	tccaaattat	104580
tgcatcagac	gacacgctaa	ttttcaagtg	tggactgcgg	aaacattttc	aaactcctgg	104640
tgtatattta	gtcgtgaaaa	caaccacatt	cgcagttggc	atccgtcgcg	catatttccc	104700
gacggcaggt	atccgtctgt	attcagaatt	gcactgaatc	aaatgtacaa	tgttagaaat	104760
acaaattcaa	cctgcgaact	ctttgtaata	tcaggccata	gtatagtatt	aagagatcaa	104820
ttcgataatc	tgagatcgat	tctcggact	tatcccaatt	attccacgta	cacatgagcg	104880
acagcaatga	aaacctaata	gccgaagcgc	aatatctggc	gcaacgtttc	gaacaggcgg	104940
gacatttgty	taaagccata	caatgttatc	gattaggaat	acatttcgca	caacaagatt	105000
cttccattga	tagcaatgta	ataaatttgt	ttttagaaca	aatacaaaga	atcaatacaa	105060
tgaaagaaaa	caaaaaatta	tgtttaaaca	aatatgtttt	attatattaa	tatatgtacg	105120
ttacaacaac	agttagacat	tatttttttt	tgaagttttc	atthtttaaag	gtgcaggcac	105180
gcattcatga	aatatacat	tagtgttata	cactgtcacg	gtcagaggta	acatggatga	105240
tgtctgtgga	tatgctcgtt	gggattcgtc	gtcttctttt	aatatctcct	gaatttggcc	105300
ttccaaatat	gatctctgtg	aagtttttgg	cgaatccggt	agcaattgta	tactgaaatc	105360
gttttcgaca	ctatagaaat	tagtttggtt	cactccctcg	gtggcgttaa	cgttgctatg	105420
ttttaacgca	acatagtcac	ttgttgtttc	aagtgttcta	atgtccaagt	cacatatttt	105480
tctcggtttg	taagcgagtt	tctcgttaat	attaggactg	acaacacact	tatgcgttat	105540
agacgcgatg	ttccaatcca	acgtggtcaa	tttaacactg	gacggttcta	aaggacgatg	105600
tacaccgctg	ctattgacca	agacgtttcg	tggtttacct	tcacgattta	gagetaagta	105660
cgctcgggta	ttactgtcga	actgtttgta	cataacgtag	gcagtttctt	tgatttcggt	105720
cgaccacaga	cattctgaat	taggcacgat	tgccgtgtac	acatagccgc	attggttaac	105780
gcaaatataa	cggcacgttt	gtgccgcctt	caacaaatga	ttcatatagt	gaggcacacg	105840
ataaaaact	gagtgcgagt	cagtagaatt	tgttatacc	cacacagtgc	catttcgagc	105900

ES 2 555 165 A1

gaccgacaaa	tagcgatgtc	tcatcacaat	ctgtatgggg	cgacttgcgt	tttcgtgcgc	105960
gcccggctctt	gccgatacac	tccacatata	cgtggaacat	aatagaaata	gcagcgttct	106020
caacaatacc	gaaaacatga	tcgtttagtt	cttcgatcta	aaaacgtttg	actgacctat	106080
tttagcgacc	cattttatat	agtatataat	caaggacata	ttccatgcat	acacacacac	106140
acacacacac	aatgtaatta	tcattgttgt	tgattaata	tagctctata	ttcgcaattg	106200
tccgtgtgtg	ttatattaa	attatctatt	gataggccgc	aacagaatgt	tttgtaacgt	106260
ttgggtgttg	tatcgtaaaa	caatccccat	ttggcgaatc	ttgaatctgc	tccacgcgcc	106320
actagcgact	tcagtcgcat	agaatgtgtt	agaaattctt	tatgtacgca	tcgtatacct	106380
ctatcgattc	tgtcgtcgtc	gtcgtcgtcg	tcgtcgtcat	ttttaacaaa	tgatgttttg	106440
ttcgatttac	aaattttatg	tttgtcgaga	attgtgtcga	cggattcgtc	ttcatcaaac	106500
gctgtatcgc	aatacgcgca	tgctatattg	ccgtacgaat	aatagaaacc	ggccttggcg	106560
agtttttcga	cattgtcatt	ggcacaagtc	gtgttcgcaa	acgatttaat	cctcacggca	106620
cattgccgga	atctctcagc	acttgtatth	ttgttcacga	acattttgaa	catcgtttgt	106680
tcagttttcg	attctttgtc	acaaaattca	tcatcgcggt	ttactatgct	agccacgaaa	106740
gagtctttga	acctaaccaa	atatatgacc	aaagacgaat	ccagtacgtg	tagttgtctt	106800
tgcatttgac	gataatgcgg	gtcggttttt	tccacgacaa	atctagccgg	tccgtttctg	106860
ttgacgctga	acgctgtatg	tttgatgcgg	tagcgttctt	tgcgagcgtt	cattgcaacgt	106920
cggacttcgt	ctacagtcgt	gtcgcgatat	gtatgcgggc	atthttatttc	cataggcaca	106980
atcgtgtcgt	cgtctagaat	aaagtaggcg	tccggcgatg	cggaatgtaa	tccgtatttg	107040
ctaaagaaca	taccgcaatc	gagaacagtc	tctgtaatth	ttttattagt	ttcgcgttcg	107100
acacattcac	gaaccagatt	caaaagcgat	tcattgtttt	tcacgcaagt	ttcctgttcc	107160
aatccgtagg	tgagcgccgg	aatcggtcgc	agaccaatgc	cgctactgct	gttcgtatta	107220
gatcccgaag	cagtttgcg	atcgagccgc	aacaaaaacc	atagcgggtt	cgtcgattgt	107280
ccacgtgttg	ctttttcgat	tttcatgatt	tcatgccgtg	acaataattg	tgttatgctt	107340
ttcagttgac	tcacataatt	ggtaaaacag	tatttgtcaa	atatgttctg	ctgttcggcg	107400
gtgagcaaat	cgcacggaga	cactaatgat	ttggtcattt	ttgtggtcga	catggtcacg	107460
cgcaataata	tattataaat	tatatttcgt	gagaagccaa	tcgagaagtt	ttacgtacac	107520
ggccgactgt	agcgtgttat	cggattcact	gtattttaat	agaaattgca	ctaaaatatt	107580
taaaattctg	ctctgattga	acatcaatcg	ttccgtttca	atagccatgt	ccatgaacga	107640
ttgaacgggtg	atcatcatac	catgttgttg	aaaattaatt	ttgcccaata	cgttttcaac	107700

ES 2 555 165 A1

tatactgatg	aataccgtgt	aaaatgtttt	tcgagcaata	ttctgattac	aattgaacgg	107760
atcgacgacc	gtgtcgcgta	gaaagtctat	gacagatcta	agtttaatcg	atgtgtcacg	107820
tattcgatcg	ttgcgttgca	atcttttcac	gtaaggtttc	atcgcaaaat	tacaatcgtg	107880
ttggaaaagt	tattccgtca	caaaaaaagt	cccttaaatt	aaaaaatttc	taccgtgtaa	107940
tcgatcctcg	ccgacggttt	catatgaaag	cgcgggcggg	tttcgaattt	aaaaatgatg	108000
caatatctta	aacggatgac	gtaatttggt	ttttcctcaa	tcatgaatag	aagcaaaaga	108060
tcacggcccg	tttcgaacga	aaagatccaa	gaccggttta	aaagtacggt	atttttgggc	108120
gtggcgtgat	tcgtagaata	cgtttgtgat	tggacaactt	taaaaatcac	gccatatgat	108180
gtcatttggt	ttttttaaat	cgagccatcg	aacgttctag	aacaaatttt	atcaatcttt	108240
gccgacgggt	tcgtatgaaa	gcgcgggcga	gtttcgaatt	taaagatgat	gcaatatttt	108300
aaacaaatga	cgtaatttgt	ttttttgggt	cacgaagcga	aaacaaaagat	cacggcccgt	108360
ttcgaacata	aaaaaaaaatc	caagactagt	ttgaacatgc	gcgagaattt	ttattttgat	108420
agatgatgtc	atgtgttttt	tttttgggtc	acgacaaaaa	atcacggccc	gtttcaaacg	108480
aaaagatccg	agatcagttt	aaacattcgc	gggaattttt	actttggtcg	atgatatcat	108540
ttgttttttt	gggtcacgag	tcgaaacaaa	aatcacgggc	ccgtttcgaa	cgaaaagatc	108600
caagactagt	ttaaactgtc	gcgggaaaca	ttatctttgg	tagatgatgt	catttgtttt	108660
tttgggtcat	gaatcgaagc	aaaagatcac	ggcccgtttc	gaacgaacag	atccaagacc	108720
agtttaaaact	tgcgcgggaa	atgttatctg	ttgttgatga	cgtaaattgt	ttttcgaata	108780
gtgtcgtgtg	caaattttgg	gtcatgaaac	aaaagatcgc	ggcccgtttc	aaacgaaaag	108840
atccgagatc	agtttaaaaa	tgcgatgcmc	gggaattttt	tttaatttgg	tcgatgacgt	108900
aatttgtttt	tcgattagtg	ccgtgtgcaa	aatgctttga	gtcatgaatc	aaagcaaaag	108960
atcgcgggccc	gtttcaaacg	aaaaggtcca	agattagttt	aaacatgcmc	gggaaatggt	109020
atctgttggt	gatgacataa	tttgtttttc	gagtagtgcc	gagtgcaaaa	tgacttaatc	109080
tgtttatcac	gaatcgaagc	aaaagatcac	ggtccgtttc	gaacgaaaag	atccaagact	109140
agtttaaaaa	tacgttatgt	tttgggtggg	gcaaaatttg	tacaatacgt	ttgtgattgg	109200
acgatttaaa	aatcacgcca	tataacgtca	tgagtcatgc	catcgaatgt	tctagaataa	109260
attttttcga	tctttgccga	cggtttcgta	tgaaagcgcg	ggcgggtttc	gaatttaaaag	109320
atgatgcaat	attttaaacg	aatgacgtaa	tttgttattt	tgggttatta	gtcaaagtaa	109380
acgatcacga	tccgtttcaa	acaaaataat	ttttgttatc	gagcgtggcg	tgatccgtaa	109440
aactcgtatt	attggacaat	tgtaaaatca	cgctatatga	cgtcatttgt	tttttggatc	109500

ES 2 555 165 A1

gagtcgtgaa	atatccttga	acaaattaat	cgatTTTTgc	cgacggtttc	atatgaaagc	109560
gcgggcaaat	ttcgaataaa	gtttattagc	gacattagtt	catacatcat	taggaaataa	109620
atcattaataa	cTTTTTTTTa	aaatatttta	ttacaatttt	acagattcgt	aataaacaat	109680
cattttatca	atagcttgat	ttaaaacagc	gataaaaactc	aacacatatt	tgtagtcttt	109740
gtaacgtttc	atgtaatatt	cttccatggc	ttcaatacag	ttggcatcga	aatgtgtaag	109800
ataatctttg	agggcatttt	taaaatcggg	gtgtattttc	tcgacaattt	cgttcacatt	109860
tccaaccggg	tccatgtctg	tacataagca	aatatgacaa	ctcgtagcca	caatcaattc	109920
ataataaaag	agacgatatc	tgtagaaaact	ttctttgtca	ctcaatgtat	agtcacaaat	109980
tttagacaaa	gaattatatt	gtgtaaattt	ttcttttaac	actttgcata	tagttgccaa	110040
tttttgtatt	ctcaatatac	gactgtcgtc	atcgagtagt	aatggactgt	ggtcagctat	110100
gtctTTTTtg	aaggtaacata	cttgctttaa	acaccacaac	tcgttcacca	gcagtatatc	110160
ttcgcgtaac	ataaattcgt	acgtatcttt	tagtgcttca	atcagaaacg	attgaatatc	110220
tttatcgttg	tattgaaccg	tatcatacat	aaattcccaa	tgactgatca	aatgaacaat	110280
aaacatcata	tttttattgt	atgctgctat	aacagacac	tctttgcgta	tatcgcagat	110340
gtcggcatgc	aattgtaact	cttcggggc	ttcaaacatg	gtgaccaaac	aattcttgaa	110400
ccattcatat	cgattgaatt	tacacagcaa	aactattaga	cgattaaatt	ttatgaaatc	110460
atcaaaatca	attgttgcca	attctctgaa	gtatgtcacc	attctgtgat	tggcaaacctc	110520
ttcataattg	ttgtttgcaa	tacaattata	aagttcgata	attgctgttt	caaacatgac	110580
tgactatgta	gagttactca	acactgaata	tgatcccgtt	tgcaatacac	gccgtttata	110640
tactcatttt	gtgacttcaa	gcagactgat	aacaccta	ctaatgataa	taattgatag	110700
ctttaactat	ataaattgaa	aatgtgtgac	aactgaatta	tatattcgct	gcagaagctt	110760
agaacgcatt	actaaaaatg	caatcgaaca	ataacatcaa	cggtttttat	aatgcttcac	110820
gagttgcctt	gaaatcgacc	acgctacagc	acggtaacat	gcctgtacaa	caatatacat	110880
cagttataca	aagtcgtaat	gtacgccagc	tttgctacga	ctccaaccct	acatcaagac	110940
agaagcgctt	gaaattacac	aaaaaatgct	acaacaagga	aaatattcaa	taatgcaata	111000
aaaatatatg	ttttaaaaaa	aatttttgta	ttttattttt	taatgcatag	cattttgtgat	111060
tacaataaaa	caaataaaac	atgttatatt	ttatattttc	tttattagta	tcaaaaatta	111120
caaataggat	tggaaccttt	acacgacaac	gatcgatgac	ataatttatc	tttttgtgcc	111180
attttgtcac	aattgggagg	tttgtatggt	tttatattga	atatcgattg	aaattcgcgt	111240
acacattttt	cgtcgcttctg	atacaaagca	atcatggctc	tctcgataca	ctgtttgtta	111300

ES 2 555 165 A1

catttggtac	aagtcaaca	attgcta	taacaattaa	atacaaatcg	tttgcgaaat	111360
cgtcggtgc	gaggtctcac	caatata	ttcaaaatca	attcgataca	cgccggcaat	111420
ttgagtgctt	tgcgtaacgt	atttattatg	tgctgtcggt	tgtattgagt	attaacgaaa	111480
catacgttac	gcaaactttt	gtgcatgccg	ttctttgcaa	ttgcctgttt	tcggtcatat	111540
acagtcgtgg	cgttgtttgt	cttgttatcc	aacaaatgat	aaagttgcgt	accgtaaacg	111600
cgcaccaaca	atccgttttg	ttcaaattgc	gtgtaaggcg	ataggtttaa	ttcaaaatct	111660
tcgaatcgca	ccaaataaac	agcttttttg	tcaatttttg	atttaciaat	cgaagggttc	111720
cacaacaact	gccgtggaac	tattgtatcg	tttgatgggtg	ctggtgttgt	tgttgttgcg	111780
aacgacgtcg	gtgatgtcat	ggttgtaac	gcatcgctcg	agtccatcgt	aatatctagt	111840
tgggtgggatt	acgacagttg	ttcgattggc	aatgtgtggt	aatgaatcta	tatttgaatt	111900
tttatacgtg	ctgttatcgt	aatctgaatt	gatagagcgt	tgaatgacgac	tacacagctc	111960
gctgtcgata	ccgcgcgtct	ggcgacacat	atcgtaacatg	ttgactttga	ccgtgttcaa	112020
ttgagactga	atgtgctggt	gttggcgata	gagcatattg	ttgtagcgcg	cccttgacgc	112080
gttaccata	ttgtacatga	cggtaaattt	ttgtttataa	ttgtgtactg	aagttaatt	112140
cttcaaaaaa	taagagaaac	ttattgtgta	cacgctcatt	tcgcaactat	gaactctaac	112200
cacacatacg	aaggtacaac	tggcacagtt	aacgaccaa	tcgtgaatac	gaatcaaca	112260
actcagtttc	aatacgaca	tgatgtcatc	gacgttttta	tcgttgaaaa	caacgaagat	112320
gaccgagacg	gttttgtcga	gttgaccgcg	gccgtacgtt	tgctggcgcc	agtggtcgcc	112380
attcgggggt	ttaataaatc	cgttctatgg	gcgaacgtga	acaattcgca	caaattaacg	112440
aggcacggca	aaaattacgt	acacgcttat	gttttgtgca	gatacttgtc	cctgtacaat	112500
agttctaate	gccaaagtca	ttccaacgaa	tattacatgt	tgaacgggtt	ggtgtgcgat	112560
ttacttgtgg	gcgctcagag	tcaaattgtc	gatccgttgt	ccgacatcaa	aaatcaactc	112620
tgtactttgc	gcgaatgcat	agaaaacggt	gtcgtgacca	ccaatcaaca	aatgtaccaa	112680
tctatgccga	ccacagccca	gcacttgttc	gaaaacaata	ccaacaatag	taataataat	112740
aatttgaac	agcaaataga	tatgattcgt	gaaattttgc	gcaacgaaca	caataccctg	112800
tacggtaata	ttagttctca	actagactct	attaaatcga	ttcaaatcga	tctgaccaac	112860
aaaattgcct	ttagtaacga	caccatggtg	gacagtttta	aatccattaa	ggacgtcatc	112920
aacagaaaaa	agtaaagatt	ttataagtag	tgaccgtggt	taatgatatt	caagtgaacg	112980
tcgcatataa	gacaacatgt	acatcatcgc	ctatatcaac	attgtgctgt	taatgttatt	113040
gggttactgt	ttgtacaccg	gttcggtggg	acgcgaaatt	gaaatcttaa	agaacgtcat	113100

ES 2 555 165 A1

cgacaaaatg	tgtgaacaat	tgtgtcaacg	tttcgattta	ttgcacgaac	togtgctgaa	113160
cggttttgct	cgaatgcaaa	acgacttggg	cgttttaagt	acgaccacat	tgggcaatag	113220
cgacaagctc	gacgaaataa	atcgcaagat	agatagttta	ctactaacca	atgcaaatta	113280
aatthttaccg	aataagtata	acacaaaaac	tttagtthttc	accttcaata	taatgacgth	113340
taacgtcatt	gtaaaaaaga	ttcaagacgt	ttccgtgacc	gthctgttcg	aaccgtcatg	113400
gaccgthttg	thtagthttg	acgaggtcgc	gcathctthtg	cgactgcccg	thttctacggc	113460
ggccggtthg	gcaccgcgtc	acaaacgatg	thggtcggac	thcaaacatc	acathcatag	113520
atgtcgtctc	aacgacaata	aaacaththg	cgathctthtc	ggtthtggcgt	thctgtgcaa	113580
tcgcgctaath	ccctgccaac	tgtgcgacta	tctgttgact	caathaatcg	cagaactcta	113640
ctgcgaattg	gcagaatcga	gacgtcgaag	tcagagtcgc	agctgttcac	gcagccggag	113700
ccgaagtcga	tctcgtcgc	gtagtgtcag	ccgtaaccga	agacgcagtc	gcagccgaag	113760
caacagtcga	ggacgcagac	gcagccgtag	caacagtcgc	ggacgcagac	gcagccgaag	113820
ccgtagccgc	agccgtacth	gtcaccgacg	acgccgcact	agcgagtath	tagaaaaath	113880
thcgcgacaa	aacgaththg	tggtcagthg	ggtcaathcag	atgacgctca	cgaacacaaa	113940
caathththg	gacataaata	athcgttgag	cacgatcagth	thgcaaaact	ccaththaac	114000
tggccaagth	gcgcgththg	tagaaagcgt	tgatcgacaa	thgccacttc	tgctcgatcg	114060
thtgaaccth	thgtcgtcgg	aagtacgaca	gcagctcaath	caathcagth	gacaaththg	114120
cgaathcgcth	aathcgtthtc	aagathgtact	gcgcaacgag	ctgaccggha	thaatthcgg	114180
gctgaacaath	thaacgtcca	gcgttacaaa	catcaathgtc	actctcaaca	athctgttaca	114240
ggctaththg	ggtaccgath	thggtgaaath	tggcaathgta	gtgcgthtcg	tgatcgataa	114300
agtcgaacag	athathgaaa	ththgaccac	agthgacathg	actagcaagc	gthtgactaga	114360
caathgactga	gtataaaagth	cgcaaththg	acathcacggt	agthcagthga	ctthtgtatcg	114420
tgactgctth	gccathgtaca	aathactthth	gthathththta	caathtgtccg	gthttacacga	114480
ggaaathgth	caaththataa	accaathatga	gaagthtath	thaththcaag	acgacaathgth	114540
tataaaathca	athagthaatcg	agathctacg	acgcgtcaac	gcaaaggtc	aagaathgtct	114600
acgtccaaath	gcacacgaga	acgtgtacga	aathcathact	cttgaaacta	tathgcaaatg	114660
ththctthaaath	cgaaaathth	acaaathccgta	cgtgaggggt	tgtcaaaaag	ctgcgcaath	114720
ctthctgcaa	gactgtgaca	tgaaaacaath	tgtcaaaath	aththgcgata	athcaththcga	114780
ththgcaggca	athgataath	athathaatga	thgtctgath	ththththgacg	agcgtgacath	114840
thaacgacgcc	gtcaathctth	thcgtthgta	thgtgaagac	athaatgtata	thathcthaata	114900

ES 2 555 165 A1

aataatattt tgtgaaatat tacatgactt tttattcgta cactctctga gtcaatatat 114960
aaaacctcat ttgatgaata agtatattca gttgaaattc tgaagcgaac cgagctagct 115020
cgtcagcaat ggaaacggta cgcacattca ttctgcccac ggacgctgat gaagatttga 115080
gcgacaataa ctatcgtgac gatgactacg aagacgaaat gttttcaatc gttagtgata 115140
ccgagtctga atcagaatta aaacgagatt tggtcgattg gatttatgac gattccgagg 115200
acacagtgaa gacaaatgag attcctcata atccggcaac aattttaata tatcattcaa 115260
gcacacatga aatcttaatg gaaaacatgt actatgatga acaccacgac ggacataaaa 115320
tctatcttcg ggtacgcaac attgacagaa accaactgat cgatcaaaac acttgtaaaa 115380
taaagaaaa cgcgtacgct tgtagtctag ccaaggaaca agttcgtgta aaaatcgggtg 115440
accaagtgta taatgttagt cgagtcgaaa tttcctattt gtggaatgat ctgtatttgt 115500
ttttctacaa acaaaaacca atatgtccct ctgaaaaagc aaacgtgttt gtctacttta 115560
attacagtta ttattgtaac aataaagttg attggacaat tccagaagca caggaataaa 115620
atcacaaata aaaccatttt gaacaataca catatgtttt atttaaatag tttcattaat 115680
aaaagatttg gccgtgtcaa tgttacactt gacgttgatc aaacgtttgt ttcgtttagt 115740
gtacgacaaa tttttcatgt cgagctcttc gttgaaacga tgcacggcga cttgaggatt 115800
gggatgtacg gcgtcgtaaa tcaaatcgcc agatttcaat tttcgtttac gagtctgata 115860
ataattacgc tgaccgggtca gaaactctat ttccgtattg tgttgatcca ctgaacgaac 115920
aagtacgccc agatgcgggt gtttgctact gtcacgcggc aatctaaatc catttacgaa 115980
attgtcttct tcgctgtata aaactgtgtc gttactgttg ttggtttgaa gacgatgata 116040
atTTTTcaaa tgattgtata acacatcgat tttttctatg gcagatattt tgtgatctaa 116100
ctcgtcagc cgattttcaa tgtcgcccac tttgccgagg atacttttgt gcatgttttc 116160
gttggcgcta tgatggtccg cacgcaaadc cgtaattttc tcatatatca tttgcaaact 116220
tttttctaca cacaattgtg ataatgatga cgacgacgat gacgacgaag ttttgggccc 116280
tacggtcgac gacgacggca tatgcaata caatttgtca aacgcatacg ttaccaacca 116340
cgcgataaat tcagacttgt tggcaaattc tatatggtta agtagttgta gacaaccatc 116400
acggttaata cacattgatc gttttacgtc gtcattttcg atttcgacac gtttaacaaa 116460
tatcagagtc tccaagcaaa ttttattatg atcggacacg taattgtcaa cgacaaattc 116520
aggttcgtcg aatccgattc cgctggcaaa gtcggagcct atcatccaca tttgttgatt 116580
tcgggtcaaa tggcgaacgg taaacgaaaa ttggtcatcg aaatttattc gttttctttc 116640
caatatatac gagaatgaat cgattttggt gtattcaacta tcgtttttgg catggcggtc 116700

ES 2 555 165 A1

ttcatcagga	tcaatgttat	ttcctccgct	gttattgtca	acgtcgtagt	catcgtcgtc	116760
gggggcggcg	gcggtgctg	cagcaacggt	gttaccgatc	agcgccgaaa	atgtgctgatt	116820
aataatgtct	ctgaacatgt	tacaaaatta	tttcttgcca	atatttttgt	cctttataat	116880
tgtagctgaa	aggcgctcgt	atctgcgtaa	aattacaaaa	tatttgctgg	tcgacttcgg	116940
gaaaaaaaca	tttaatcaac	tcgactcgg	cggttttgtt	ggcgtataac	ttgtctattg	117000
tagatttaat	ttcgggttcg	tcgatgacac	ttatcaacgc	gtacaagaaa	ctggttggtac	117060
gcactcgttc	caactgaatt	gacttgggca	catcgaacac	tttatagtat	ttttcacgaa	117120
tctgcttgct	cgcgttcctg	cgaaatcgac	aatggttcaa	ccatacgtgt	atgccacgat	117180
tgccggaatg	tacgatacgg	ctaagtgtgt	cgccgaaaaa	ttttgcaaaa	gtcaatgctg	117240
cgacacgcgt	tttcaaatgc	aaacgatccg	ggtcactttc	gtgaatatcc	acatcgatca	117300
cccactcgcg	gccccggtg	tcaggcaagg	ctttcacgtg	cacgtcgtcg	attcggttct	117360
ggattagaaa	tcgataaaaa	ttatcaaaat	cgctcgaaaca	cttatcagga	tgaagccaac	117420
gttgagggcg	tgcaaccata	aaagcccact	tgcgaaatgt	attaaaagcg	acagagtccc	117480
aaatgagacg	cgctgctct	tactgtatt	tacagtcagt	ggtttgcata	gcgaatgaca	117540
atcgcagact	gttacacggt	agtgtagtgt	aattcatgta	tagttatcgt	gttatcagca	117600
gcagcagcag	tcgttggtg	ggcgcttg	ttagcgatac	gacgattgcg	tataaagggt	117660
ttacagggcg	tagttttaaa	caacatgaca	cataacagca	atattattat	gaggacagat	117720
tttaaaagta	tgcggtcatt	gttttctgtg	tcttttatgt	tgtctagttc	gtcgaacagc	117780
gcgtcgatca	cgctatctat	gccatcgtga	ttcgacagag	ttatattatt	tattaatgtg	117840
ttgctggtgt	tgcgatgac	atcataggta	ttggtactgt	cattgctaaa	tatagacatg	117900
aaataattat	cttcggtgag	gttatcacga	acactagtag	tcacgtgac	gatagatc	117960
tgtaatacac	acatcaaagt	aaacatgttt	acttaaacag	tagctgaata	ataattttaa	118020
catagcgacg	ccactataag	atgcagcatc	ccgtctggtg	gtcatctttc	gataaacgct	118080
ctgaccata	aacggacgtg	cgctaatttt	ttttattgct	aaattcaaaa	tgtacaaaca	118140
gataaataact	atgttattgt	tggtggtgtt	tctgtcgggt	ctggatggag	cgcgatcct	118200
gtgctgtttt	cctgttcct	cgtacagtca	tcatgcagtg	ttcgaagctt	acaccaatgc	118260
tctagcgttg	cgtggccata	caatagtcag	aatcacaccg	tttcccacta	agagaaacga	118320
ttcatccaac	gtgacagatg	tcgacgttag	cttgtcgaaa	gattatttta	aaagtcttgt	118380
ggaccgatct	agactgttca	agaaacgagg	cgttatttcg	gaaacgtcca	gcgtgaccgc	118440
tcgcaattac	atcagtcctg	tacacatggt	gattgatcaa	ttctctatgg	agagtgtacg	118500

ES 2 555 165 A1

acaattgatac	gaatccaaca	atgttttcga	tttgttggtg	accgaagcct	ttctagatta	118560
tcctctgggtg	ttttcgcatt	tgtttgccga	tgtgcctgtc	atacaaat	cgctcgggtca	118620
cgctttggcc	gaaaat	agacaatggg	agccgtgagc	cgacatccca	tttactatcc	118680
aaat	cgcaacaaat	ttcaaat	aaacgtttgg	gagataataa	cggaatcta	118740
tacagaactg	gtgctgtact	tggaat	tcgtttagcc	gacgaacaaa	ctaaaatgct	118800
tcgccatcaa	ttcggacca	acacgcccag	cgtggaagaa	ctacgacaac	gcgttcaatt	118860
attg	aatacgcatac	cgctgtttga	taataacaga	ccagtaccgc	cgagtgtaca	118920
at	at	at	at	at	at	118980
ctataat	atgcaat	t	t	gtggtgtacg	tgagcttcgg	119040
tacgtctata	cgagtttcag	acatggacga	cgaat	tttgaat	taacagct	119100
caagcaatta	ccctataata	tattgtggaa	gaccgatgga	atgcccatgg	aacacgtact	119160
gcctaaaaat	gtg	aaactg	gccgcaacac	catgtattga	aacacagcaa	119220
tgtagttgct	tttg	aaggc	gcagtcaacg	gacgaagcca	tcgacgcttg	119280
tgtaccacta	atcggaatcc	cg	cgaccaagca	tacaatacca	ataaatacga	119340
agaactcgga	attggacgca	acctcgatcc	cgtaacgctc	acaagtcata	ttttgggtg	119400
tgccg	gatgtgaccg	tcaacaacaa	gagtcgttac	acatctaata	ttaaagcatt	119460
gaatcg	actaattatc	gaacacggaa	acctatggaa	aaggccatct	ggtacacaga	119520
acatgtaatt	gataatggta	aaaatcccat	tttaaaacg	aaggccgcca	acgtatcgta	119580
tagcaaatat	tatatgagtg	atatcatcgt	tcctgttata	acgtttttgg	taatgactca	119640
tttgggtcag	gctat	ggttgg	tatttaatac	tgtatgacaa	tgtacacatg	119700
tg	aaagcatta	ctaata	gattgt	aattatt	gcatgactac	119760
ccgtctccta	ttgcgcagct	acgctagctt	t	cgatggcgta	gtaaagttca	119820
tttaaatatc	t	agttcaacat	cgcggtg	gcgcacgact	tataccatgc	119880
atcgttccaa	tagtaacagc	agcaaataca	aacaatcgct	gataaatcg	tttgaactgg	119940
aatacaaaag	tgtgtctgtg	cgcgatt	aaaaattg	agcggccatg	tatcg	120000
tg	cgataaa	atggaaa	tacaaa	accgatgcat	tatagagctc	120060
aaataaacat	at	tctctgc	acaaacagca	aataatcgac	gaactcaaag	120120
acaaattg	tcattgttcg	ttgcgctatg	tctatttagt	tagacacgaa	aacacgctgt	120180
ggctactgag	cggcagtatg	aagactatac	gaaaaa	aaacggattg	ccgatcgacc	120240
accgcatact	attgaaa	atcaccaaac	gtccggg	agactgtaag	ttttgcttgc	120300

ES 2 555 165 A1

gtgtggccaa	cacgaatfff	ctcaatcact	tgcgcagtat	aaataagcaa	aaaatcgtgt	120360
ttctcaacgg	cgaccacgtc	gaagaatatg	tacaaaacat	aaaacatgtc	ttcgaacgaa	120420
acgacgacag	tgctatcgcc	acgatcgagc	attgaaccgc	cgtttgcgat	aaccgtttac	120480
gtggacgaca	acgaagtgct	agccgaagaa	ataatfffgt	atcccaaate	aaattacatt	120540
gtgtacaagt	atcgaatgaa	tttcgacgac	cgtgcaagca	acaatgaaca	aataatattc	120600
aaacgcgtca	acgtgcgtat	tgacagtggc	aattgttacg	tgcaaggtag	atftaccgac	120660
ggcagacgac	acgtggctgt	cgtgaatgcc	gccgacaaaa	actcgcccat	cacgfffagac	120720
gggfffcccg	actacgataa	tgacgattct	caaactctgc	catttgtgct	aagacgfffag	120780
aatcaattga	aaaatacaca	caaattgacg	catgccaaag	acatagctcg	ggcaatggaa	120840
caatcgtcta	aacttagagt	gtttgtcaac	gaagtagcat	tgatagcga	tacacattca	120900
agcaagtggg	attcgcggct	atggftaaaa	aactcgtcgt	cgacaacgtc	gaaaactgat	120960
catcggttgt	acgaaacaca	attgatagat	gatgtcatgt	cgfffagtag	cctagftaaa	121020
agtgataaat	tattagaggc	tattgatgaa	accactgttc	ctcatgttgt	tgtaaaaaat	121080
aaacctattc	atgtatgggc	tcctgtcgaa	tgctgtacgg	gtaaacggft	gtgftgtata	121140
gatcttgttt	tcgagaacga	aggaggtttg	ttacttagca	aaaataaaaac	tactaattct	121200
agttaaatff	tattacacta	acacttaatt	tatfffgtag	cactaaggft	gtgtcgtgtc	121260
gtctattata	taattaatta	tatacattaa	taaaacaata	acttgtcatg	ttcgtccctg	121320
taatagatgt	ggftgtatff	gttagtgfta	tcataataat	gcctattagt	tttagtagca	121380
tatfffatfff	tttgttgatc	tgaattgtga	acaagfttac	atftcgattg	tttgtataca	121440
taaattattg	ttaaagaaac	actgtaaact	aatagtacta	ttgttgtaat	taataaact	121500
attattacaa	tatgtataat	aaacgtgctt	aagctatcat	gcaaactaat	gatcagactt	121560
ttatfffcat	tgtcagcctt	tgatatagta	ttagftgtaa	tttcagftctt	ttctgttacc	121620
gatattgttg	ttfffctg	cctataagft	tgtacattaa	tatagfttagt	gctagftggcc	121680
gtacaatact	gatgaggtaa	ttgtftaaat	tttctataat	actgtcgatt	cttgtgatag	121740
atcatttgtg	gtgfttcatt	gtcgtgttc	aataacatft	caacgacgft	agtgtataaa	121800
cgtctgtaca	cattataata	cactaccggt	ctgtacatgg	ccagcaaatg	tagtatagta	121860
ttgttacgca	tatctatgcg	aacagacacc	aattgctctt	gagacggcgt	tacattactg	121920
gtcaagfttg	gtgcgftaatg	ttftaacgtc	gtctccaaat	tggttaacgg	caccacgggc	121980
ggtacgaatt	catcacattc	ctccaaaacc	aatagftaaa	atctaaaatg	atccaatact	122040
tgftcgaatg	tcagcctgcc	cagtaccggt	atctgtfttc	acatacgcgt	ttgcatcaca	122100

ES 2 555 165 A1

aactcgatca	gcgcacgtgt	tgtgtcgtaa	gatagaactt	cagagccggt	tgcgcacgtc	122160
aaatcgacat	cgaaatcgta	ttcgggtgac	ggcaaatatt	taatgtaa	ctcattgaaa	122220
tcaatagtat	tttgcctgt	ttcaccgcat	attatgcgta	atatatgtat	aatggcaaac	122280
tttacgagac	ttttttgaaa	ccactcaaaa	tcgtatgctg	acactgattc	tttattgtgt	122340
tgtatttcgt	gcagagcggt	tatactcgac	gtgtatgacg	atttactttt	tcgtatacaa	122400
cgtgaagggg	tcagaataaa	tgcgcaatct	ttatagtcga	attgtatgaa	attaccacac	122460
tttccgaata	gattagatgt	tgcgttgaa	ctttccagta	tgccttgata	ttcttgctca	122520
gtggaaaatt	ttataatttt	gtcgttacgt	tgtctgatga	cgtaatcaca	gtaatctact	122580
aaattttgca	aatacaatga	aaactcatcg	ttcatggttt	cgtctacgtc	gaatgtataa	122640
ttgctcgacc	gaatcatatt	cgctaacagt	tcggaacgat	gatcgctcaa	aatccagtt	122700
agcgcatatc	ccatggcgta	aagcatgtcg	gagccgtggt	cggcagtaac	gatctgttcg	122760
atgcgaacat	tcagatgtga	tttgataaaa	tcgtggtcgc	gttcgtaaca	caattgatta	122820
ccgtagcgat	cggcggagcc	ttccacgtac	caatcgggca	tcgtgtccgt	gtcgtctacc	122880
gcgtacatga	gagcgtgatg	tatttcgtgt	ccgaaattca	acggtaattc	gggtgtgatga	122940
cgatcgaaat	atacgtgctg	ttcgattctg	accgtgtccg	gattgatgtg	cgtgtaccgg	123000
ccgttgttcg	tgctaatttt	ccatagttcg	ccttcgcggt	cgtatgtata	acgatccggg	123060
tgcacgtaca	cgtcgatgga	cgttgagggg	gtagcgctat	aatcaatggt	caatttgtcg	123120
aaaaatgcca	tgaacgtttg	gtgaacataa	gccacttcac	gtgccatggt	cgatatgata	123180
gtttcattta	ttacattatg	atgtacgtta	aattttaaact	gttcaatttg	ccatacggtc	123240
aggactggca	aagcgttggt	tcgattgaca	acaacgaaca	agttttcgaa	tgatatcaaa	123300
cttgattcg	ttcttttagt	taaataatga	acgtaaaaaa	acttttttaa	atttaacaca	123360
tcgattcgat	gtgccggata	atttacggct	aagtgggcta	tgtcaaaagc	cgcttcgctg	123420
atttcgttaa	ctatgtcaga	gtttcttatt	gcgaacttgg	cgcgcaaaact	ggcatacgaa	123480
ttaacaatta	gtccgaacag	atactcgtgc	ttcgaatccc	acaacacaaa	agtgttaaaa	123540
aaattccgta	tgctcacgaa	cttgctgaga	aaagttttgc	ggtcgcgcgg	atgatacagg	123600
ttccacgctt	cggcgatcca	acgaaacatt	ttgtccgaac	gtttttgcat	gtctccgggtg	123660
atggtgactc	taatgtcggc	gattttgtcg	cactgtttta	tgatgttttc	gataaattca	123720
tgtgtacgat	attcatgata	gtattgtaga	ttcacaacaa	gttttattaa	ttttgtgaat	123780
ctatccagat	cggcgacatc	acgataattg	aaaccgtaac	gcatttggtt	gtcaaattcg	123840
tacataaccg	tcgctttgtc	acacactggt	gcattaaatt	tcgtagcgta	gcataagctg	123900

ES 2 555 165 A1

tacacgtggt	ctaattcgtc	agcggtcac	actctagctt	gagacgattt	tgcgtaaata	123960
ggcgccgacg	cggccaaaat	tgatgacaat	atcgataaca	actttaaagt	aaccatatta	124020
tggaacactt	gaccgcacac	ccaaatagaa	tgacaaagaa	tgttttcatc	gtttcgtcgc	124080
ccacacaatt	caaacataac	gttatcttta	aagataacaa	atgatgacat	atattaaatt	124140
atgggtgcaat	atacatgaca	caaacaactt	acgtcatcgt	aaccttgaat	taaaatgtaa	124200
aaacaatttg	tgatatcggt	aattctagga	aattttgcac	aaacaactta	cgtcacogta	124260
accttaggtc	aaatcgtaa	ttctaggaaa	ttttgcacaa	acaacttacg	tcacogtaac	124320
cttaggtcaa	atcgtaatt	ctaggaaatt	ttgcacaaac	aacttacgtc	atacatgtta	124380
ttaatcattt	tcggtgcaat	cgtcacogga	tcaaacgatt	tcgtttaaaa	ttttcgacac	124440
tgctgttgta	ttatctataa	ttatggtgca	aactatgtac	aaattttagt	attgttcgag	124500
tgtgcgctta	cacacacaca	cgttcgcaat	ggaacaaaa	attcatcaaa	ttcaaactaa	124560
agaaaataaa	gtgcgcgatc	aatacgaatt	aaaagttatg	tcttttttga	agcaaccagt	124620
ggaatcgcg	agccccgtt	tgcaaacga	aattgttcat	ctgtctgctt	tgttgcgggg	124680
ttacgaagag	caactgtacg	cgctgcgctg	gagctacgat	gaaaagcgcc	aattaaattt	124740
cattaacgat	attggcgagt	tcgatttcag	ttgcgaacaa	atcgaacagc	tcattgaaag	124800
tgacaaaata	cttttagatc	gttacagagc	catcgatttg	aacgagacat	tgcgcaagta	124860
tttcgacaac	aacagtcaaa	aatttacaaa	aatttttaaaa	caatttgtag	agaaacgcaa	124920
cgcatatcga	aaatcgccaa	agttaacggt	gctgcaagaa	ctggatattt	tgaaatcaaa	124980
tctaatttgg	catttatgcg	tactggaaac	tttaactaag	cctctaattg	cttgttgagt	125040
gtttgatata	aataaaacta	ttttcacat	tttgtagta	ttttattttt	gaatcacaca	125100
aatattatat	tgacggaggt	ggtaatggag	gggccgtcgg	tattgatata	acaggtttta	125160
gttgagcata	attacattcg	tcgctgggta	ttgtcttgca	aaaagaaatc	ggtcttgctg	125220
gatgcttagg	aacacaatac	attgactcga	cgatgatcgt	tgtgtcgttg	ttcttatgat	125280
tgacgaacga	tttgtgtcta	acatatttgt	tgagcaattg	tattaaacac	aaacagtgcc	125340
aggatgaagat	cgtgcccaagc	gcgatgtaca	cagtgatagc	atgatttttg	aaaaaagtcg	125400
cttcgtacgg	tttgtacacg	ttgcgacatg	aagcgcaaaa	tatttgatat	tttatttcgt	125460
aacaattcag	cggcatgtcc	acgacaatac	tatttgagtc	cacttgtttg	tattcgacga	125520
ttcctttcca	acaggttttg	tcgatgtcgt	agttgcgata	atgcacgctg	agcgtcccaa	125580
tgtgtccgtg	ttgtacgaac	atttcagca	tagttaacaa	acacattact	attattgcac	125640
ataacaacgt	aaaataaaat	gcaaagacta	atggccatgt	cgagttgact	tttgatgtaa	125700

ES 2 555 165 A1

taacggaaaa	tatacacgct	aaacacaaca	tgaatccgta	tgcgcataat	aaatttgaac	125760
aattatacgg	agcgacactg	acgaggccat	aatcgagttg	aaccgcccag	tccgtgtcga	125820
atataccgta	catgccaaat	aacgtacaac	caatacctaa	aactactaaa	aatattaatt	125880
gtaaatataa	catgttacac	atgtttgcaa	gaccacataa	aactgtacta	atthttattat	125940
gctaattata	ttaaatacga	aaaaaacga	ttattgccga	cattttgata	tgaaagagtc	126000
ggcaagtatt	atthtttttt	aaacatgaca	tcattttgac	gtatgacatc	atthttttta	126060
tacggaccga	gcaacaatcg	aagtatataa	ttgattttgc	ctgcatgtag	gaaaaaacg	126120
ccggcaaaat	tcgattgtta	gtacaattgt	taagtattaa	acgatgttga	tctggctgct	126180
attgtttggt	ttgctagtga	tatttctgta	tgttctttac	cgccaatgc	atthggcatg	126240
gcgatttatg	ctcaaagctc	agcgcgaata	taacgaaact	atcgatgaca	gaatagatta	126300
catgcaagaa	gtattgcggc	gacgacaata	tgtgccgtta	cattcgttgc	cgaatatcaa	126360
tttcaataca	aacttgggca	caattaacga	tggtgaactg	aaatgtttat	cggtgccggt	126420
gtttgtggga	ccagtggaaa	cgccaattt	tgattgtacc	gaaacgtgcg	acaatccgtc	126480
agctttttat	ttttttgttg	gtgaatacga	taagtctggt	gtaaacggcg	agttgttgga	126540
tcgcggcggt	tattgtacaa	ccaatagtat	accgcgtaat	tgtaatcgcg	aaacaagcgt	126600
aatthttacac	ggtctaaatc	aatggacatg	catcgcgga	gatcctcgat	atthttgccg	126660
tccgcaaaat	atgagtcagg	tagccggcag	gcaacatgcc	gatcgaatat	ttccgggtca	126720
aattggtcgc	aacatattgt	ttgaccgttt	gttgggaaca	gaagtcgacg	tgtccagaaa	126780
cacgtttcgt	agtcattggg	acgaaactgt	gccggacggt	actagacgat	ttgaaatgcg	126840
ctgtaacgct	ttagacgatc	atgaaaaccg	tatgtttctc	aatccactca	atccaataga	126900
atgtttgccc	aatgtgtgca	caaacgtgcg	cagagtagcg	cttagcgttc	gtcctaattt	126960
ttctacaggc	gaatgtgaat	gcggtgatgt	taacgaaacg	cgcgtcactc	atattgtgcc	127020
cggcgataaa	acttcgatgt	gtgccgctgt	cgtggaccgt	ttcaatcgtg	atctaattgc	127080
gcatcaactc	agagtcgatt	gtatcacaag	ggacatgcc	atgtcaaagt	ggcacaaga	127140
catgattctg	tgtccgccag	acgtgttcgt	acaaaacagc	gacaacgctt	tttattttac	127200
tttgctgga	tcttttccca	tatcggaaac	gggtgtttac	gaaccaacgt	ataggthttta	127260
tatgcaaacc	agaaatagag	tcaactatgc	tattcgtagg	gatttgccgt	cgtaacaaat	127320
taaacaaaaa	aatthttcata	aaaacaaatt	tatthtttaca	atthgtgttc	atcatattga	127380
tcgaaagaat	ctttagaacg	atgattggct	ttcaaataga	cgagttgacg	atcgttgcgc	127440
accaccgttc	gtgtgggtct	tcgtctcgat	aatctatcgc	acaagtccat	acaacaagat	127500

ES 2 555 165 A1

acactacaaa	aacatcgtaa	aactacaaca	gtcactaaca	caacaacaat	aacggataca	127560
ataattgtca	aactactcag	aaaattttgc	catcccgtac	ttaaattcca	accgctaaac	127620
catccaacaa	aaggtttatt	gtcgttttcg	at ttgccaac	ctttaaatat	cgtattgttg	127680
ttaatttctt	tgcgcagctc	cgtgaggcgg	taagtcatgc	ttttgagagt	gtcgtgatca	127740
agatcgttgt	tcgaaccag	cgcttccaat	tcgaattgca	tgcgatctat	gtcgcgatc	127800
gctcggctga	aattaaacgt	actcgacatg	tcgacgtact	ccgtgatgag	taaattat	127860
ttgacttcat	gcaatgtgat	cgtacttctt	ttcgtagaca	ctttgcagta	tttgttacct	127920
ataccttcta	gaagtccaac	gctcgcgtcg	agttgtaatg	aacgttttac	gtttttacac	127980
aaaaaattga	gttccgttac	ttcgtcgacc	atatacagcc	atctgttaaa	atcggcaatg	128040
ggatgaaaaa	tttctttgtc	aaatctgccg	atgcgtagct	cgcaatcgtt	catcaagtcc	128100
atgtcgcgtg	cttcgtttaa	aaatatcttg	atgtcgcata	aagatgcaa	attcgataac	128160
agaatcgttt	cgggtttgta	gcacaattta	gtgttgccac	cggccgattt	gcagctgtgt	128220
gtgtcgtcca	agcgtacgta	gtttcttttg	tcttgcgaca	tgccaatata	tttactggtc	128280
ggatgatga	cggcacaatt	agttctgtta	ttgttacaca	taggcaccgg	tacgatgttg	128340
tataaatcat	aat tttccgt	attcactaat	ggcacttcaa	taatgaacaa	caatgttctt	128400
tgtggtgtaa	caaacacatg	agtgttgacg	acatgatcaa	tcagagcgtg	catgttgttg	128460
acattgagtt	caataggcca	agtgagcgaa	tcgggcaatt	ttcctgtaac	attacgcatt	128520
tcgttgta	atcgttgcgg	agtcataatg	gtaggactga	gacgattgta	tttggcgtg	128580
tctacggcac	ggctctaaatt	gatgtacaaa	aat ttcagtt	cgttcaattg	agtttgcatg	128640
agtttcattt	tgttagttac	atagtcgcac	gtttccgatt	tcattttttc	aatgcacgcc	128700
aaatgatctt	catagttgac	caaacgtata	agttcatcgt	cgagttcttt	cacttgttcg	128760
ttgagcgcgt	tgttattttt	ggctaaagcg	tgcaattctt	cgccatcgtc	cgcgtccatc	128820
actccaaaca	gaaacttgtc	tacgcttcca	acgaagt tta	atccaatgtt	tcgtttgttg	128880
cgactcgaaa	atg ttggttt	atctgtgact	aaaggtacgg	gccattttcg	gtagcatcg	128940
at ttgtacta	agtcgggatt	cattgcaacc	gcactgtgat	caatggcgtt	at ttttttca	129000
atcaattcaa	taatttgtct	gtatatgtat	gtttgcaaat	cgtgaaatat	agtttgcgtg	129060
ttctcgcaac	tgg ttaaatt	tttattcttg	atccattcaa	ctagattatt	gtacgaattg	129120
tgcaattgta	ccagttcttc	aaatataata	ttgtgatcga	cttcgatgac	aaaatgcaa	129180
acgtcttcaa	cgaatctcat	ttgatagatt	ttgtcaaagt	acaaaccaat	agtgcgcggc	129240
aaagagataa	tttttagcaa	at ttgtagga	tcgatggcaa	aagactctgt	cgtttcgacg	129300

ES 2 555 165 A1

actcgcgtca	acgacataga	aattaatata	gtacacaata	aaatthtttagt	cagcttagag	129360
ctgaacagac	tactthtttat	cgcaaccatt	gttacaaaac	tgacgttgaa	cactthtgaac	129420
ggctctacttt	atatatthttc	gtaaccttat	aactattacg	gaaaggthtta	ataaaaataa	129480
ctagattaat	aatgtatgt	thttattgta	taaagataac	aaatacacat	ttatattata	129540
aatccataag	gattacacat	ttatattata	aatccataag	gattacacat	thttacaagtt	129600
cttaattcgt	taaaagtaat	ataatthtcta	taagtatthta	cgtctgttac	acagtaatcg	129660
gagthatttg	tagtattcat	atctgtgtaa	atgtcacaaat	accaaggthtt	tctaaaagggt	129720
thgtthttcgt	cgtgacatth	aatatatacgt	gaaaagcaaa	accacaaaaa	atctthtgthc	129780
aaagccaaac	taatatcagt	aactagatthc	aatthttctt	cgtcaataat	thcaaaaatta	129840
taaaatacgg	tataggcaat	accataattg	aaccatthgt	cgttacggca	ccatthttthc	129900
catctthttta	tatattgtag	catctggthc	caattgattt	cttcgthttth	acacgcaatt	129960
tcgctthtcga	cagacgaata	ataccatcca	gacggtagag	caatacgaat	atgthtccaat	130020
acagccatat	atthctthttc	gatacgaaca	thgtgatata	caacttgtaa	tagactcaat	130080
gtacgcagac	tcgatggtgt	acacatthtg	thtagatthct	aacgatgcga	atgctgaata	130140
gcattattgt	thaaacgatt	atatagtaat	tattaatcta	atcttgacat	tatcattthta	130200
thgataacaa	tagatatgat	aaaattatac	tataataatc	aaaacagaat	thcattthaatt	130260
acagthttthta	tgattgtaca	aacagthctat	aaccaaccat	gtgtaacgtg	thggccagthgg	130320
thtaaccgtgt	gctthtgcaaa	ctagthcatgc	aaaatthgtc	caaaatataat	ggcaatatac	130380
aatthtttata	tctgatgggc	aacaagccaa	aggaaattca	agaggaacaa	gccaatthtca	130440
acgaactata	thacaagthc	aaagtgtthta	gatcacaaat	gcccgcacatg	aattgtgaaa	130500
ctthttgctca	thaaattgatt	gaccagaaaa	tattgtattg	cagagaaat	cataatthgt	130560
atthtgaactt	thtatattgt	thctacaaac	aatactthtga	tacgctaaag	atthgactgca	130620
atathttthta	ggattthgata	gatgacgatg	taccattgca	agatthttgaa	gagthtaaatg	130680
thgtthctact	cgacaataac	ataccaatgt	atacggctth	gtgtgatgat	gtgtthtgaaa	130740
agaaaaccat	tatacaagat	atagaatag	thaatgaacaa	aatatgcgtt	gaaggagcgt	130800
acgtgccatt	tcaagaagaa	atthttgcaat	atcaaatctt	thttgcaagaa	tatgaagatt	130860
tctgtcgtcg	thgttgaaaat	thgttaataaa	actaaataaa	cctthtaatat	aaatathtaaa	130920
catacactth	taththctaaa	ataagthatt	thttctctatt	gthtcaagatt	gtgaaaaatc	130980
aaatathcca	ta					130992



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201430956

22 Fecha de presentación de la solicitud: 24.06.2014

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl. : **A01N63/02** (2006.01)
C12N7/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Nº de acceso: AP010907 de base de datos ENA; 11.10.2008 [Recuperada el 23.04.2015], OGEMBO J.G. et al. <i>Helicoverpa armigera</i> NPV NNg1 DNA, complete genome.	1-39
A	EP 0908099 A1 (NESTLE SA) 14.04.1999, ejemplo 4, tabla 3.	32-39
A	ARRIZUBIETA, M. et al., "Selection of a nucleopolydedrovirus isolate from <i>Helicoverpa armigera</i> as the basis for a biological insecticide. <i>Pest Management Science</i> 70, págs. 967-976. Resumen.	1-39
A	ZHONG-JIAN GUO et al. Biological Comparison of Two Genotypes of <i>Helicoverpa armigera</i> Single-Nucleocapsid Nucleopolyhedrovirus. <i>BioControl</i> , 20060622 Kluwer Academic Publishers, Do 22.06.2006 VOL: 51 No: 6 Págs: 809-820 ISSN 1573-8248 Doi: doi:10.1007/s10526-006-9008-6 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	1-22,31-39
A	CHRISTIAN P D et al. A rapid method for the identification and differentiation of <i>Helicoverpa</i> nucleopolyhedroviruses (NPV Baculoviridae) isolated from the environment. <i>Journal of virological methods Netherlands</i> Jul 2001 (07.2001) VOL: 96 No: 1 Págs: 51-65 ISSN 0166-0934 (Print) Doi: pubmed:11516489 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	31
A	ROWLEY DANIEL L et al. Genetic variation and virulence of nucleopolyhedroviruses isolated worldwide from the heliothine pests <i>Helicoverpa armigera</i> , <i>Helicoverpa zea</i> , and <i>Heliothis virescens</i> . <i>Journal of invertebrate pathology United States</i> Jun 2011 (06.2011) VOL: 107 No: 2 Págs: 112-126 ISSN 1096-0805 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.jip.2011.03.007 pubmed:21439295 Todo el documento.	1-39
A	FIGUEIREDO ELISABETE et al. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting <i>Helicoverpa armigera</i> (Lepidoptera: Noctuidae). <i>Biological Control JUL 2009 (07.2009)</i> VOL: 50 No: 1 Págs: 43-49 ISSN 1049-9644(print) ISSN 1090-2112(electronic) Doi: doi:10.1016/j.biocontrol.2009.02.005	1-22,31-39

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.06.2015

Examinador
M. L. Serriá Ramírez

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A01N, C12N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, Bases de Datos de secuencias del sistema EBI, DGENE, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP, Buscadores de internet (google, google Scholar)

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.06.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-39	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-39	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Nº de acceso: AP010907 de base de datos ENA; 11.10.2008 [Recuperada el 23.04.2015], OGEMBO J.G. et al. <i>Helicoverpa armigera</i> NPV NNg1 DNA, complete genome.	
D02	EP 0908099 A1 (NESTLE SA)	14.04.1999
D03	ARRIZUBIETA, M. et al., "Selection of a nucleopolydedrovirus isolate from <i>Helicoverpa armigera</i> as the basis for a biological insecticide. <i>Pest Management Science</i> 70, págs. 967-976. Resumen.	
D04	ZHONG-JIAN GUO et al. Biological Comparison of Two Genotypes of <i>Helicoverpa armigera</i> Single-Nucleocapsid Nucleopolyhedrovirus. <i>BioControl</i> , 20060622 Kluwer Academic Publishers, Do 22.06.2006 VOL: 51 No: 6 Págs: 809-820 ISSN 1573-8248 Doi: doi:10.1007/s10526-006-9008-6 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	22.06.2006
D05	CHRISTIAN P D et al. A rapid method for the identification and differentiation of <i>Helicoverpa</i> nucleopolyhedroviruses (NPV Baculoviridae) isolated from the environment. <i>Journal of virological methods Netherlands</i> Jul 2001 (07.2001) VOL: 96 No: 1 Págs: 51-65 ISSN 0166-0934 (Print) Doi: pubmed:11516489 Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE.	30.06.2001
D06	ROWLEY DANIEL L et al. Genetic variation and virulence of nucleopolyhedroviruses isolated worldwide from the heliothine pests <i>Helicoverpa armigera</i> , <i>Helicoverpa zea</i> , and <i>Heliothis virescens</i> . <i>Journal of invertebrate pathology United States</i> Jun 2011 (06.2011) VOL: 107 No: 2 Págs: 112-126 ISSN 1096-0805 (Electronic) Doi: doi:10.1016/j.jip.2011.03.007 pubmed:21439295 Todo el documento.	31.05.2011
D07	FIGUEIREDO ELISABETE et al. Diversity of Iberian nucleopolyhedrovirus wild-type isolates infecting <i>Helicoverpa armigera</i> (Lepidoptera: Noctuidae). <i>Biological Control</i> JUL 2009 (07.2009) VOL: 50 No: 1 Págs: 43-49 ISSN 1049-9644(print) ISSN 1090-2112(electronic) Doi: doi:10.1016/j.biocontrol.2009.02.005	30.06.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud (documento base) se refiere a un nuevo genotipo de un nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa armigera* (HearSNPV). La solicitud contiene 6 reivindicaciones independientes y 37 reivindicaciones dependientes.

Reivindicaciones 1-30: Nuevo genotipo de HearSNPV y cuerpo de oclusión y composiciones que lo contienen

Se considera que el documento más cercano del estado de la técnica es el documento D01, correspondiente a los aislados de Ogembo et al., con un 95,8% de identidad respecto al aislado LB6 de la invención. Las secuencias no son idénticas, por lo que el objeto de la reivindicación independiente 1 del documento base es, por tanto, nuevo (art. 6.1. de la LP).

En cuanto a la actividad inventiva, aunque el genotipo descrito en D01 es de la misma especie que el del documento base y se emplea para el mismo uso (biocida frente a *H. armigera*), se considera que existe un efecto técnico nuevo asociado al genotipo descrito en el documento base, ya que se aportan gran cantidad de datos experimentales comparativos que avalan su actividad muy superior, así como su mayor rendimiento productivo respecto a los genotipos conocidos y a otros insecticidas químicos. Por tanto, los nuevos genotipos de la reivindicación 1 tendrían actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

El documento D01 no revela ni tampoco hay sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en la primera reivindicación del documento base. Ninguno de los documentos citados en el IET, o cualquier combinación relevante de ellos revela un genotipo con las mismas propiedades que el descrito en la primera reivindicación del documento base. Por lo tanto, los documentos del IET reflejan el estado de la técnica. En consecuencia, se considera que R1 también implica actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

Las reivindicaciones R2-R30 son directa o indirectamente dependientes de la reivindicación R1 y como ella también cumplen los requisitos de novedad (art. 6.1. de la LP) y actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

Reivindicación 31: Método de identificación del nuevo genotipo de HearSNPV

El documento más relevante para esta reivindicación es el D05, que describe un método análogo al de la invención, pero para otros genotipos de HearSNPV. Dado que se han considerado los nuevos genotipos como nuevos e inventivos, también lo será el método que los emplea. La reivindicación se considera, por tanto, nueva e inventiva (arts. 6.1 y 8.1. de la LP)

Reivindicaciones 32-39: Uso de la composición de HearSNPV como insecticida

El documento más próximo a la reivindicación 32 es el D02, que divulga el uso de baculovirus NPV para erradicar larvas de *Heliothis armigera* (denominación antigua de *Helicoverpa armigera*), especialmente en forma de composición insecticida (véanse Ej. 4 y Tabla 3). Dado que los genotipos son nuevos, cualquier uso de los mismos es, asimismo, nuevo (art. 6.1 de la LP).

Las diferencias entre el documento D02 y la reivindicación del documento base se basan en que existe un efecto técnico nuevo asociado al genotipo descrito en el documento base, ya que su actividad insecticida y su rendimiento productivo son muy superiores respecto a los genotipos conocidos y a otros insecticidas químicos. Por tanto, el uso de los nuevos genotipos como insecticidas tendría actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

El documento D02 no revela, ni tampoco hay sugerencias, que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en la primera reivindicación del documento base. Ninguno de los documentos citados en el IET, o cualquier combinación relevante de ellos revela un genotipo con las mismas propiedades que el descrito en la primera reivindicación del documento base. Por lo tanto, los documentos del IET reflejan el estado de la técnica. En consecuencia, se considera que R32 también implica actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).

Las reivindicaciones R33-R39 son dependientes de la reivindicación R32 y como ella también cumplen los requisitos de novedad (art. 6.1. de la LP) y actividad inventiva (art. 8.1. de la LP).