

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 080 185**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **18 53295**

⑤1 Int Cl⁸ : **G 01 N 33/68** (2018.01), **G 01 N 33/53**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 16.04.18.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.10.19 Bulletin 19/42.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *BIOMERIEUX Société anonyme —
FR.*

⑦2 Inventeur(s) : CAZALIS MARIE-ANGELIQUE, KAI-
SER KARINE et PACHOT ALEXANDRE.

⑦3 Titulaire(s) : BIOMERIEUX Société anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : BIOMERIEUX Société anonyme.

⑤4 **EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATION CHEZ UN PATIENT SUSPECTE D'AVOIR UNE INFECTION
AYANT UN SCORE SOFA INFÉRIEUR A DEUX.**

⑤7 La présente invention concerne un procédé d'évaluation
in vitro ou ex vivo du risque de complication chez un pa-
tient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA
inférieur à deux, comprenant la mesure du niveau d'expres-
sion, dans un échantillon biologique issu dudit patient, d'au
moins un produit d'expression du gène VEGFR2.

FR 3 080 185 - A1



La présente invention concerne le domaine médical en général, et en particulier le domaine du pronostic *in vitro*. Elle a trait plus spécifiquement à l'évaluation du risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux.

5 L'un des principaux risques de complication pour un patient ayant contracté une infection est de développer un syndrome septique. Le sepsis et le choc septique sont des urgences médicales qui touchent près de 18 millions de personnes à travers le monde. En Europe, le taux de mortalité annuel est de l'ordre de 30 à 40%. Ces malades nécessitent une prise en charge dans des services spécialisés avec des durées de séjour à l'hôpital s'étendant
10 souvent au-delà d'un mois et engendrant des coûts associés très élevés.

Le sepsis est un syndrome complexe regroupant plusieurs phases cliniques. Il reste associé à une mortalité élevée. La reconnaissance précoce des patients à risque d'évolution défavorable est un des éléments déterminants du pronostic.

L'identification du sepsis s'est appuyée jusqu'en 2016 sur une classification datée de
15 1991 et réactualisée en 2001. Elle distinguait quatre phases considérées comme les phases d'aggravation progressive de l'infection et de la réponse inflammatoire à celle-ci : l'infection, le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique. Ainsi le sepsis se définissait avant 2016 par la présence d'une infection associée à des manifestations d'inflammation systémique de l'organisme (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique, SIRS). Un groupe d'experts
20 avait proposé des critères de définitions des syndromes cliniques suivants (*International Sepsis Definitions Conference, Crit. Care Med. 31 ; 2003*) :

- le **SIRS**, est une réponse systémique inflammatoire déclenchée par une variété de causes infectieuses ou non. Parmi les états de SIRS déclenchés par des causes non infectieuses, on peut citer les états traumatiques, les brûlures, les
25 pancréatites, les syndromes respiratoires aigus. Une réponse systémique inflammatoire se manifestant par au moins deux des signes suivants : a) température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C ; b) rythme cardiaque supérieur à 90 battements par minute ; c) rythme respiratoire supérieur à 20 respirations par minute ; d) nombre de leucocytes supérieur à 12000/mm³ ou
30 inférieur à 4000/mm³,

- le **sepsis** est un syndrome de réponse systémique inflammatoire en relation avec une infection,

- un **sepsis sévère** est un sepsis associé à une hypotension artérielle et/ou hypoperfusion et/ou dysfonctionnement d'au moins un organe,

- le **choc septique** est un sepsis sévère associé à une hypotension persistante et peut être qualifié par :

- 5 ○ la présence d'un site infectieux identifié,
- une hypotension persistante malgré des remplissages adéquats et des traitements vasopresseurs.

Ces définitions présentaient plusieurs limites, expliquant la démarche initiée en 2016 par un groupe international d'experts (SEPSIS-3) visant à simplifier et améliorer la classification des états septiques aigus. En effet, selon ces experts, ces anciennes définitions avaient une focalisation excessive sur l'inflammation, ainsi qu'un modèle trompeur de sepsis qui se poursuivait via un continuum par un sepsis sévère puis par un choc septique. De plus, la spécificité et la sensibilité des critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) étaient insuffisantes. Ils ont souligné que des définitions et des terminologies multiples sont actuellement utilisées pour la septicémie, le choc septique et pour les dysfonctionnements de certains organes, ce qui conduit à des anomalies de l'incidence et de la mortalité observée rapportées.

Ainsi, début 2016, la conférence de consensus internationale SEPSIS-3 a redéfini le sepsis comme étant une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. On distingue désormais uniquement le sepsis et le choc septique. Ces nouvelles définitions, qui mettent l'accent sur la notion de dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, utilise un score appelé score SOFA (score séquentiel d'insuffisance organique) et sa version simplifiée le qSOFA (quick SOFA), définis ci-après, pour déterminer l'association entre mortalité et défaillance d'organe. D'un point de vue clinique, le dysfonctionnement organique se caractérise soit par une infection associée à un score SOFA supérieur ou égal à 2, soit par une augmentation du score SOFA d'au moins 2 points.

Le score de SOFA (sequential organ failure assessment score) ou score d'évaluation séquentielle des défaillances d'organes est utilisé pour suivre le statut d'une personne pendant son séjour à l'hôpital afin de déterminer l'étendue de ses défaillances d'organes (Vincent JL and Coll, 1996). Le score est basé sur six scores différents, un pour chacun des systèmes suivants : respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, de coagulation, rénal et neurologique. Le mode de calcul pour chaque système est indiqué dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1

<u>SYSTEME RESPIRATOIRE</u>	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	SOFA score
≥ 400	0
< 400	1
< 300	2
< 200 et ventilation mécanique	3
< 100 et ventilation mécanique	4
<u>SYSTEME NEUROLOGIQUE</u>	
Échelle de Glasgow	SOFA score
15	0
13–14	1
10–12	2
6–9	3
< 6	4
<u>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</u>	
Pression artérielle et traitement vasopresseur	SOFA score
Tension artérielle moyenne (MAP) ≥ 70 mm/Hg	0
Tension artérielle moyenne (MAP) < 70 mm/Hg	1
Dopamine ≤ 5 µg/kg/min ou dobutamine	2
Dopamine > 5 µg/kg/min ou épinéphrine ≤ 0.1 µg/kg/min ou norépinéphrine ≤ 0.1 µg/kg/min	3
dopamine > 15 µg/kg/min ou épinéphrine > 0.1 µg/kg/min ou norepinephrine > 0.1 µg/kg/min	4
<u>SYSTEME HEPATIQUE</u>	
Bilirubin (mg/dl) [µmol/L]	SOFA score
< 1.2 [< 20]	0
1.2–1.9 [20-32]	1
2.0–5.9 [33-101]	2
6.0–11.9 [102-204]	3
> 12.0 [> 204]	4
<u>COAGULATION</u>	
Plaquettes ×10 ³ /µl	SOFA score
≥ 150	0
< 150	1

< 100	2
< 50	3
< 20	4
SYSTEME RENAL	
Créatinine (mg/dl) [μ mol/L] (ou volume d'urine)	SOFA score
< 1.2 [< 110]	0
1.2–1.9 [110-170]	1
2.0–3.4 [171-299]	2
3.5–4.9 [300-440] (or < 500 ml/d)	3
> 5.0 [> 440] (or < 200 ml/d)	4

Le score qSOFA (ou quickSOFA) a été introduit en février 2016 sous la forme d'une version simplifiée du score SOFA comme moyen initial d'identifier les patients à haut risque de mauvais pronostic après une infection (Eamon P. Raith, *et al.*, 2017). Le qSOFA simplifie drastiquement le score SOFA en n'incluant que 3 critères cliniques. Le qSOFA peut ainsi facilement et rapidement être calculé et répété chez les patients. Dans le tableau 2, ci-dessous, le mode de calcul du qSOFA.

Tableau 2

Evaluation	qSOFA score
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg.	1
Fréquence respiratoire ≥ 22 /min	1
Troubles des fonctions supérieures (confusion, Glasgow < 15)	1

Le score qSOFA varie donc de 0 à 3 points.

La présence de 2 points qSOFA au plus près du début de l'infection est associée à un plus grand risque de décès ou à un séjour prolongé en unité de soins intensifs.

Tout patient présentant un sepsis peut évoluer rapidement vers des formes beaucoup plus graves et mortelles, telles que le choc septique. Le challenge, dans la prise en charge de patients, va donc être d'intervenir le plus rapidement possible et ce avant même que le patient ne présente un sepsis pour éviter que ne s'installent une hypoxie tissulaire et un choc pouvant conduire à une situation irrémédiable.

Dans la pratique courante, la reconnaissance précoce, parmi les patients uniquement suspectés d'avoir une infection sans risque d'aggravation, de ceux qui sont à risque de se

complicuer n'est pas toujours simple. Aucun outil n'est actuellement disponible. Dans ce contexte, un système de tri permettant d'identifier les malades présentant des risques de complications cliniques importants, en particulier si le patient se complique vers un sepsis, est un besoin médical récurrent.

5 Identifier parmi les patients suspectés d'avoir une infection et non grave (ayant un score SOFA inférieur à 2), les plus à risque de complication, et ce le plus tôt possible et en l'absence de sepsis, permettrait de mettre en place le plus tôt possible une stratégie pour limiter leur risque de complication. Par exemple, un traitement antibiotique en prophylaxie pourrait être administré (Puisieux F *et al.*, 1993 ; Jensen JU *et al.*, 2011) ou encore un
10 traitement préventif (K. Asehnoune *et al.*, 2014) ou encore une immunothérapie ciblée (Chahin A *et al.*, 2015 ; Ali YM *et al.*, 2014) , ou plus simplement, les voies d'entrée pour les pathogènes pourraient être limitées (i.e. retrait des cathéters dès que possible...). Ces mesures permettraient une meilleure prise en charge du patient conduisant à :

- une réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital
15 ce qui permet une diminution des coûts associés (Lambert ML SC *et al.*, 2011);
- une diminution des complications septiques ; et
- une diminution du taux de mortalité.

Il existe donc un besoin urgent, non résolu depuis de nombreuses années, de trouver de bons outils, dont notamment de bons marqueurs, pour être capable d'évaluer le risque de
20 complication, chez les patients suspectés d'avoir une infection mais n'ayant pas de signes de sévérité caractérisés par un score SOFA inférieur à deux, et ainsi permettre de les stratifier en fonction de leur risque de complication.

Différents marqueurs ont déjà été décrits pour l'aide au diagnostic du sepsis et parfois dans le cadre de l'évaluation du risque de complication chez des patients qui présentaient déjà
25 un sepsis. Des exemples de tels marqueurs comprennent la procalcitonine (PCT) ou la Protéine C Réactive (CRP).

Outre la procalcitonine, la demande US 2015 0293131 divulgue plus d'une centaine de biomarqueurs pour leur utilisation dans le diagnostic d'un sepsis ou encore d'un choc septique mais également dans le pronostic d'évolution d'un sepsis déjà avéré vers un choc septique,
30 selon l'ancienne définition. Parmi ces biomarqueurs figure la forme soluble du récepteur de type II au facteur de croissance endothélial vasculaire (sVEGFR2). Néanmoins les cohortes de patients décrites dans les exemples, concernant ce marqueur pour le pronostic d'évolution, sont composées de patients admis pour au moins 48 heures dans une unité de soins intensifs,

services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des patients inanimés ou particulièrement graves nécessitant une surveillance permanente. Ces patients ont un score SOFA supérieur ou égal à trois. Il s'agit de patients, dont l'état clinique est particulièrement grave, qui ne correspondent en rien à des patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux. Les patients simplement suspectés d'avoir une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux seront pas considérés comme graves, de prime abord, par des professionnels de santé.

De manière identique, Wada et son équipe (Wada T et al., 2013) décrivent les récepteurs solubles aux facteurs angiogéniques, tels que sVEGFR2 ou encore l'Angiopoïétine 2, facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse, comme étant prédictifs d'un développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez des patients gravement malades. Là encore, les patients inclus dans la cohorte de cette publication sont des patients gravement malades, déjà en structure hospitalière, étant tous sous respiration mécanique ventilatoire et ayant soit un sepsis, soit un traumatisme sévère, soit étant réanimés suite à un arrêt cardiaque. Ces patients ont des scores SOFA très élevés, allant de quatre à quasiment dix. Encore une fois, ces patients sous assistance respiratoire ne sont pas des patients simplement suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, considérés comme non graves.

Le VEGFR2 est l'un des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Ce dernier est le principal facteur impliqué dans la néo-angiogenèse. La famille des VEGF de mammifères est composée de quatre glycoprotéines référencées de A à D et du facteur de croissance placentaire (PlGF) (Koch and Claesson-Welsh, 2012). Chacun d'eux est exprimé sous différentes isoformes dues à des épissages alternatifs et des clivages protéolytiques. Ces VEGFs lient et activent trois types de récepteurs à tyrosine kinase, le VEGFR 2, mais également les VEGFR 1 et 3 respectivement appelés KDR, Flt1 et VEGFR3. Les VEGFs lient également les neuropilines NP1 et NP2 qui agissent comme des co-facteurs pour les VEGFRs.

Le gène VEGFR2, également appelé KDR, (par la suite ce gène sera uniquement nommé VEGFR2) code pour le récepteur de type 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. C'est une tyrosine-protéine kinase qui agit comme un récepteur de surface cellulaire pour VEGFA, VEGFC et VEGFD. Il joue un rôle essentiel dans la régulation de l'angiogenèse, du développement vasculaire, de la perméabilité vasculaire et de l'hématopoïèse embryonnaire. Ce récepteur favorise la prolifération, la survie, la migration et

la différenciation des cellules endothéliales mais également la réorganisation du cytosquelette d'actine. Ce récepteur est constitué d'une partie extracellulaire constituée de 7 domaines de type immunoglobuline, d'une région transmembranaire et d'une partie intracellulaire contenant un domaine tyrosine-kinase (Shibuya, 2011).

5 Ainsi, l'industrie pharmaceutique s'est beaucoup intéressée à ces récepteurs dans le cadre de traitements contre le cancer. Des molécules destinées à bloquer l'activation des VEGFR ont été développées permettant ainsi de contrôler l'angiogenèse et, par voie de conséquence, la prolifération tumorale.

10 Bien que le récepteur de type 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, ou VEGFR2, trouve plusieurs applications dans le domaine médical, il n'a encore jamais été décrit comme marqueur de complication chez un patient simplement suspecté d'avoir une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux, autrement dit chez un patient considéré comme n'étant pas gravement malade. Contre toute attente, la Demanderesse a montré que la mesure du niveau d'expression du gène VEGFR2 permettait, de manière très précoce, et ce
15 même avant l'apparition de signe de sévérité, d'évaluer le risque de complication d'un patient suspecté d'avoir une infection.

20 De ce fait, l'invention présente donc une avancée importante dans le domaine de la stratification des patients. Le procédé selon l'invention possède l'avantage de pouvoir évaluer facilement le risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection et ne présentant pas les signes cliniques de sévérité (score de SOFA inférieur à deux), en disposant d'un marqueur directement mesurable, notamment par des automates d'analyse, et dont la mesure peut être faite dans un laboratoire de proximité, dès l'arrivée dans un centre d'urgence, chez son médecin traitant ou encore au lit du patient, et ainsi faire un tri lié à la nécessité de prendre en charge les patients les plus à risque parmi tous ces patients suspectés
25 d'avoir une infection.

 Ainsi, l'invention a pour premier objet un procédé d'évaluation *in vitro* ou *ex vivo* du risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, comprenant la mesure du niveau d'expression, dans un échantillon biologique issu dudit patient, d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2.

30 L'invention a également pour objet, un procédé de traitement d'un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- identifier les patients présentant un risque de complication en mettant en œuvre le procédé selon l'invention d'évaluation *in vitro* ou *ex vivo* du risque de complication chez ce patient et,

5

- adapter la gestion des soins de santé dudit patient identifié à l'étape précédente pour réduire le risque de complication.

10

Un autre objet de l'invention concerne un kit pour la mesure *in vitro* ou *ex vivo* du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et d'au moins un produit d'expression du gène uPAR chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, comprenant au moins un partenaire de liaison spécifique dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et au moins un partenaire de liaison spécifique dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR.

15

Enfin, un dernier objet de la présente invention est un kit pour la mesure *in vitro* ou *ex vivo* du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et au moins un produit d'expression du gène uPAR, dans un échantillon biologique, comprenant :

20

- des outils ou réactifs spécifiques permettant de mesurer les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR, dans ledit échantillon biologique, et

- un contrôle calibré pour contenir les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 qui correspondent à des quantités connues dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et

- un contrôle calibré pour contenir les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR qui correspondent à des quantités connues dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR.

25

Avant d'aller plus loin dans la description de l'invention, les définitions ci-après sont données afin d'en faciliter la compréhension.

Au sens de l'invention, les patients sont des patients suspectés d'avoir une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux. Autrement dit, ce sont des patients ne présentant pas de signes cliniques de sévérité.

30

On entend par patient suspecté d'avoir une infection un patient ayant une infection avérée ou étant suspecté d'avoir une infection par un professionnel de la santé sur des manifestations cliniques ou paracliniques.

Un professionnel de la santé est toute personne qui exerce ses compétences et son jugement médical, fournit un service lié au maintien, à l'amélioration de la santé de patients,

ou au traitement des individus blessés, malades, souffrant d'un handicap ou d'une infirmité en leur prodiguant des soins.

A titre d'exemples nous pouvons citer les professionnels de la santé suivants : le médecin, l'infirmier ou encore la sage-femme.

5 A titre d'exemples de manifestations cliniques et de façon non exhaustive, nous pouvons citer :

- pour un foyer infectieux pulmonaire : douleur thoracique, dyspnée, toux orientant le professionnel de la santé vers un foyer pulmonaire;

10 - pour un foyer infectieux cutané : érythème ou autre lésion cutanée inflammatoire ;

- pour un foyer infectieux urinaire (bas ou haut) : brûlures mictionnelles, pollakiurie ou dysurie, douleurs pelviennes, émission de pue au niveau du méat urinaire, douleurs lombaires unilatérales ;

15 - pour un foyer infectieux neuro-méningé: céphalées, photophobie, myalgie-arthralgies, trouble de la conscience ;

- un foyer infectieux digestif : douleurs abdominales, troubles du transit ;

- température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C ;

- rythme cardiaque supérieur à 90 battements par minute ;

- rythme respiratoire supérieur à 20 respirations par minute ;

20 - nombre de leucocytes supérieur à 12000/mm³ ou inférieur à 4000/mm³.

A titre d'exemples de manifestations paracliniques et de façon non exhaustive, nous pouvons citer :

- la mesure de la Procalcitonine ;

- la Lactatémie ;

25 - la mesure de la protéine C réactive ;

- le bilan hépatique ;

- la mesure de ALAT/SGPT (Alanine -Aminotransférase/Sérum Glutamopyruvate Transférase) et ASAT/SGOT (Aspartate-Aminotransférase/Sérum Glutamooxaloacétate Transférase) ;

30 - le bilan rénal (l'urée et la créatinine) ;

- l'ionogramme sanguin ;

- l'examen cyto bactériologique des urines ;

- la gazométrie artérielle ;
- la coagulation.

Le professionnel de la santé saura à l'aide des manifestations cliniques ou paracliniques déterminer si le patient est suspecté d'avoir une infection ou pas. Le patient dont on suspecte l'infection présentera un ou plusieurs signes cliniques et/ou paracliniques, par exemple ceux exemplifiés ci-dessus.

Dans le cadre de l'infection, l'infection peut être provoquée par la contamination du patient par n'importe quel agent infectieux, tel qu'un virus, une bactérie, un parasite, un champignon ou encore un protozoaire.

A titre d'exemples d'agent infectieux nous pouvons citer les virus tels que virus du VIH, SIV, FIV, VHC, VHB, VHA, VHE, virus VZV, CMV, EBV, VHS1, VHS2, les bactéries telles que *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*, *Borrelia burgdorferi stricto sensu*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia spielmanii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, les salmonelles, *Klebsiella*, *Legionella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema pallidum*, les levures telles que *Candida albicans*, les champignons tels que *Aspergillus fumigatus*, les *Mucorales*, etc. et les protozoaires tels que la *leishmania*, le *trichomonas vaginalis*, le *plasmodium*, etc.

De même, lorsque que le patient est suspecté d'une infection, elle peut toucher n'importe quel tissu ou organe. A titre d'exemples, on peut citer les infections :

- des voies urinaires et des organes génitaux ;
- des organes abdominaux ;
- des plaies et des tissus mous ;
- de la peau ;
- par cathéter ;
- du système nerveux central ;
- des valves cardiaques ;
- de l'appareil digestif dans sa globalité ou partiellement (estomac, duodénum, intestin grêle, colon, rectum et anus),
- de la vessie,
- de l'intestin (duodénum, intestin grêle, colon, rectum et anus) ;
- de la sphère ORL.

Selon un mode particulier de l'invention, l'infection est d'origine bactérienne.

Selon la présente invention, le patient est caractérisé par son score SOFA qui est strictement inférieur à 2, autrement dit, un patient ayant un score SOFA soit de 0, soit de 1. Autrement dit, selon la nouvelle définition de 2016, il s'agit de patients ne présentant pas de sepsis.

Les patients selon l'invention sont donc des patients ne présentant pas un état clinique grave. Par exemple, les patients ne sont pas en soins intensifs et/ou ne sont pas sous respiration mécanique ventilatoire.

Les patients selon l'invention, qui ne sont pas dans un état clinique grave, seront mis en contact avec les professionnels de santé, qui vont suspecter une infection, par exemple dans les cas suivants : dès leur arrivée dans un centre d'urgence, chez le médecin traitant lui-même ou encore à l'hôpital à son lit, ce qui constitue un autre mode de réalisation particulier.

Par évaluation du risque de complication, on entend l'identification parmi les patients suspectés d'avoir une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux, ceux qui vont voir leur état se détériorer au cours des heures qui suivent la mesure du niveau d'expression du marqueur et ceux qui ne vont pas voir leur état se détériorer au cours des heures qui suivent et ne nécessitant pas, par conséquent, de prise en charge par un service hospitalier spécialisé. Les patients les plus à risque de complication et pour lesquels il convient de mettre en place le plus tôt possible une stratégie pour limiter leur risque de complication sont dits patients à risque accru.

Selon la présente invention la complication se caractérise par au moins un des évènements suivants :

- l'augmentation du score SOFA d'au moins un point,
- l'apparition d'au moins une défaillance d'organe,
- la nécessité d'entrée en réanimation, ou
- le décès.

Dans le cadre de l'invention on entend par défaillance d'organe un fonctionnement anormal d'un organe qui se traduit par une anomalie clinique ou biologique de l'organe (cf. infra le calcul du score de SOFA).

A titre d'exemples de défaillance d'organe, on peut citer la défaillance respiratoire, cardiovasculaire, rénale, neurologique, hépatique ou encore les défaillances hématologiques.

Concernant les anomalies cliniques ou biologiques, on peut citer à titre d'exemples les définitions selon Fagon des défaillances d'organe (Fagon *et al.*, 1993) :

- défaillance respiratoire (au moins un des critères suivants) :
 - PaCO₂ < 60 mmHg avec FIO₂ = 0,21
 - ventilation artificielle
- défaillance cardiovasculaire (au moins un des critères suivants en l'absence d'hypovolémie) :
 - pression artérielle systolique < 90 mmHg avec signes d'hypoperfusion périphérique
 - utilisation de drogues inotropes ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle systolique > 90 mmHg
- défaillance cardiovasculaire (au moins un des critères suivants en l'absence d'hypovolémie) :
 - pression artérielle systolique < 90 mmHg avec signes d'hypoperfusion périphérique
 - utilisation de drogues inotropes ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle systolique > 90 mmHg
- défaillance rénale (au moins un des critères suivants en l'absence d'insuffisance rénale chronique) :
 - Créatininémie > 300 µmol/L
 - Diurèse < 500 mL/24 h ou < 180 mL /8 h
 - Nécessité d'une épuration extra-rénale
- défaillance neurologique (au moins un des critères suivants) :
 - Score de Glasgow ≤ 6 (en l'absence de sédation)
 - Apparition brutale d'un syndrome confusionnel
- défaillance hépatique (au moins un des critères suivants) :
 - bilirubine > 100 µmol/L
 - phosphate alcaline > x3
- défaillance hématologique (au moins un des critères suivants) :
 - Hématocrite ≤ 20%
 - Leucocytose < 2 000/mm³
 - Plaquettes < 40 000/mm³.

Dans le cadre de la présente invention, on entend qu'un patient a besoin d'entrer en réanimation lorsque son état nécessite un suivi continu des fonctions vitales et, le cas échéant, le recours à des méthodes de suppléance (transfusion de dérivés sanguins, remplissage

vasculaire, ventilation mécanique, catécholamines, hémodialyse, circulation extracorporelle, etc.). L'objectif final de la réanimation est la restauration de l'homéostasie.

La présence d'un risque de complication correspond au risque que la complication intervienne, par exemple dans les 5 jours, en particulier dans les 4 jours, notamment dans les 3 jours qui suivent le prélèvement d'échantillon et lorsqu'il y a plusieurs prélèvements dans les 5 jours, en particulier dans les 4 jours, notamment dans les 3 jours qui suivent le premier prélèvement d'échantillon.

Le procédé selon l'invention comprend la mesure du niveau d'expression, dans un échantillon biologique issu dudit patient, d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2.

D'une manière générale, le terme « échantillon » se réfère à une partie ou à une quantité, plus particulièrement une petite partie ou une petite quantité, prélevée à partir d'une ou plusieurs entités aux fins d'analyse. Cet échantillon peut éventuellement avoir subi un traitement préalable, impliquant par exemple des étapes de mélange et de dilution.

L'échantillon dans le cadre du procédé de l'invention est un échantillon biologique provenant du patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux à qui on souhaite évaluer le risque de complication dans les heures qui suivent la mesure du niveau d'expression du ou des marqueurs. En particulier, un tel échantillon biologique est choisi parmi ceux susceptibles de contenir un produit d'expression de VEGFR2 ou tout autre marqueur décrit par la suite.

L'échantillon biologique selon la présente invention peut être de différentes natures. En particulier, cet échantillon est un fluide biologique, par exemple choisi parmi le sang total (tel que collecté de la voie veineuse, c'est-à-dire contenant les cellules blanches et rouges, les plaquettes et le plasma), le sérum, le plasma, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le liquide céphalo-rachidien, également appelé liquide cérébro-spinal, et les urines. De préférence, l'échantillon biologique issu du patient est un échantillon de sang total, plasma, sérum ou tout dérivé.

Selon la présente invention, la mesure du niveau d'expression du gène VEGFR2 consiste à quantifier au moins un produit d'expression de ce gène.

Le produit d'expression au sens de l'invention est toute molécule biologique issue de l'expression du gène de VEGFR2 (SEQ ID N°1). A titre d'exemple, nous pouvons citer un transcriteur ARN, une protéine ou un polypeptide.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le produit d'expression du gène est un transcrit ARN. Par « transcrit », on entend les ARN, et en particulier les ARN messagers, issus de la transcription du gène VEGFR2. Plus précisément, les transcrits sont les ARN produits par l'épissage du gène. Ainsi dans ce mode de réalisation la mesure du niveau expression d'un ou plusieurs transcrits ARN du gène VEGFR2 peut être effectuée.

Le gène VEGFR2 a trois transcrits connus à ce jour, référencés dans la base Ensembl (*GRCh38.p10*) et identifiés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3

Nom du transcrit	Numéro d'identification	Taille théorique protéine	Séquences
KDR-201	ENST00000263923.4	1356 aa	SEQ ID N°2
KDR-202	ENST00000509309.1	Pas de protéine	-
KDR-203	ENST00000512566.1	Pas de protéine	-

Selon un mode de réalisation, l'expression d'un, de deux ou de trois transcrits choisis parmi les transcrits KDR-201 (SEQ ID N°2), KDR-202 et KDR-203 et leurs variants est mise en œuvre. Par variant on entend un ARN ayant une séquence présentant au moins 99% d'identité avec l'une desdites séquences des transcrits KDR-201, KDR-202, KDR-203. Le pourcentage d'identité est déterminé grâce à un logiciel d'alignement de séquences, tel que CLUSTALW (Thompson *et al.*, 1994). Un variant correspondra, en particulier, à un polymorphisme de la séquence du gène VEGFR2. Le transcrit du gène VEGFR2 préféré est le transcrit KDR-201 ou à un de ses variants présentant au moins 99% d'identité avec la séquence dudit transcrit, dont l'expression sera déterminée seule ou en association avec celle des autres variants. De préférence, seule l'expression du transcrit KDR-201 ou d'un de ses variants présentant au moins 99% d'identité avec la séquence dudit transcrit sera déterminée.

Toute méthode de mesure du niveau d'expression de transcrit d'ARN bien connue de l'homme du métier peut être utilisée pour la mise en œuvre de l'invention.

En règle générale, la mesure du niveau d'expression d'un transcrit d'ARN d'un gène cible peut comprendre une étape préliminaire d'extraction des ARN totaux d'un échantillon biologique. Cette étape est suivie d'une étape de transcription inverse de ces différents ARN afin d'obtenir leur ADN complémentaire (ADNc). Ensuite les ADNc spécifiques du gène cible sont amplifiés puis quantifiés.

L'extraction est mise en œuvre par tous les protocoles d'extraction et de purification d'acides nucléiques bien connus de l'homme du métier. A titre indicatif, l'extraction d'acides nucléiques peut être réalisée par lyse des cellules présentes dans l'échantillon biologique suivie d'une purification ou encore par extraction par du phénol, du chloroforme et de l'alcool. Ces étapes sont bien connues de l'homme du métier et sont décrites par exemple par Sambrook J et Russell DW (2017).

Ces étapes permettent d'extraire de l'échantillon biologique les ARN totaux, comprenant les ARN ribosomiaux, les ARN de transfert et les ARN messagers.

On réalise ensuite une réaction de transcription inverse à l'aide d'une enzyme transcriptase inverse qui permet d'obtenir, à partir d'un fragment d'ARN, un fragment complémentaire d'ADN (ADNc). La réalisation d'une telle étape est bien connue de l'homme du métier (Bustin SA *Journal of molecular endocrinology*, 2002, 29 : 23-39 ; Giulietti A *Methods*, 2001, 25 : 386-401). Lorsque l'on souhaite plus particulièrement obtenir uniquement les ADN complémentaires des ARN messagers, on réalise cette étape enzymatique en présence de fragments nucléotidiques comprenant uniquement des bases thymine (polyT), qui s'hybrident par complémentarité sur la séquence polyA des différents ARNm afin de former un complexe polyT-polyA qui sert alors de point de départ à la réaction de transcription inverse réalisée par l'enzyme transcriptase inverse. On obtient alors différents ADN complémentaires des différents ARN messagers initialement présents dans l'échantillon biologique.

Ensuite, dans le but d'amplifier spécifiquement les ADNc spécifiques du gène cible une réaction d'amplification enzymatique est réalisée. Une réaction d'amplification enzymatique est un processus générant de multiples copies d'un fragment nucléotidique par l'action d'au moins une enzyme. De telles réactions d'amplification sont bien connues de l'homme du métier et on peut citer notamment les techniques suivantes :

- PCR (Polymerase Chain Reaction), telle que décrite dans les brevets US4683195, US4683202 et US4800159 ;
- LCR (Ligase Chain Reaction), exposée par exemple dans la demande de brevet EP0201184 ;
- RCR (Repair Chain Reaction), décrite dans la demande de brevet WO90/01069 ;
- 3SR (Self Sustained Sequence Replication) avec la demande de brevet WO90/06995 ;

- NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) avec la demande de brevet WO91/02818 ;

- TMA (Transcription Mediated Amplification) avec le brevet US5399491 et

5 - LAMP (Loop mediated isothermal amplification) avec le brevet US6410278.

On parle alors d'amplicons pour désigner les polynucléotides générés par une technique d'amplification enzymatique. Préférentiellement, lorsque l'amplification enzymatique est une PCR, le réactif spécifique comprend au moins 2 amorces d'amplification
10 spécifiques afin d'amplifier une région particulière de l'ADN complémentaire de l'ARNm issu du gène cible. Lorsque l'amplification enzymatique est une PCR réalisée après une réaction de transcription inverse, on parle de RT-PCR.

Suite à cette étape d'amplification, le niveau d'expression du gène cible est déterminé par hybridation à l'aide d'au moins une sonde d'hybridation spécifique du produit
15 d'expression de ce gène cible.

Par sonde d'hybridation, on entend un fragment nucléotidique comprenant de 5 à 100 motifs nucléotidiques, notamment de 6 à 35 motifs nucléotidiques, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées pour former un complexe d'hybridation avec un
20 fragment nucléotidique cible. Dans la présente invention, le fragment nucléotidique cible peut être une séquence nucléotidique comprise dans un ARN messenger ou une séquence nucléotidique comprise dans un ADN complémentaire obtenu par transcription inverse dudit ARN messenger.

Les techniques d'hybridation sont bien connues de l'homme du métier, et on peut citer notamment la technique du Northern blot.

25 La quantification des ARNm, produits d'expression du gène cible, passe par une étape de détection de la réaction d'hybridation, entre la sonde d'hybridation et fragment nucléotidique cible.

Par détection on entend soit une détection directe par une méthode physique, soit une méthode de détection à l'aide d'un marqueur. De nombreuses méthodes de détection existent
30 pour la détection des acides nucléiques (Keller G.H., 1993; Kricka, 1999). Cette étape de détection ne donnera pas lieu, dans la majorité des cas, à un résultat visible lors du procédé de l'invention par celui qui met en œuvre l'invention. Selon un mode de réalisation, la quantité

dudit au moins un transcrit du gène VEGFR2 sera déterminée par au moins une des caractéristiques suivantes, pris seules ou en combinaison :

- par amplification enzymatique quantitative, de préférence par PCR en temps réel (RT-PCR quantitative ou QPCR) ;
- 5 - à l'aide d'au moins une sonde d'hybridation et/ou
- à l'aide d'au moins une amorce d'amplification.

La détermination de la quantité de plusieurs transcrits peut être mise en œuvre séquentiellement ou simultanément, selon les procédés classiquement connus de l'homme du métier, tels que décrits précédemment.

10 Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le produit d'expression mesuré est une protéine et/ou un polypeptide qui est le produit de la traduction d'au moins un des transcrits décrits ci-dessus. Ainsi, dans ce mode de réalisation, la mesure du niveau expression d'une ou plusieurs protéines et/ou polypeptides peut être effectuée.

 A ce jour trois isoformes de VEGFR2 issues du transcrit KDR-201 sont connues, dont
15 l'isoforme 1 (SEQ ID N°3), N°UniProt P35968-1, qui est la forme transmembranaire et les isoformes 2 (SEQ ID N°4) , N°UniProt P35968-2, et 3 (SEQ ID N°5), N°UniProt P35968-3, qui sont les formes plasmatiques, ou solubles, sécrétées du récepteur. Ces dernières se nomment sVEGFR2.

 Toutes les isoformes de VEGFR2 peuvent être utilisées, seules ou en combinaison, en
20 tant que marqueur(s) pour évaluer le risque de complication, chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux.

 La détermination de la quantité d'une ou plusieurs isoformes dans un échantillon biologique peut se faire selon les techniques largement connues de l'homme du métier pour déterminer la quantité, ou dose, d'un ou plusieurs analytes dans un échantillon biologique. A
25 titre d'exemples, on peut citer les dosages par immunoessais, tels qu'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) et RIA (Radio Immuno Assay), et les dosages par spectrométrie de masse, ce qui constitue un mode de réalisation de l'invention.

 Le dosage par immunoessai est une méthode bien connue de l'homme du métier et
30 largement utilisée dans le domaine de l'analyse d'échantillons biologiques. Il permet de quantifier des analytes dans des échantillons sous forme notamment de protéines

(antigènes/anticorps), de peptides et d'haptènes, comme par exemple les stéroïdes ou les vitamines, impliquant des réactions immunologiques entre l'analyte à détecter, dans le cas présent l'une des isoformes de VEGFR2, et un ou des partenaire(s) de liaison à cet analyte. Ces méthodes d'immunoessai sont basées sur des mesures permettant de quantifier les signaux émis au cours de l'analyse de l'échantillon biologique. La quantité de signaux détectée est généralement proportionnelle à la quantité, ou dose, d'analyte à mesurer (par exemple lors d'un dosage en sandwich) ou inversement proportionnelle à la quantité, ou dose, d'analyte à mesurer (par exemple dosage en compétition). Bien entendu, le terme « immuno » dans « immunoessai » par exemple, n'est pas à considérer dans la présente demande comme indiquant strictement que le partenaire de liaison est un partenaire immunologique, tel qu'un anticorps. En effet, l'homme du métier utilise également largement ce terme lorsque le partenaire de liaison, aussi appelé ligand, n'est pas un partenaire immunologique mais est par exemple un récepteur à l'analyte que l'on veut quantifier. Ainsi, il est connu de parler du dosage ELISA (« Enzyme-Linked Immunosorbent Assay » littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ») pour des dosages qui utilisent des partenaires de liaison non immunologiques, appelés plus largement en anglais « Ligand Binding Assay », que l'on pourrait traduire par « Dosage utilisant la liaison à un ligand », alors que le terme « immuno » est inclus dans l'acronyme ELISA. Par souci de clarté, les Demanderesses utiliseront dans toute la demande le terme « immuno » pour tout dosage utilisant un partenaire de liaison, même quand il n'est pas un partenaire immunologique.

A titre d'exemple, comme partenaire de liaison aux isoformes de VEGFR2, on peut citer les anticorps, les fractions d'anticorps, les nanofitines, les aptamères (Ochsner U.A. *et al.*, 2014) ou toute autre molécule qui est connue pour avoir une interaction avec la VEGFR2 à rechercher, telle que les lipopolysaccharides (Bucki R. *et al.*, 2005)

Les anticorps partenaires de liaison sont par exemple soit des anticorps polyclonaux, soit des anticorps monoclonaux dont l'obtention est largement connue de l'homme du métier. De tels anticorps pour les isoformes de VEGFR2 sont disponibles dans le commerce, comme par exemple l'anticorps polyclonal suivant : Human VEGF R2/KDR/Flk-1 Biotinylated Antibody ref : BAF357 biothechne® et l'anticorps monoclonal suivant : Human VEGF R2/KDR/Flk-1 Antibody ref : MAB3573 biothechne®.

A titre d'exemple de fragments d'anticorps, on peut citer les fragments Fab, Fab', F(ab')₂ ainsi que les chaînes scFv (Single chain variable fragment), dsFv (Double-stranded

variable fragment). Ces fragments fonctionnels peuvent notamment être obtenus par génie génétique.

L'immunoessai pour déterminer la quantité de la ou des isoformes de VEGFR2 met en œuvre de préférence deux partenaires de liaison des isoformes de VEGFR2. L'un des deux partenaires peut être couplé à un marqueur pour former un conjugué ou un traceur. L'autre partenaire de liaison peut être capturé sur un support solide. On parle alors de partenaire de capture pour ce dernier et partenaire de détection pour le premier.

Comme indiqué précédemment, le signal mesuré émis lors de l'immunoessai est alors proportionnel à la quantité, ou dose, de l'isoforme VEGFR2 dans l'échantillon biologique.

Pour corréler le signal obtenu à la quantité, ou à la concentration dans l'échantillon biologique, il convient d'utiliser un modèle mathématique préétabli à partir d'une gamme étalon. Cette gamme étalon sera obtenue préalablement de façon connue. En quelques mots, l'obtention d'une gamme étalon consiste à mesurer le signal généré par des quantités ou concentrations croissantes et connues de l'isoforme VEGFR2, à tracer la courbe donnant le signal en fonction de la quantité, ou concentration, et à trouver un modèle mathématique qui représente la manière la plus fidèle possible cette relation. Le modèle mathématique sera utilisé pour déterminer par extrapolation les quantités, ou concentrations, de l'isoforme VEGFR2 inconnues, contenues dans l'échantillon biologique à tester.

Par marqueur utilisé pour former le conjugué, on entend, notamment, toute molécule contenant un groupement réactif avec un groupement du partenaire de liaison, directement sans modification chimique, ou après modification chimique pour inclure un tel groupement, laquelle molécule est capable de générer directement ou indirectement un signal détectable. Une liste non limitative de ces marqueurs de détection directe consiste en :

- les enzymes qui produisent un signal détectable par exemple par colorimétrie, fluorescence, luminescence, comme la peroxydase de raifort, la phosphatase alcaline, la β -galactosidase, la glucose-6-phosphate déshydrogénase ;
 - les chromophores comme les composés fluorescents, luminescents, colorants, ;
 - les molécules radioactives comme le ^{32}P , le ^{35}S ou le ^{125}I ;
 - les molécules fluorescentes telles que les Alexa ou les phycocyanines ;
- et
- les sels électrochromiluminescents tels que des dérivés organo-métalliques à base d'acridinium ou de ruthénium.

Des systèmes indirects de détection peuvent aussi être utilisés, comme par exemple des ligands capables de réagir avec un anti-ligand. Le ligand correspond alors au marqueur pour constituer, avec le partenaire de liaison, le conjugué.

5 Les couples ligand/anti-ligand sont bien connus de l'homme du métier, ce qui est le cas par exemple des couples suivants : biotine/streptavidine, haptène/anticorps, antigène/anticorps, peptide/anticorps, sucre/lectine, polynucléotide/complémentaire du polynucléotide.

10 L'anti-ligand peut alors être détectable directement par les marqueurs de détection directe décrits précédemment ou être lui-même détectable par un autre couple ligand/anti-ligand, et ainsi de suite.

Ces systèmes indirects de détection peuvent conduire, dans certaines conditions, à une amplification du signal. Cette technique d'amplification du signal est bien connue de l'homme du métier, et l'on pourra se reporter aux demandes de brevet antérieures FR2781802 ou WO95/08000 de la Demanderesse.

15 Selon le type de marquage utilisé, l'homme du métier ajoutera des réactifs permettant la visualisation du marquage ou l'émission d'un signal détectable par tout type d'appareil de mesure approprié, comme par exemple un spectrophotomètre, un spectrofluorimètre, un densitomètre ou encore une caméra haute définition.

20 L'immunoessai peut également comprendre d'autres étapes connues de l'homme du métier, telles que des étapes de lavage et des étapes d'incubation.

L'immunoessai peut être un essai en une étape ou en deux étapes, comme cela est largement connu de l'homme du métier. En quelques mots, un immunoessai en une étape comprend la mise en présence de l'échantillon à tester simultanément avec les deux partenaires de liaison, alors qu'un immunoessai en deux étapes comprend la mise en présence
25 de l'échantillon à tester d'une part avec le premier partenaire de liaison, puis le complexe analyte-premier partenaire de liaison ainsi formé est mis en présence du deuxième partenaire de liaison.

30 La spectrométrie de masse, qui peut se substituer aux techniques précédemment développées que sont notamment les immunoessais. Elle est mise en œuvre dans un spectromètre de masse. C'est un outil puissant de plus en plus utilisé pour l'analyse et la quantification de différents types de molécules dans des échantillons biologiques. De façon générale, tout type de molécule pouvant être ionisé peut être quantifiée en fonction de sa masse moléculaire à l'aide d'un spectromètre de masse. Selon la nature de la molécule à

quantifié, d'origine protéique ou métabolique, certaines technologies de spectrométrie de masse peuvent être plus adaptées. Néanmoins, quelle que soit la méthode de spectrométrie de masse utilisée pour la quantification, cette dernière comprend une étape d'ionisation de la molécule cible en ions dits moléculaires et une étape de séparation des ions moléculaires obtenus en fonction de leur masse. Un spectromètre de masse mesure le rapport de la masse sur la charge (m/z) de molécules ionisées qui est corrélé à la molécule cible à analyser.

Il s'agit d'une méthode largement connue de l'homme du métier et décrite dans la demande de brevet WO2016181066 déposée par la Demanderesse.

Dans le cadre de l'invention, lorsqu'il y a plusieurs produits d'expression mesurés, ils peuvent être de même nature mais également de différentes natures. Autrement dit, ils peuvent être de nature moléculaire (transcrit ARN, ARNm) et/ou de nature protéique (protéine, polypeptide).

Que le produit d'expression du gène soit un ARN ou une protéine, le procédé de l'invention peut comprendre ou consister en la mise en œuvre des étapes consistant à :

- mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
- comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence prédéterminée, et
- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.

Les différentes étapes du procédé ci-dessus sont mises en œuvre séquentiellement.

La mesure de la quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2, est mise en œuvre comme décrit précédemment. Par commodité, on appellera échantillon biologique issu d'un patient pour lequel on souhaite évaluer le risque de complication, échantillon à tester.

Dans la deuxième étape du procédé, la quantité dudit au moins un produit d'expression ou une valeur dérivée de cette quantité va être comparée à une valeur de référence prédéterminée, afin d'évaluer le risque de complication.

La détermination d'une valeur de référence est largement connue de l'homme du métier. Elle consiste notamment à mettre en œuvre une méthode de dosage identique, ou pour le moins comparable, à celle mise en œuvre dans le procédé de l'invention, dans des échantillons biologiques des deux populations étudiées, et à déterminer la valeur du test

(quantité) permettant de faire une discrimination entre ces deux populations, dans le cas présent entre celle qui va se compliquer et celle qui ne va pas se compliquer.

Une valeur dérivée de la quantité peut par exemple être la concentration absolue, calculée grâce à une courbe de calibration.

5 La valeur de référence prédéterminée, utilisée pour comparer la quantité mesurée dans le cadre de l'invention, sera déterminée à partir du ou des mêmes produits d'expression du gène VEGFR2 que ceux ou celui quantifié(s) dans l'échantillon biologique à tester.

10 Les échantillons à partir desquels sont déterminées les valeurs de référence, encore nommés « échantillons de référence », peuvent être de différentes natures, et notamment de nature biologique tel que mentionné ci-dessus s'agissant de l'échantillon à tester (fluides biologiques). Avantageusement, ces échantillons biologiques de référence sont de même nature que celle de l'échantillon biologique à tester ou tout du moins d'une nature compatible pour constituer une référence quant à la quantification du ou des produits d'expression du gène VEGFR2 sélectionné(s). Par exemple, ce seront des échantillons biologiques
15 correspondant au même fluide biologique que celui de l'échantillon à tester, comme des échantillons de sang total, de sérum ou de plasma. Le ou les échantillons de référence utilisés sont, de préférence, issus de personnes ayant les mêmes caractéristiques ou une majorité de caractéristiques communes, notamment du même sexe et/ou d'un âge similaire ou identique et/ou de même origine ethnique, avec celles du sujet ou patient suspecté d'avoir une infection
20 sans sepsis chez qui on souhaite évaluer le risque de complication.

En revanche, le ou les échantillons de référence utilisés seront issus de patients suspectés d'une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux au moment du prélèvement d'échantillon biologique. Leur évolution vers une complication ou non aura néanmoins été documentée a posteriori pour savoir s'ils appartiennent à la population qui s'est compliquée
25 ou à celle qui ne s'est pas compliquée.

Pour la détermination de la valeur de référence et la quantification dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans l'échantillon à tester, on utilisera de préférence des échantillons prélevés au même moment, c'est-à-dire dès la caractérisation du patient comme étant suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, ou au plus
30 tard 24h après.

On sait que, de façon générale, les résultats des tests de mesure d'analytes dépendent en grande partie des caractéristiques du ou des partenaires de liaison utilisés. Ainsi, dans le cas de la quantification de protéines ou polypeptides à l'aide d'un partenaire de liaison, tels

que les anticorps, les résultats dépendent en particulier des caractéristiques des partenaires utilisés, tels que la nature, le degré d'affinité avec l'analyte ou la taille, des caractéristiques des compositions, etc. e, et que ces caractéristiques influent sur les valeurs mesurées. On conçoit donc qu'il n'est pas possible de donner des valeurs de référence précises et que la ou
 5 les valeurs de référence adaptées à test utilisé peuvent être déterminées dans chaque cas par de simples expériences de routine. Il en va de même avec la détection moléculaire.

La détermination de la valeur de référence selon l'invention se fait sur un échantillonnage de patients significatif, c'est-à-dire sur un nombre d'échantillons minimal pour obtenir des résultats statistiquement pertinents et donc représentatifs de la population
 10 étudiée.

L'homme du métier saura déterminer la valeur de référence avec laquelle la quantité dudit au moins un produit d'expression déterminée pour ledit échantillon biologique ou la valeur dérivée de cette quantité utilisée pour la comparaison doit être comparée, en fonction de la comparaison à effectuer. Il faut bien comprendre que l'on appelle ici valeur de référence
 15 soit une valeur discrète, soit un intervalle de valeurs correspondant à une zone d'indétermination. Bien évidemment, lorsque la valeur mesurée est incluse dans l'intervalle d'indétermination, ou est très proche de la valeur de référence dans le cas d'une valeur discrète, on ne peut pas conclure définitivement et il convient de conduire des investigations supplémentaires.

La détermination de la valeur de référence, ou valeur du test (quantité), permettant de faire une discrimination entre ces deux populations peut être calculée grâce à la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic Curve). Cette courbe est un graphe obtenu en portant en abscisse la fraction de faux positifs, c'est-à-dire la Spécificité comme définie ci-après, et en ordonnée la fraction de vrais positifs, c'est-à-dire la Sensibilité comme définie ci-après, pour
 25 différentes valeurs de seuil fixées. Elle représente tous les couples Sensibilité/Spécificité lorsque le seuil de décision varie sur l'étendue des valeurs observées du test. Une façon globale de quantifier l'efficacité diagnostique d'un test est d'exprimer sa performance par l'aire sous la courbe R.O.C. Par convention, cette aire est toujours $\geq 0,5$. Les valeurs de l'aire sous la courbe R.O.C. varient entre 0,5 (pas de différence de distribution des valeurs de
 30 dosage entre les deux sous-groupes ; la courbe R.O.C. correspond à la bissectrice) et 1 (parfaite séparation des valeurs de dosage des deux sous-groupes ; la courbe R.O.C. passe par le point (0, 1)). L'aire sous la courbe R.O.C. est une expression quantitative de la position de

la courbe R.O.C. par rapport au point (0, 1) (Hanley, J.A. and McNeil, B.J., 1982 ; Zweig, M. H. and Campbell G., 1993).

La sensibilité représente le pourcentage de Vrais Positifs parmi la totalité des Positifs, reconnus comme tels. Elle exprime l'aptitude du test à détecter les échantillons biologiques réellement positifs, qui correspondent à la pathologie. Dans un langage « probabiliste », elle correspond à la probabilité d'observer un résultat Positif sachant l'échantillon Positif.

La spécificité représente le pourcentage de Vrais Négatifs parmi la totalité des Négatifs, reconnus comme tels. Elle exprime l'aptitude du test à ne pas diagnostiquer positifs des échantillons réellement négatifs, qui correspondent à un individu sain. Dans un langage « probabiliste », elle correspond à la probabilité d'observer un résultat Négatif sachant l'échantillon Négatif.

Selon le procédé de l'invention, lorsque la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 est inférieure à la valeur de référence, alors le patient suspecté d'avoir une infection testé est un patient à risque accru de complication. Au contraire, lorsque la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 est supérieure à ladite valeur de référence, cela signifie que le patient suspecté d'avoir une infection testé n'est pas un patient à risque accru de complication. Un patient à risque accru est tel que défini précédemment.

La détermination du risque de complication peut également être mise en œuvre en mesurant la quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans un échantillon biologique de test à deux temps différents.

Ainsi, dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé peut comprendre ou consister en la mise en œuvre des étapes consistant à :

- mesurer une première quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,
- mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,
- calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T2 et la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T1, donnant une valeur Δ ,

- comparer la valeur Δ obtenue à la précédente étape, à une valeur de référence déterminée à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas.

5 - établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.

De préférence, le premier prélèvement à un instant T1 aura lieu dans les 12 heures qui suivent l'identification du patient comme étant suspecté d'avoir une infection et ayant un score SOFA inférieur à deux et le deuxième prélèvement à un instant T2 aura lieu dans les 24 heures (T24) qui suivent le premier prélèvement à l'instant T1.

Après détermination de la deuxième quantité, ce mode de réalisation particulier de l'invention comprend une étape de calcul de la variation entre la quantité du produit d'expression du gène VEGFR2 à T2 et celle à T1, donnant une valeur Δ .

Le calcul de la valeur Δ peut être effectué par tout calcul connu de l'homme du métier permettant de mettre en évidence une différence entre une quantité à T1 et une quantité à T2.

A titre d'exemples, on peut citer les trois façons suivantes de calculer la valeur Δ :

- selon la formule suivante (I) :

$$(VEGFR2 \text{ à } T1) - (VEGFR2 \text{ à } T2) \text{ (I).}$$

Dans ce cas, la valeur Δ a la même grandeur que la quantité (VEGFR2 à T1) ou (VEGFR2 à T2) déterminée.

- la valeur Δ peut correspondre au taux de variation relative et est calculée selon l'une des formules suivantes (II) ou (II)' :

$$\frac{VEGFR2 \text{ à } T1 - VEGFR2 \text{ à } T2}{VEGFR2 \text{ à } T1} \text{ (II) ou } \frac{VEGFR2 \text{ à } T1 - VEGFR2 \text{ à } T2}{VEGFR2 \text{ à } T1} \times 100 \text{ (II)'}$$

Dans ce cas, la valeur Δ est soit un taux (II) soit un pourcentage (II)'.

25 - la valeur Δ peut correspondre à la différence de quantité par unité de temps et est calculée selon la formule suivante (III) :

$$\frac{VEGFR2 \text{ à } T2 - VEGFR2 \text{ à } T1}{T2 - T1} \text{ (III)}$$

Dans ce cas, la valeur Δ a comme grandeur une unité de quantité par unité de temps.

Le procédé comprend une étape de comparaison de la valeur Δ , obtenue à la précédente étape, à une valeur de référence déterminée à partir de deux populations de

patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas.

La détermination de la valeur de référence se fait comme indiqué précédemment. Dans ce cadre, elle nécessite également deux temps de prélèvement des échantillons de référence.

5 Le procédé selon ce mode de réalisation permet de conclure sur le niveau de risque de complication chez le patient duquel est issu l'échantillon biologique, une valeur Δ inférieure à ladite valeur de référence signifiant que le patient testé est un patient à risque accru de complication, et une valeur Δ supérieure à ladite valeur de référence signifiant que le patient testé n'est pas un patient à risque accru de complication. Un patient à risque accru est tel que
10 défini précédemment.

Le procédé de l'invention peut être amélioré en mesurant également le niveau d'expression d'au moins un produit d'expression d'au moins un autre gène, en outre de la mesure du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2. Ainsi, la combinaison d'au moins deux marqueurs permet d'améliorer la spécificité et la sensibilité
15 du procédé d'évaluation du risque de complication.

Ainsi, un mode de réalisation de l'invention comprend ou consiste également à la mesure du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène uPAR.

Toutes les indications et préférences mentionnées ci-dessus s'agissant de la quantification du ou des produits d'expression du gène VEGFR2 sélectionné(s) s'appliquent
20 indifféremment au gène uPAR, que ce soit pour la quantification dans un échantillon à tester ou dans un échantillon de référence.

Tout comme pour VEGFR2, le ou les produits d'expression du gène uPAR (SEQ ID N°6) au sens de l'invention, peut ou peuvent être toute molécule biologique issue de l'expression de l'un de ce gène. A titre d'exemple nous pouvons citer un transcrit ARN, une
25 protéine ou un polypeptide.

Le gène uPAR (urokinase-type plasminogen activator), également appelé PLAUR (il sera uniquement nommé uPAR par la suite), code pour le récepteur de l'activateur du plasminogène urokinase et, compte tenu de son rôle dans la localisation et la promotion de la formation de plasmine, influence probablement de nombreux processus chez le patient sain et
30 malade liés à l'activation du plasminogène de surface cellulaire et à la dégradation localisée de la matrice extracellulaire. Il se lie à la fois à la pro-protéine et aux formes matures de l'activateur du plasminogène urokinase et permet l'activation de la pro-enzyme liée au

récepteur par la plasmine. Plusieurs variants de transcription résultent de l'épissage alternatif de ce gène (*NCBI Reference Sequence Database*, Juillet 2008).

La base Ensembl (GRCh38.p10) a recensé 16 transcrits issus de la transcription du gène uPAR. Ces transcrits sont identifiés dans le tableau 2 ci-dessous.

5 Tableau 4

Nom du transcrit	Numéro d'identification	Taille théorique protéine	Séquences
PLAUR-201	ENST00000221264.8	290 aa	SEQ ID N°7
PLAUR-203	ENST00000340093.7	335 aa	SEQ ID N°8
PLAUR-202	ENST00000339082.7	281 aa	SEQ ID N°9
PLAUR-214	ENST00000601723.5	286 aa	SEQ ID N°10
PLAUR-207	ENST00000593939.5	152 aa	-
PLAUR-213	ENST00000599892.5	226 aa	-
PLAUR-212	ENST00000599546.1	78 aa	-
PLAUR-205	ENST00000593447.5	133 aa	-
PLAUR-216	ENST00000602141.5	152 aa	-
PLAUR-209	ENST00000595038.5	154 aa	-
PLAUR-206	ENST00000593714.5	185 aa	-
PLAUR-210	ENST00000597107.1	46 aa	-
PLAUR-208	ENST00000594364.1	Pas de protéine	-
PLAUR-204	ENST00000593396.1	Pas de protéine	-
PLAUR-215	ENST00000601876.1	Pas de protéine	-
PLAUR-211	ENST00000598875.1	Pas de protéine	-

Trois isoformes de ce récepteur sont recensées, l'isoforme 1 (SEQ ID N°11), N°UniProt Q03405-1, également appelé uPAR1 ou encore GPI-ancré, qui est la forme membranaire, et les isoformes 2 (SEQ ID N°12), N°UniProt Q03405-2, et 3 (SEQ ID N°13), N°UniProt Q03405-3, qui sont les formes plasmatiques, ou solubles, sécrétées du récepteur. Les formes solubles de uPAR se nomment suPAR.

Tout comme pour le gène VEGFR2, dans le cadre de la présente invention, ledit au moins un transcrit du gène uPAR qui est mesuré, est choisi parmi les transcrits mentionnés dans le tableau 2 et leurs variants, la séquence d'un variant présentant au moins 99% d'identité avec l'une des séquences desdits transcrits. Le pourcentage d'identité est déterminé grâce à un logiciel d'alignement de séquences, tel que CLUSTALW. Un variant correspondra, en particulier, à un polymorphisme de la séquence du gène choisi.

De manière identique, dans le cadre de la présente invention, toutes les isoformes, issues du gène uPAR, référencées ci-dessus peuvent être utilisées en tant que marqueur pour évaluer le risque de complication, chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux.

Les partenaires de liaison aux isoformes de ce marqueur, cités ci-dessus, sont de mêmes natures que ceux décrits pour VEGFR2.

De tels anticorps pour les isoformes de uPAR sont disponibles dans le commerce, comme par exemple l'anticorps polyclonal suivant : Human uPAR Biotinylated Antibody ref : BAF807 biotechne[®], et les anticorps monoclonaux suivants : Human uPAR Antibody ref : MAB807 biotechne[®].

De manière identique, pour le ou les marqueurs cités en combinaison avec VEGFR2, lorsqu'il y a plusieurs produits d'expression mesurés, ils peuvent être de même nature mais également de différentes natures. Autrement dit, ils peuvent être de nature moléculaire (transcrit ARN, ARNm) et/ou de nature protéique (protéine, polypeptide).

Selon un mode de réalisation, lorsque le marqueur uPAR est utilisé, le procédé de la présente invention comprend ou consiste en la mise en œuvre des étapes consistant à :

- mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression de VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
- mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression de uPAR dans ledit échantillon biologique du patient,
- comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence S_{VEGFR2} prédéterminée ; et
- comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence S_{uPAR} prédéterminée,

- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat des comparaisons.

Les différentes étapes de mesures de quantité peuvent être mises en œuvre séquentiellement ou simultanément. De même, les différentes étapes de comparaisons aux valeurs de référence peuvent être mises en œuvre séquentiellement ou simultanément.

Les étapes de détermination des quantités des produits d'expression de ces marqueurs et détermination de la valeur de référence pour chaque marqueur sont mises en œuvre comme décrit précédemment.

De même, les étapes de comparaisons aux valeurs de référence sont mises en œuvre comme décrit précédemment.

Le procédé dans le cadre de ce mode de réalisation, permet de conclure à un risque accru de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, lorsque la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 est inférieure à la valeur de référence S_{VEGFR2} et la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR est supérieure à la valeur de référence S_{uPAR} . Ce même procédé permet de conclure que le patient testé, suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, n'est pas un patient à risque accru de complication lorsque la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 est supérieure à la valeur de référence S_{VEGFR2} et la valeur de la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR est inférieure à la valeur de référence S_{uPAR} .

Comme indiqué précédemment, la détermination du risque de complication peut également être mise en œuvre en mesurant la quantité des produits d'expression des différents marqueurs dans un échantillon biologique de test à deux temps différents. Aussi, un autre mode de réalisation est un procédé qui comprend ou consiste en la mise en œuvre des étapes consistant à :

- mesurer une première quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,
- mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,

- mesurer une première quantité d'au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,

5 - mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,

- calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T2 et la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T1, donnant une valeur Δ_{VEGFR2} ,

10 - calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR à T2 et la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR à T1, donnant une valeur Δ_{uPAR} ,

15 - comparer la valeur Δ_{VEGFR2} à une valeur de référence déterminée ΔS_{VEGFR2} à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas,

- comparer la valeur Δ_{uPAR} à une valeur de référence déterminée ΔS_{uPAR} à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas,

20 - établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat des comparaisons.

Toutes les étapes de mesures de quantité, de calculs de variations et comparaisons avec des valeurs de référence sont mises en œuvre comme décrit précédemment.

25 Les différentes étapes de mesures de quantité, les différentes étapes de calculs de variations et les différentes étapes de comparaisons avec des valeurs de référence par rapport aux différents marqueurs peuvent être mises en œuvre séquentiellement ou simultanément, dans la mesure où bien entendu la chronologie mesure à T1, mesure à T2, comparaison à une valeur de référence et établissement d'une conclusion est respectée pour chaque marqueur. Par exemple la mesure de la quantité uPAR peut être réalisée à partir d'un premier prélèvement effectué au moment l'identification du patient comme étant suspecté d'avoir une
30 infection et la mesure des quantités de VEGFR2 à partir d'un partir d'un premier prélèvement effectué 6 heures après l'identification du patient comme étant suspecté d'avoir une infection.

Comme précédemment, les premiers prélèvements à un instant T1 peuvent avoir lieu dans les 12 heures qui suivent l'identification du patient comme étant suspecté d'avoir une infection et les deuxièmes prélèvements à un instant T2 peuvent avoir lieu dans les 24 heures (T24) qui suivent les premiers prélèvements à l'instant T1.

5 Les temps de prélèvement, T1 et T2, pour le marqueur uPAR peuvent être identiques à ceux de VEGFR2 mais peuvent également être différents.

Le procédé dans le cadre de ce mode de réalisation, permet de conclure à un risque accru de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, lorsque la valeur Δ_{VEGFR2} est inférieure à ladite valeur de référence ΔS_{VEGFR2} et lorsque la valeur Δ_{uPAR} est supérieure à la valeur de référence ΔS_{uPAR} . Ce même procédé permet de conclure que le patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux n'est pas un patient à risque accru de complication, lorsque la valeur Δ_{VEGFR2} est supérieure à ladite valeur de référence ΔS_{VEGFR2} et lorsque la valeur de référence ΔS_{uPAR} est inférieure à la valeur de référence ΔS_{uPAR} .

15 La détermination du risque de complication peut également être mise en œuvre en utilisant le calcul d'un score lié aux différents marqueurs utilisés. Aussi, le procédé selon ce mode de réalisation particulier comprend ou consiste en la mise en œuvre des étapes consistant à:

- 20 - mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
- mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression uPAR dans ledit échantillon biologique du patient,
- calculer un score d'une combinaison à partir des quantités déterminées aux étapes précédentes,
- 25 - comparer le score de la combinaison à un score de référence prédéterminée, et
- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.

30 Les étapes de mesures des quantités des produit d'expression de ces marqueurs sont mises en œuvre comme décrit précédemment et peuvent être mises œuvres séquentiellement ou simultanément.

Le score selon peut-être une combinaison type multiplication, ratio ou seuil avec pondération différente de au moins deux marqueurs.

Les différents marqueurs quantifiés peuvent également être combinés au moyen de divers algorithmes mathématiques bien connus de l'homme du métier.

5 Le score de référence, ou valeur seuil, peut être une multiplication des valeurs de références déterminées pour chacun des marqueurs, une division de ces valeurs de références lorsque la combinaison est un ratio ou encore une équation de type $y=ax+by$ intégrant des pondérations différentes pour chaque marqueur.

10 Le procédé selon ce mode de réalisation particulier permet de conclure à un risque accru de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, lorsque le score de la combinaison est supérieur au score de référence et permet de conclure que le patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux n'est pas un patient à risque accru de complication, lorsque le score de la combinaison est inférieur au score de référence.

15 Selon un autre mode de réalisation préférentiel du procédé ci-dessus, les étapes de calcul et comparaison du score peuvent être remplacées par l'établissement d'un arbre décisionnel.

L'arbre de décision selon le procédé de l'invention est un outil d'aide à la décision représentant un ensemble de choix sous la forme graphique d'un arbre. Les différentes 20 décisions possibles sont situées aux extrémités des branches (les « feuilles » de l'arbre), et sont atteints en fonction de décisions prises à chaque étape.

L'homme du métier saura aisément construire ce type d'arbre décisionnel. Voici à titre d'exemple la construction d'un arbre décisionnel :

Si :

- 25
- concentration en transcrit KDR-201 (VEGFR2) < X picoM, et
 - concentration en transcrit PLAUR-203 (uPar) > Y picoM.
- Alors le patient est considéré comme étant à risque de complication.

30 L'invention concerne en outre un procédé de traitement de patients basés sur l'évaluation du risque fournie par les méthodes décrites ci-dessus.

Ainsi l'invention a également pour objet, un procédé de traitement d'un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste, en outre, en des étapes consistant à :

- identifier les patients présentant un risque de complication en mettant en œuvre un procédé d'évaluation *in vitro* ou *ex vivo* du risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux selon l'invention et,

- adapter la gestion des soins de santé dudit patient identifié à l'étape précédente pour réduire le risque de complication.

Un patient identifié comme étant à risque accru de complication peut avoir une gestion des soins de santé adaptée dans le but de réduire le risque de complication et, par exemple, afin de réduire le risque de développer un sepsis, un choc septique ou encore le risque de mort.

A titre d'exemples de gestion des soins, on peut citer un traitement immunostimulant ou encore un traitement antibiotique prophylactique, les deux traitements pouvant être associés et/ou orienter vers un service de soins continus ou de réanimation afin de réduire le risque de complication, par exemple réduire le risque de développer un sepsis, un choc septique ou même le risque de mort dans les jours qui suivent la mesure du niveau d'expression du ou des marqueurs.

Des exemples de traitements immunostimulants appropriés pour prévenir le risque de complication sont, sans limitation, le traitement par GM-CSF, IL7, IFN γ ou encore anti-PD1.

Des exemples de traitements antibiotiques prophylactiques appropriés pour prévenir la pneumonie sont décrits en particulier dans les *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* (30 ; 2011 ; 168-190).

Inversement, un patient ne présentant pas de risque de complication pourra être orienté rapidement vers un service d'hospitalisation de jour, par exemple un service d'infectiologie, plutôt que de rester dans un service avec un monitoring rapproché dont il n'aura pas besoin.

Pour la mise en œuvre des procédés de l'invention, lorsqu'on utilise comme marqueurs au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et au moins un produit d'expression du gène uPAR, l'invention a pour autre objet un kit pour prédire le risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, comprenant au moins un partenaire de liaison spécifique d'au moins un produit

d'expression du gène VEGFR2 et au moins un partenaire de liaison spécifique d'au moins un produit d'expression du gène uPAR.

En particulier, l'invention concerne les kits pour la mesure du niveau d'expression, *in vitro* ou *ex vivo*, d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et au moins un produit d'expression du gène uPAR, dans un échantillon biologique, comprenant :

- des outils ou réactifs spécifiques permettant de mesurer les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR, dans ledit échantillon biologique, et
- un contrôle calibré pour contenir les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 qui correspondent à des quantités connues dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et
- un contrôle calibré pour contenir les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR qui correspondent à des quantités connues dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR.

Un contrôle contient une quantité connue en un ou plusieurs produits d'expression du ou des marqueurs cités dans la présente demande. De préférence, le contrôle contient une quantité connue en un ou plusieurs produits d'expression d'un seul des marqueurs cités dans la présente demande.

Ce contrôle peut être soit un échantillon synthétique contenant une quantité calibrée en produit(s) d'expression du ou des gènes d'intérêt, ou un échantillon biologique dont on connaît la ou les quantités en produit(s) d'expression du ou des gènes d'intérêt.

Selon un mode de réalisation particulier, ledit partenaire de liaison spécifique d'un produit d'expression du kit selon l'invention est au moins une sonde d'hybridation et/ou au moins une amorce d'amplification, ou au moins un anticorps, ou au moins un fragment d'anticorps, ou au moins une protéine d'affinité, ou au moins un aptamère.

L'invention couvre également l'utilisation d'un kit selon l'invention pour réaliser le procédé de l'invention, et en particulier pour prédire le risque de complication, chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux.

Tous les modes de réalisation qui sont mentionnés ci-dessus concernant les procédés, objets de la présente invention, toutes les caractéristiques et leurs combinaisons s'appliquent au kit selon l'invention et à son utilisation.

Selon un mode de réalisation particulier, ledit partenaire de liaison spécifique d'un produit d'expression du kit selon l'invention est au moins une sonde d'hybridation et/ou au

moins une amorce d'amplification, ou au moins un anticorps, ou au moins un fragment d'anticorps, ou au moins une protéine d'affinité, ou au moins un aptamère.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples suivants qui sont donnés à titre illustratif et non limitatif, ainsi qu'à l'aide des figures 1 à 3, dans lesquelles :

- la Figure 1 représente des boîtes à moustaches (ou diagrammes en boîte) qui correspondent à des représentations graphiques des niveaux d'expression des protéines sVEGFR2 et suPAR dans un prélèvement effectué dès l'admission aux urgences (T0) en fonction de la survenue ou non de complications chez des patients : A. Niveaux d'expressions de sVEGFR2 à T0; B. Niveaux d'expressions de suPAR à T0 ;
- la Figure 2 représente des boîtes à moustaches (ou diagrammes en boîte) qui correspondent à des représentations graphiques des niveaux d'expression des protéines sVEGFR2 et suPAR dans un prélèvement effectué six heures après le premier prélèvement (T6) en fonction de la survenue ou non de complications chez des patients : A. Niveaux d'expressions de sVEGFR2 à T6 ; B. Niveaux d'expressions de suPAR à T6 ;
- La Figure 3 représente des boîtes à moustaches (ou diagrammes en boîte) qui correspondent des représentations graphiques de la variation du niveau d'expression du marqueur sVEGFR2 entre le premier prélèvement sanguin dès l'admission aux urgences (T0) et le second prélèvement sanguin six heures après le premier prélèvement (T6) en fonction de la survenue ou non de complications chez des patients.
- la Figure 4 représente la courbe ROC apparente de l'association entre la combinaison sVEGFR2 et suPAR à T0 (premier prélèvement sanguin dès l'admission aux urgences) et la probabilité de complication des patients pendant les 72h suivant le premier prélèvement T0.

EXEMPLES

Exemple 1 : Obtention et préparation des échantillons sanguins

Cette étude observationnelle rétrospective a été conduite chez des patients de 19 à 101 ans (111 hommes, 122 femmes, âge médian: 53 ans) fraîchement admis dans le service

des urgences de 14 centres hospitaliers français et belges entre 2015 et 2017 pour la prise en charge d'une infection suspectée. Ces patients sont tous hospitalisés pour une suspicion d'infection. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de 18 ans ou plus ;
- 5 - patients présentant un seul site d'infection aiguë suspectée ou confirmée par le clinicien sur des manifestations cliniques ou paracliniques ;
- patients admis aux urgences présentant au moins deux critères parmi les suivants:
 - 10 ○ température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C ;
 - rythme cardiaque supérieur à 90 battements par minute ;
 - rythme respiratoire supérieur à 20 respirations par minute ou PaCO₂ < 32 mmHg ;
 - nombre de leucocytes supérieur à 12000/mm³ ou inférieur à 4000/mm³.
- 15 - patients ayant un score SOFA inférieur à 2 ;
- patients présentant des symptômes depuis moins de 72h à leur arrivée aux urgences ;
- personnes affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ; et
- 20 - patients consentant à sa participation à l'étude.

Les critères cliniques d'exclusion étaient les suivants :

- patients arrivés dans un service d'urgences depuis plus de 12 heures ;
- patients présentant un choc septique à son arrivée aux urgences (défaillance d'organe et hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat (jusqu'à 20ml/kg sur 1h) et/ou la nécessité d'utilisation de catécholamines) ;
- 25 - patients présentant une défaillance aiguë d'organes à l'arrivée aux urgences d'origine autre que septique ;
- patients hospitalisé dans la semaine précédant l'inclusion ;
- 30 - patients immunodéprimés (HIV, Transplantés, patients sous chimiothérapie, patients recevant un traitement >20 mg/jour de Prednisolone ou équivalent) ;

- patients avec une pathologie connue parmi les pathologies non-infectieuses potentiellement associée à un SIRS ;

- patients avec un sepsis diagnostiqué dans les 30 jours avant la date d'inclusion ;

- 5 - patients ayant été déjà inclus dans l'étude ;
- personnes refusant de signer le formulaire de consentement écrit ;
- personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale ;
- femmes enceintes, parturientes ou qui allaites ;
- personnes faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice.
- 10 - personne privée de libertés par une décision judiciaire ou administrative et personne hospitalisée sans consentement en vertu des articles L.3212-1 et 3213-1 qui ne relèvent pas de l'article L.1122-8 du Code de la Santé Publique.

233 patients ont été inclus dans l'étude. Tous ces patients remplissaient les critères suivants :

- 15 - le premier prélèvement sanguin a été réalisé au maximum dans les 12 premières heures suivant l'arrivée du patient dans le service d'urgence (T0) ;
- le second prélèvement sanguin a été réalisé entre 4 et 8 heures (T6±2h) suivant le premier prélèvement sanguin (T0) ;
- l'évaluation de la complication a été observée par un comité
- 20 d'adjudication dans les 72 heures (T72) suivant le premier prélèvement sanguin (T0) ; et
- la mortalité est évaluée à 28 jours suivant l'arrivée du patient dans le service d'urgence.

La complication a été déterminée par un comité d'adjudication composé de 3

25 médecins indépendants à l'étude. Ce comité détermine la complication en fonction de plusieurs critères ; notamment, l'apparition de nouvelles défaillances d'organes (augmentation du score de SOFA), le décès ou encore la nécessité d'entrée en réanimation.

Parmi les 233 patients de cette cohorte, 36 patients (21%) vont se compliquer dans les 72h suivant leur admission (« COMPLICATION ») et 185 patients (79%) ne vont pas se

30 compliquer (« NON COMPLICATION »).

Exemple 2 : Dosage de la forme soluble du récepteur du VEGF (sVEGFR2)

Les plasmas humains ont été collectés à T0 et T6 à partir de patients décrit ci-dessus dans l'exemple 1.

La protéine sVEGFR2 a été dosée à l'aide des anticorps commercialisés par Biotechne® (Ac monoclonal anti Human VEGFR2 (KDR) ref : MAB3573, et Human VEGF R2/KDR/Flk-1 Antibody Antigen Affinity-purified Polyclonal Goat IgG ref : AF357) et d'un test ELISA utilisant l'automate Vidas® (bioMérieux). Pour ce faire, le test ELISA a été construit en utilisant les réactifs de la cartouche du kit Vidas® B.R.A.H.M.S. PCT™ (bioMérieux, Cat. No.30450) sans utiliser les anticorps et les calibrateurs contrôles.

Le VIDAS® est un automate multiparamétrique d'immunoanalyses. Il s'agit d'un système fermé pour tests unitaires, offrant une grande flexibilité. Cet automate se caractérise par sa robustesse, sa flexibilité, sa facilité d'utilisation et est destiné aux laboratoires de petite et moyenne taille. Il permet de réaliser des tests de routine, de confirmation et des tests à forte valeur médicale.

La détection se fait par la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) dans le sérum ou le plasma. Le principe de dosage ELFA correspond à la combinaison de réactions immunoenzymatiques à une détection en point final en fluorescence. L'enzyme utilisée est la phosphatase alcaline qui catalyse la réaction d'hydrolyse du substrat, le 4-méthyl-ombelliferyl phosphate en un produit ; le 4-méthyl-ombellifère. Le produit émet à une longueur d'onde de 450 nm après excitation à 370 nm. Les résultats sont analysés automatiquement par le VIDAS® et exprimés en intensité de fluorescence relative ou RFV (pour « Relative Fluorescent Value »). Cette valeur de RFV est déterminée en soustrayant la valeur du bruit de fond (BKG) à la valeur brute obtenue.

Les réactifs ont été utilisés tels que décrits dans la notice, avec les modifications suivantes :

1. Les cônes ont été sensibilisés avec l'anticorps monoclonal MAB3573 à une concentration de 2.5 µg/ml. (coating indirect avec un premier Ac anti-souris à 10µg/ml puis Ac anti-sVEGFR2 à 2.5µg/ml) ;
2. Le contenu du quatrième puits de la cartouche du kit Vidas® B.R.A.H.M.S. PCT™ a été remplacé par 400 µl d'anticorps de révélation (ref. : AF357), couplé à la biotine, dilué à 1 µg/ml ;
3. Les échantillons de plasmas (200µl) ont été utilisés directement purs ;
4. La réaction ELISA a été réalisée à l'aide de l'automate Vidas® et du protocole du kit Vidas® B.R.A.H.M.S. PCT™;

5. Les résultats ont été obtenus sous forme de valeurs brutes après soustraction du bruit de fond (lecture du substrat avant réaction). Une courbe étalon a été établie en dosant une gamme de concentrations du marqueur sous forme de protéine recombinante (Recombinant Human VEGF R2/KDR/Flk-1 Fc Chimera. Biotechne[®] ref : 357-KD-050). La courbe étalon a été tracée en reportant en abscisse la concentration du marqueur et en ordonnée le signal lu par Vidas[®] (RFV ou Relative Fluorescence Value). La concentration de marqueur présente dans le sérum a été calculée en reportant la concentration correspondant au signal RFV lu par Vidas[®].

Exemple 3 : Dosage de la forme soluble du récepteur de uPA (suPAR) par ELISA

Du sérum humain a été collecté à T0 et T6 à partir de patients décrits dans l'exemple 1.

Les taux sanguins de suPAR ont été mesurés à l'aide de sérums congelés (échantillons conservés à -80°C). Les échantillons ont été analysés en utilisant le kit ELISA commercial suPARnostic[®] AUTO Flex marqué CE/IVD, selon les instructions du fabricant (Virogates, Birkerød, Danemark). Le test suPARnostic[®] ELISA est basé sur un test ELISA sandwich double anticorps monoclonal simplifié, dans lequel les échantillons de sérums et les anti-suPAR conjugués à la peroxydase sont d'abord mélangés puis incubés dans des micro-puits pré-enrobés anti-suPAR. Les standards suPAR recombinants du kit sont calibrés et permettent de calculer une courbe étalon. Les concentrations de suPAR sont déterminées en ng/ml de plasma. Le test a été validé pour mesurer les niveaux de suPAR entre 0,6 et 22 ng/ml.

Exemple 4 : Dosage de la PCT

Les sérums humains ont été collectés à T0 et T6 à partir de patients décrit ci-dessus dans l'exemple 1.

La protéine PCT a été dosée à l'aide de l'automate Vidas[®] (bioMérieux) et du test commercial IVD Vidas[®] B.R.A.H.M.S. PCT[™] (bioMérieux, Cat. No.30450) selon les instructions du fabricant. De la même manière que dans l'exemple 2, la concentration de marqueur présente dans le sérum a été calculée en reportant le signal RFV lu par Vidas[®] sur une courbe étalon.

Exemple 5 : Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R version 3.4.0 . Les différences observées ont été considérées comme significatives pour des valeurs de p, ou p-value, inférieures à 0.05.

5 Association entre le niveau d'expression des marqueurs sVEGFR2 et suPAR et la survenue ou non de complication

La capacité prédictive de la mesure du niveau d'expression des marqueurs a été étudiée au regard de la survenue ou non de complications chez les patients dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement sanguin à T0. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été
10 utilisé pour caractériser cette association.

Les niveaux d'expression de VEGFR2 et suPAR à T0 et T6 ont été mesurés, comme décrit ci-dessus dans les échantillons sanguins de 233 patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux. Les résultats sont présentés dans le tableau 5 et sur les Figures 1 et 2.

15 Tableau 5

	Mann-Whitney (p-value)	
	sVEGFR2	suPAR
T0	<0.0001	0,02
T6	<0,001	0,00737

Les résultats présentés aux Figures 1 et 2 donne, en ordonnées, le niveau d'expression de sVEGFR2 (en pg/mL) et suPAR (en ng/mL) à T0 et T6, en fonction de la survenue ou non de complications chez des patients.

20 Ces résultats montrent une association significative ($p < 0.05$) entre le niveau d'expression des marqueurs sVEGFR2 et suPAR à T0 et à T6 et la complication dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement sanguin à T0. La protéine sVEGFR2 montre de meilleurs performances à T0 et T6 que suPAR.

Le niveau d'expression des marqueurs étudiés permet donc de discriminer les patients
25 qui vont se compliquer dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement sanguin à T0 de ceux qui ne vont pas compliquer.

Plus précisément, les patients chez qui des complications vont survenir, présentent des niveaux d'expression de sVEGFR2 plus faibles que les patients qui ne vont souffrir d'aucune complication. Concernant suPAR les patients chez qui des complications vont survenir,

présentent des niveaux d'expression plus élevés que les patients qui ne vont souffrir d'aucune complication.

Association entre la variation du niveau d'expression de sVEGFR2 et la survenue ou non de complication

5 Au-delà de l'association entre le niveau d'expression de sVEGFR2 et la survenue de complication, l'association entre la différence de niveau d'expression de sVEGFR2 mesurée dans deux prélèvements successifs, réalisés entre 4 et 8 heures d'intervalle, et la survenue de complication dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement de a été observée.

10 Le niveau d'expression de sVEGFR2 à T0 et T6 a été mesuré, comme décrit ci-dessus dans les échantillons de plasmas de 233 patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux. Pour chaque patient la variation a été calculée selon la formule suivante :

$$\Delta = \frac{sVEGFR2 \text{ à } T0 - sVEGFR2 \text{ à } T6}{sVEGFR2 \text{ à } T0}$$

15 Les résultats sont présentés à la Figure 3 donnant, en ordonnées, le résultat de variation entre T0 et T6 (Δ selon la formule ci-dessus), en fonction de la survenue ou non de complications chez des patients, patients dont le suivi clinique a montré qu'ils ont ensuite vu leur état se détériorer (« COMPLICATION ») et patients dont le suivi clinique a montré qu'ils ne vont pas se détériorer (« NON COMPLICATION »).

20 Ces résultats montrent que la variation entre T0 et T6 du niveau d'expression de sVEGFR2 est différenciellement associée (p-value=0,01) à la complication des patients dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement.

Plus précisément, les patients qui ont vu leur état se détériorer présentent une variation du niveau d'expression de sVEGFR2 entre T0 et T6 plus élevée que les patients qui ne vont souffrir d'aucune complication.

25 Association entre le niveau d'expression de sVEGFR2 et suPAR et la probabilité de complication

30 L'association des variables sVEGFR2 et suPAR avec le statut du patient (dans le cas présent «COMPLICATION ») a été testée au moyen d'une régression logistique. La force de l'association a été estimée avec le calcul des Odd Ratios (ORs), qui est le ratio de la probabilité que le patient ait au moins une complication sur la probabilité que le patient n'ait pas de complication.

Pour chaque variable quantitative : niveau d'expression de sVEGFR2 et suPAR, l'Odd Ratio est interprété de la façon suivante :

- OR = 1 : pas d'association
- OR < 1 : une augmentation du 1er au 3ème quartile est associée à une diminution du risque de complication
- OR > 1 : une augmentation du 1er au 3ème quartile est associée à une augmentation du risque de complication

L'IQR est l'écart interquartile. L'IQR est une mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le troisième et le premier quartile.

L'IQR.OR a été mesuré pour les échantillons sanguins de 233 patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux.

Le modèle de régression logistique a également été réalisé pour analyser les performances du ratio des niveaux d'expression de sVEGFR2 et suPAR. L'objectif étant de montrer que le ratio des marqueurs est significativement associé avec le risque de complication dans les 72 heures qui suivent le premier prélèvement.

Les résultats sont donnés dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6

Marqueurs	IQR.OR	p-value
sVEGFR2	0,36 (1,7-4,8)	$1,19. 10^{-4}$
suPAR	1,49 (1,1-2,1)	$2,09. 10^{-2}$
sVEGFR2/suPAR	1,74 (1,3-2,4)	$5,13. 10^{-4}$

La valeur de l'IQR.OR pour le marqueur sVEGFR2 sur la population étudiée est de 0.36 avec une p-value égale à 0.0001. Ainsi, les patients avec un niveau d'expression de sVEGFR2 faible (1ème quartile) ont une probabilité de complication significativement plus élevée (2.76 fois) que les patients avec un niveau d'expression élevé (3ème quartile).

La valeur de l'IQR.OR pour le marqueur suPAR sur la population étudiée est de 1,49 avec une p-value égale à 0.02. Ainsi, les patients avec un niveau d'expression de suPAR élevé (3ème quartile) ont une probabilité de complication significativement plus élevée (1,49 fois) que les patients avec un niveau d'expression faible(1er quartile).

La valeur de l'IQR.OR pour le ratio entre sVEGFR2 et suPAR est de 1,74 avec une p-value égale à 0.0005. Ainsi, les patients avec un ratio d'expression entre sVEGFR2 et suPAR

élevé (3ème quartile) ont une probabilité de complication significativement plus élevée (1.74 fois) que les patients avec un ratio d'expression bas (1er quartile).

Analyse de la performance prédictive sVEGFR2 et suPAR seuls et en combinaison

5 Afin d'analyser la performance prédictive (sensibilité/spécificité) des marqueurs sVEGFR2 et suPAR seuls et en combinaison à T0, les aires sous la courbe (AUC : Area Under Curve) ont été calculées ainsi que la spécificité maximum, la valeur négative prédictive (NPV) maximum et la valeur positive prédictive maximum ont été évaluées pour une sensibilité minimum imposée à 0,90. Les résultats sont est représentée dans le tableau 5 et la Figure 4.

10 Tableau 5

Marqueur à T0	AUC	95% CI	Sensibilité imposé min =0.90		
			Spécificité max	NPV Max	PPV max
sVEGFR2	0,70	0,614 - 0,783	0,17	0,87	0,22
suPAR	0,61	0,516 – 0,701	0,18	0,87	0,22
sVEGFR2+suPAR	0,72	0,641 - 0,8	0,31	0,92	0,25

15 Les marqueurs montrent de très bonnes performances globales à T0. Néanmoins sVEGFR2 montre de meilleurs performances globales à T0 (AUC=0.70). De plus les résultats montrent que la combinaison des marqueurs sVEGFR2 et suPAR permettent d'augmenter les performances globales du test pronostic. (cf. Figure 4).

Références bibliographiques

- Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 30 ; 2011 ; 168-190
- Asehnoune K *et al.*, 2014, Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicenter phase 3, randomized placebo-controlled trial, Lancet Respir Med, 2:706-16
- Bio-Rad Laboratories, 2006, Real-Time PCR: Applications Guide
- Boom R *et al.*, 1990, Rapid and simple method for purification of nucleic acids, J. Clin. Microbiol. 28, 495–503
- Bucki R *et al.*, 2005, Inactivation of Endotoxin by Human Plasma Gelsolin, Biochemistry, 44 (28)
- Buh Gasparic M *et al.*, 2010, Comparison of nine different real-time PCR chemistries for qualitative and quantitative applications in GMO detection, Anal. Bioanal. Chem. 396, 2023–2029
- Bustin SA, 2002, Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problemsn Journal of molecular endocrinology, 29 : 23-39
- Chahin A *et al.*, 2015, The novel immunotherapeutic oligodeoxynucleotide IMT504 protects neutropenic animals from fatal *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia and sepsis, Antimicrob Agents Chemother, 59(2):1225-9
- Chee, M *et al.*, 1996, Accessing genetic information with high-density DNA arrays, Science 274, 610–614
- Cheng J *et al.*, 1998, Preparation and hybridization analysis of DNA/RNA from *E. coli* on microfabricated bioelectronic chips, Nat. Biotechnol. 16, 541–546
- Cheng J *et al.*, 1996, Mol. Diagn. J. Devoted Underst. Hum. Dis. Clin. Appl. Mol. Biol. 1, 183–200
- Clontech, 2003, BD QZyme Assays for Quantitative PCR

- Cloonan N. *et al.*, 2008, Stem cell transcriptome profiling via massive-scale mRNA sequencing, *Nat. Methods* 5, 613–619
- Duck P *et al.*, 1990, Probe amplifier system based on chimeric cycling oligonucleotides, *BioTechniques* 9, 142–148
- 5 - Eamon P. Raith, *et al.*, Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017; 317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328
- Emrich SJ *et al.*, 2007, Gene discovery and annotation using LCM-454
10 transcriptome sequencing, *Genome Res.* 17, 69–73
- Essader AS *et al.*, 2005, A comparison of immobilized pH gradient isoelectric focusing and strong-cation-exchange chromatography as a first dimension in shotgun, *Proteomics*, 5, 24–34
- Fagon *et al.*, 1993, Characterization of intensive care unit patients using a model
15 based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model, *Intensive Care Med*;19:137-44
- Fortin T *et al.*, 2009, Clinical Quantitation of Prostate-specific Antigen Biomarker in the Low Nanogram/Milliliter Range by Conventional Bore Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (Multiple Reaction Monitoring)
20 Coupling and Correlation with ELISA Tests. *Mol. Cell Proteomics*, 8(5) : 1006-1015
- Ginot F, 1997, Oligonucleotide micro-arrays for identification of unknown mutations: how far from reality?, *Hum. Mutat.* 10, 1–10
- Goblet C *et al.*, 1989, One-step amplification of transcripts in total RNA using
25 the polymerase chain reaction, *Nucleic Acids Res.* 17, 2144
- Giulietti A *et al.*, 2001, An overview of real-time quantitative PCR: applications to quantify cytokine gene expression, *Methods*, 25 : 386-401

- Hanley JA and McNeil BJ, 1982, The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve, *Radiology*, 143 : 29-36
- Hellemans J *et al.*, 2007, qBase relative quantification framework and software for management and automated analysis of real-time quantitative PCR data, *Genome Biol.* 8, R19
- Jensen JU *et al.*, 2011, Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial, *Crit Care Med*, 39(9):2048-58
- Keller GH and Manak MM, 1993. *DNA Probes*, p. 137-196. Stockton Press, Stockton Press
- Kricka LJ, 1999, Nucleic acid detection technologies -- labels, strategies, and formats, *Clin. Chem.* 45, 453–458
- Koch S and Claesson-Welsh L, 2012, Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J.*, 437(2) : 169-183
- Lambert ML SC *et al.*, 2011, Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to european intensive-care units : a cohort study, *Lancet Infect Dis*, 11:30-8
- Levison PR *et al.*, 1998, Recent developments of magnetic beads for use in nucleic acid purification, *J. Chromatogr. A* 827, 337–344
- Levy MM *et al.*, International Sepsis Definitions Conference, *Intensive Care Med.* Apr;29(4):530-8
- Livache T *et al.*, 1994, Preparation of a DNA Matrix via an Electrochemically Directed Copolymerization of Pyrrole and Oligonucleotides Bearing a Pyrrole Group, *Nucleic Acids Res.* 22, 2915–2921
- Mhlanga MM and Malmberg L, 2001, Using molecular beacons to detect single-nucleotide polymorphisms with real-time PCR, *Methods San Diego Calif* 25, 463–471

- Michel PE *et al.*, 2003, Protein fractionation in a multicompartiment device using Off-Gel, isoelectric focusing, *Electrophoresis*, 24, 3–11
- Millauer B *et al.*, High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis, *Cell*. 1993;72:835–846
- 5 - Mortazavi, A *et al.*, 2008, Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq, *Nat. Methods* 5, 621–628
- Nazarenko I *et al.*, 2002, Multiplex quantitative PCR using self-quenched primers labeled with a single fluorophore, *Nucleic Acids Res.* 30, e37
- 10 - Nazarenko IA *et al.*, A closed tube format for amplification and detection of DNA based on energy transfer, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25, 2516–2521
- NCBI Reference Sequence Database, Juillet 2008
- Oschsner UA *et al.*, 2014, Systematic selection of modified aptamer pairs for diagnostic sandwich assays, *BioTechniques*, 56: 125-133
- 15 - Pease AC *et al.*, 1994, Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 5022–5026
- Puisieux F *et al.*, 1993, Prophylactic antibiotherapy using cefapirin in the surgery of duodenal ulcer : a randomized clinical trial, *Ann Fr Anesth Reanim*, 12(3) :289-92
- 20 - Ramsay G, 1998, DNA chips: state-of-the art, *Nat. Biotechnol.* 16, 40–44
- Sambrook J et Russell DW, 2017, Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol:Chloroform, *Cold Spring Harb Protoc*, doi:10.1101
- Shibuya M, 2011, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis, *Genes Cancer*, 2(12): 1097–1105
- 25 - Shibuya M *et al.*, 1990, Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family, *Oncogene*. 1990 Apr;5(4):519-24

- Sigma, 2008, qPCR Technical Guide
- Thompson JD *et al.*, 1994, CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 11;22(22):4673-80
- 5
- Vincent J L & Coll, The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ Dysfunction / failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710
- Wada T *et al.*, 2013, The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *Journal of Inflammation*, 10:6
- 10
- Zweig M H and Campbell G, 1993, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots : a fundamental evaluation tool in clinical medicine, *Clin. Chem.*, 39/4 : 561-577

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'évaluation *in vitro* ou *ex vivo* du risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, comprenant la mesure du niveau d'expression, dans un échantillon biologique issu dudit patient, d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit d'expression du gène est un transcrit ARN.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit d'expression est une protéine ou un polypeptide.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes consistant à :
 - mesurer la quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
 - comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence prédéterminée, et
 - établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes consistant à :
 - mesurer une première quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,

- mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,
 - calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T2 et la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T1, donnant une valeur Δ ,
 - comparer la valeur Δ obtenue à la précédente étape, à une valeur de référence déterminée à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas,
 - établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant également la mesure du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène uPAR.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes consistant à :
- mesurer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
 - mesurer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique du patient,
 - comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence S_{VEGFR2} prédéterminée ; et
 - comparer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR déterminée pour ledit échantillon biologique ou une valeur dérivée de cette quantité, à une valeur de référence S_{uPAR} prédéterminée ;

- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat des comparaisons.
8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes consistant à :
- mesurer une première quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,
 - mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,
 - mesurer une première quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique patient issu d'un premier prélèvement au temps T1,
 - mesurer une deuxième quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique patient issu d'un second prélèvement au temps T2,
 - calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T2 et la quantité d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 à T1, donnant une valeur Δ_{VEGFR2} ,
 - calculer la variation entre la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR à T2 et la quantité d'au moins un produit d'expression du gène uPAR à T1, donnant une valeur Δ_{uPAR} ,
 - comparer la valeur Δ_{VEGFR2} à une valeur de référence déterminée ΔS_{VEGFR2} à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas,

- comparer la valeur Δ_{uPAR} à une valeur de référence déterminée ΔS_{uPAR} à partir de deux populations de patients suspectés d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, l'une s'étant compliquée et l'autre pas,
- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat des comparaisons.

9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre des étapes consistant à :

- mesurer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 dans ledit échantillon biologique du patient,
- mesurer la quantité dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique du patient,
- calculer un score d'une combinaison à partir des quantités déterminées aux étapes précédentes,
- comparer le score de la combinaison à un score de référence prédéterminé, et
- établir une conclusion quant au risque de complication, à partir du résultat de la comparaison.

10. Kit pour la mesure *in vitro* ou *ex vivo* du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et d'au moins un produit d'expression du gène uPAR chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux, comprenant au moins un partenaire de liaison spécifique dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et au moins un partenaire de liaison spécifique dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR.

11. Kit pour la mesure *in vitro* ou *ex vivo* du niveau d'expression d'au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et d'au moins un produit d'expression du gène uPAR, dans un échantillon biologique, comprenant :

- des outils ou réactifs spécifiques permettant de mesurer les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR dans ledit échantillon biologique, et
 - un échantillon contrôle qui est un échantillon calibré pour contenir les quantités dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR qui correspondent à des quantités connues dudit au moins un produit d'expression du gène VEGFR2 et dudit au moins un produit d'expression du gène uPAR.
12. Kit selon la revendication 10 ou 11, dans lequel le partenaire de liaison spécifique d'un produit d'expression est (i) au moins une sonde d'hybridation et/ou au moins une amorce d'amplification, ou (ii) au moins un anticorps, ou au moins un fragment d'anticorps, ou au moins une protéine d'affinité, ou au moins un aptamère.

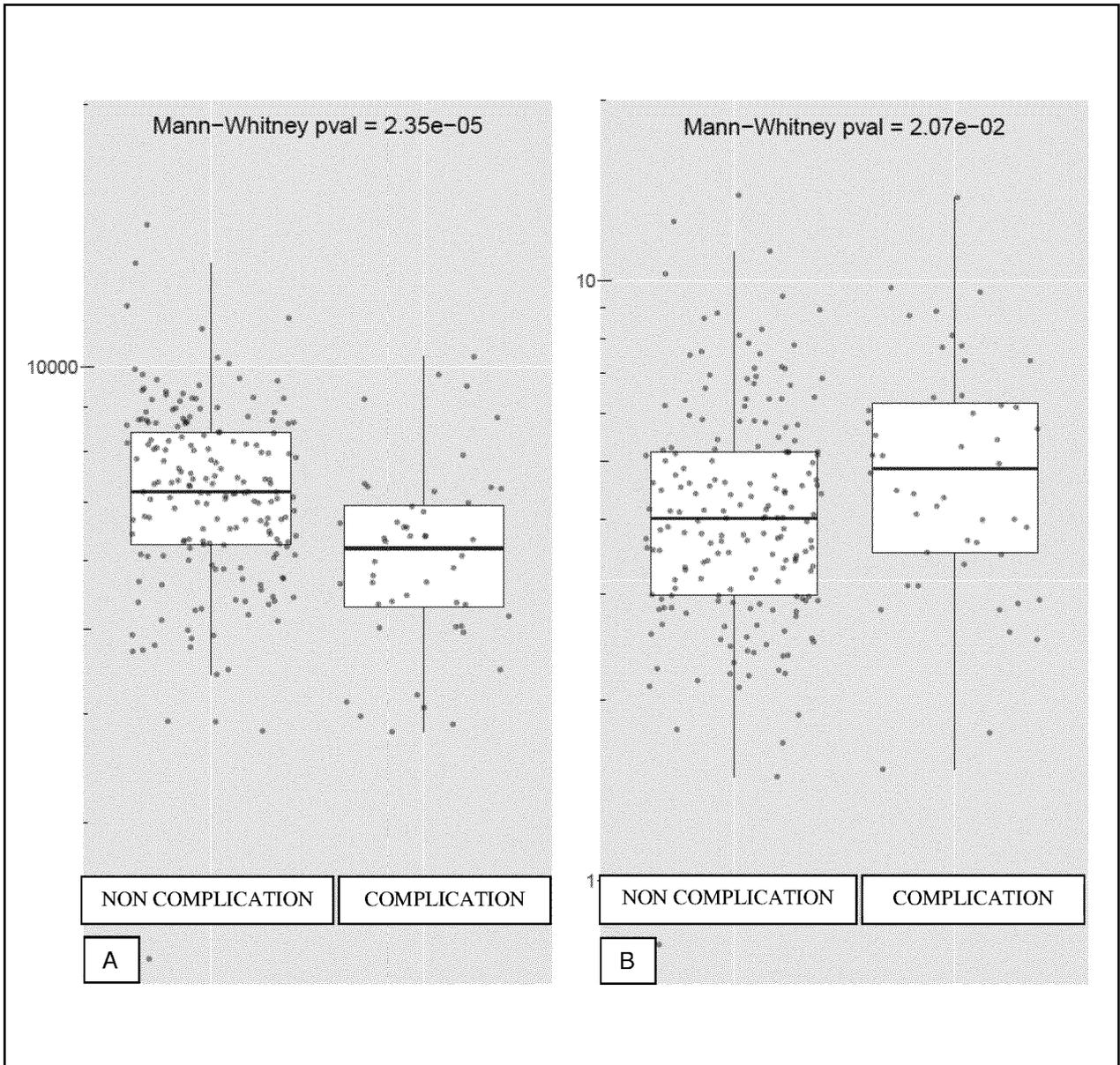


Figure 1

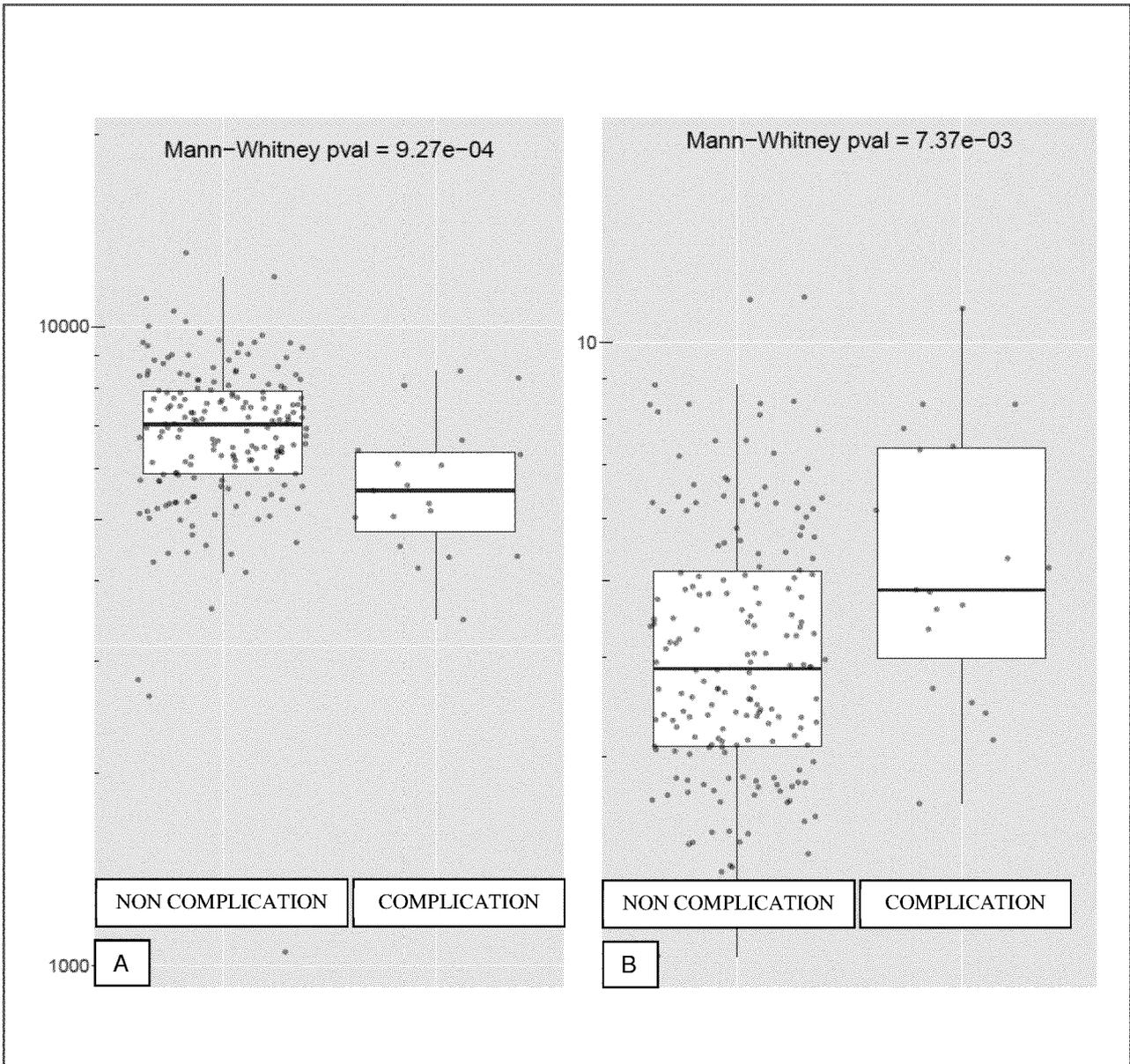


Figure 2

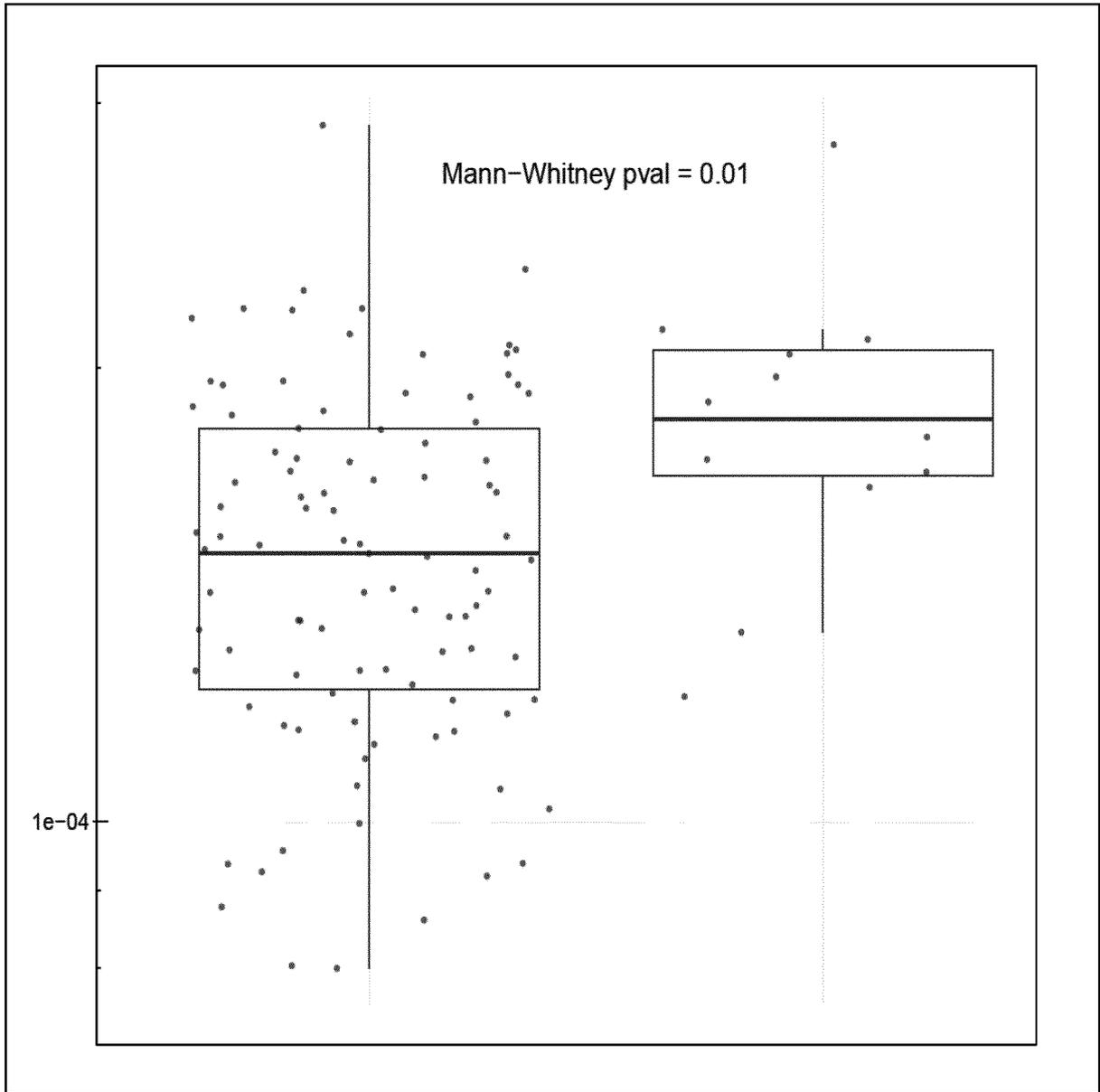


Figure 3

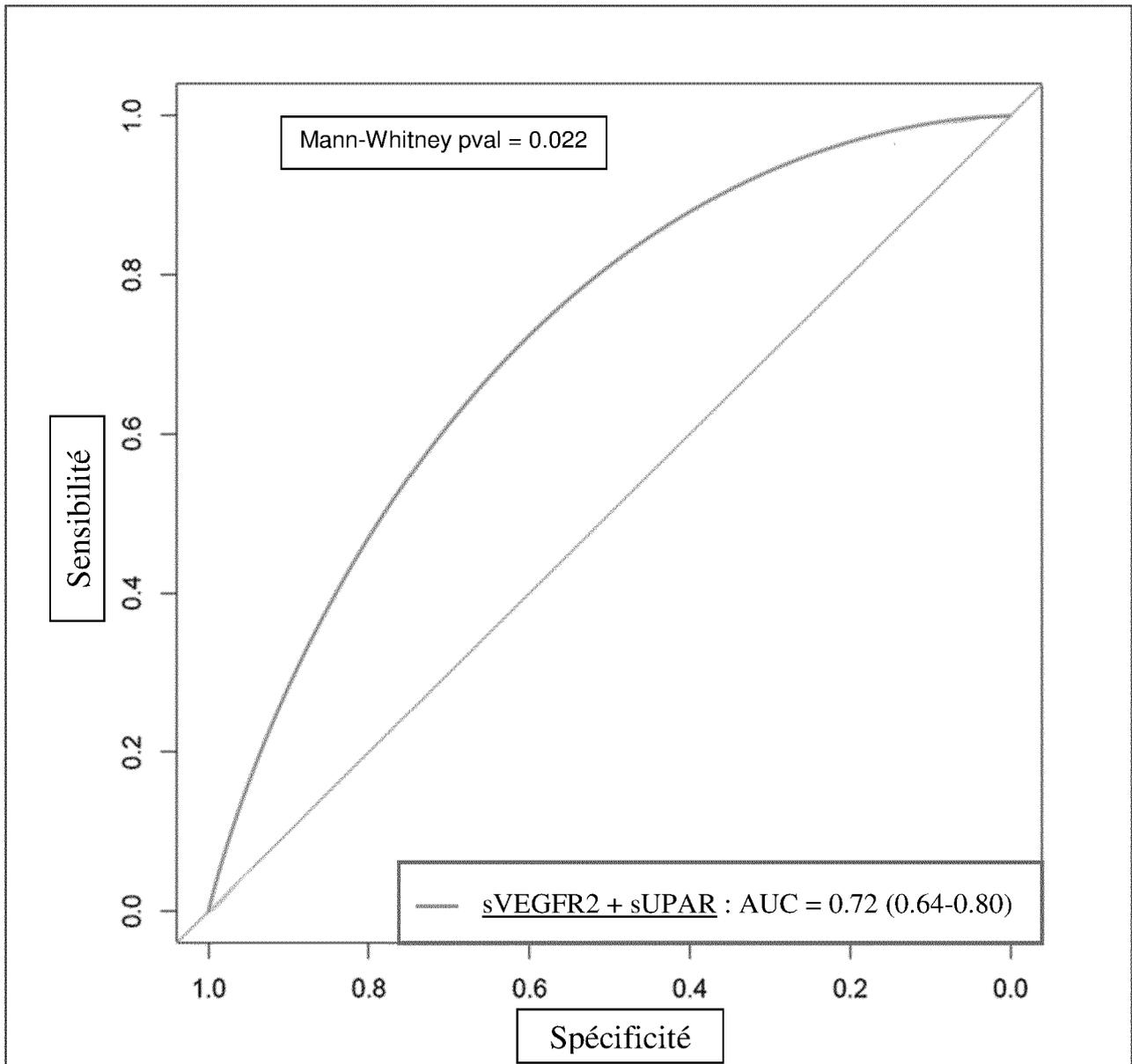


Figure 4

SEQUENCE LISTING

<110> bioMérieux

<120> Evaluation du risque de complication chez un patient suspecté d'avoir une infection ayant un score SOFA inférieur à deux

<130> sVEGFR2

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 47115

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

actgagtccc gggaccccgg gagagcggtc aatgtgtggt cgctgcgttt cctctgcctg	60
cgccgggcat cacttgcgcg ccgcagaaag tccgtctggc agcctggata tcctctccta	120
ccggcacccg cagacgcccc tgcagccgcg gtcggcgccc gggctcccta gccctgtgcg	180
ctcaactgtc ctgcgctgcg gggtgccgcg agttccacct ccgcgcctcc ttctctagac	240
aggcgctggg agaaagaacc ggctcccagag ttctgggcat ttcgcccggc tcgaggtgca	300
ggatgcagag caaggtgctg ctggccgctg ccctgtggct ctgctggag acccgggccc	360
cctctgtggg taaggagccc actctggagg aggaaggcag acaggtcggg tgagggcgga	420
gaggacctga aagccagatc taactcgga tctgtagagct ggagagttgg acaggacttg	480
acattttgcg atctttcatt taccagtggg gaaactgagg ctgagagact ggcccaagat	540
taccagcga gtctgtggtc gcctgtgctc tagcccagtt ccttttctag gactctggtt	600
tgcgacaggg acctcggctg gagcatgtcc tgagatgccg acacaccctc aggctcttgg	660
gaggctgggg tgggaaggcg cctggggttg gcaggcagga ggtgcctccg caggcgagaa	720
caggcgggta aaagttgtct ggctgcgctc aacatcctag tccgggcccg gggaaagaaa	780
ccttgccgga atctcaggcc gggctctccc gatcggacgg tacactcggg tctgcctctt	840
tgcgggacc ggcccgttgt tgtcttcatg ctgcaacaca cttgcacacc actgtgtgaa	900
gtggggtctg gagcggagag aaactttttt tccttccttg gtgcaggacg ccgctctcct	960
tgcagagcga agaagggggg gaatagggac ttgtcctggg ggctttgaca gcttcccaa	1020
gggtctcaa gtaacagcca actgtcctgc gtaaagcatt gcacatcttt caaagcgtg	1080
tggctcttgg tgtaagcgca tagtcagaag ttcaagctcc gaaaaccttt cctgtgggcc	1140
ttggtacctg gctttagtgc cattccttcc tctccctgcc gcctaaaatt tccgtctcct	1200
tcaattagga acacacacgt tcttcatgca atagctgtct gtcttttctt cctcactttc	1260
ctttctctct caaccctta gataatattt ctttcctgca gccagtttgc tgatatccag	1320
atttccacc tttgcagggt gagaaagggg aaagggtcag agaaagaaaa aaaaaagtc	1380
gaataattca gggaaaaaaa tttcttactc cctaagacaa gaatcacatg tcttagaaga	1440
cactcacacc cacatacagt accaggatca tctgtccatg gttactgaat tttctttata	1500

atgacttggg	tcaacgggtc	cagtccacca	tggacactca	tttgtcccag	acaagccctc	1560
tctctcccc	tttctgggca	gagaatgaag	gtctggaaca	tgtggttgct	ctgtattcca	1620
caaagaagtg	agttgctttt	aagcctgggg	tgtttcctag	cgtagtagta	acggcaggcc	1680
ggtcgccttg	aatataatgg	tgaacttgcc	cttttgaggt	gcattacttg	cttaattgga	1740
ttgggctgta	attggtgcca	tcaaattcta	gagacagagg	cactgttggt	tttccttccc	1800
gtctttgagc	tggaagggta	acagtgcaca	aattaattaa	tattggttat	gggatttgaa	1860
catagaaggg	ctttttattg	agtagtagca	tgtgtacctc	ttacagttat	ttcttttagaa	1920
ctttctgaag	agtccagctc	aagcttgcca	atgaaaacga	atgacattta	atggagcaaa	1980
aacaaaaaac	aaaaaactat	gttgggtctac	aaatatgaat	ttgaagttat	tgagagcctt	2040
gttgaataga	tttttgttgt	aaacgtgtct	ctagaatagt	atggcatagt	ctcagcttcc	2100
tatgaatgaa	ggacatacct	tttctttttt	aaaatatttg	ttacacagga	aagtgtgtct	2160
agaatgtgat	ctgtggcaat	aaattatgag	agaccttcaa	gagtttctga	ttttggtagc	2220
cgagtgggca	cagtttattg	agaatcattt	ttactgccat	ttgttttctc	acaagaatgt	2280
gccccaaataa	tggttttttt	ctcatttgga	tggcagtgtg	aattgtacat	catgttttca	2340
gcacttttct	caacctagtg	ttccccagtc	aagtttgaaa	tctgtgttat	ccaaatgaat	2400
tgttttcatt	ttccttttct	tagacaaagt	gggactccag	gtttcatttt	gcttttaaac	2460
attttggttt	tttgtttgcc	tgttttgggg	gcagttattt	ctttcatatt	aaaaagtact	2520
gtgcaggctg	ggtgcagtgg	ctcattcctg	taatcccagc	acttagggaa	gcagagggcag	2580
gaggatcgct	tgagtccagg	agttcaagaa	gtgcctgggc	aacatagcga	gaccccattc	2640
tctatttaaa	acataaatgt	aacccccgtt	ccacgcacaa	agtactgtgc	aaattaatta	2700
aacatgacca	cccagaccag	caactgtcca	agagtggccc	atagaccatc	tgtggttagga	2760
taatttgaaa	tgcttgttaa	aatgcagatt	tgtagaccca	gggatattct	gacagagtct	2820
aaagtcttaa	gaacaaaact	gttctaaaca	taagtcagta	ccaatgccag	ttaatttctg	2880
agatatattg	atataactta	gtttccagtt	ttttaaaaac	catattattg	acttaaaaac	2940
catgatattg	accagttatg	tcagtaactt	attttgcaca	tctgtgtggt	gtgtgagaac	3000
atgtgcagtc	acttattcat	tttgccctgca	tttgttcata	ttgggatcct	cagattcaat	3060
gcactggatg	tttgactggg	gtatttactt	atactctctc	tattttattcc	gtctcatact	3120
tcgtcctatt	tgttcatact	ctcttatttg	cccagcaagg	tcaatgccag	tttaggccta	3180
gggagtcatt	ttttcttagt	tgatatgact	tagaaagctt	gggagcctgc	ccaacatcaa	3240
ttactttttt	aaagctggta	ttttctaggt	cttgatattt	attaagacc	tagcatagtg	3300
gacaattttt	ctttctctca	tgctttttca	acacctcata	gctcttcaca	tttagttgac	3360
agagaattca	gttatcttgc	tgtagagtga	cccatgggtga	ggaatctatg	ccatgggtact	3420
tttctgggtc	ttatccctta	taggtaaaga	caagtttctt	atgtctgaag	cttgatgtca	3480
ggatgagttc	agggtcttga	tgaataagtt	cagatctccc	aattgtaatt	cattagcatt	3540
gcacttaaaa	aaatttatat	acgtttttta	aaaagggtaa	tgctaatagaa	ttacaataga	3600

gagaaaagta	cattagtttg	catgtatgtg	tgaaactggg	aaaatTTTTc	acgaaaatat	3660
tcatatactt	tttaaaaaa	gggtaatgct	aatgaattac	agtagacaga	aaagtatatt	3720
aatttgaca	tatgtgtaa	attgggaaa	ttccacacat	acataaaagt	atattaatat	3780
gcatgtatgt	gtggaattgg	ggaatgtttt	ctcttctca	gtttctctcc	cttgctttta	3840
atgtacagtc	tttatgagcc	attatttcag	ctgtggcagt	ttggttacca	ggggaagcgc	3900
actagaaaat	tgataaagga	aaatgagaca	aggatcataga	ttctctcact	cccttcaggg	3960
tacgtagatg	aactatataa	aatccgtct	aagtgggatt	cgtaaatcag	caatttagtc	4020
aaatgtgtac	atcctatggt	ctataagaaa	tgtcagtggg	tcctttccca	agggagtggag	4080
atcatcagat	gaaggttcat	ttggtttcaa	tgtcccgtat	ccttttgtaa	gaccttgaag	4140
ttggcaatgc	aggaaaacag	gaactccacc	ctagctccat	gaattgcaga	actgttgtgt	4200
tggtttatga	ccatctgccc	attcttctcg	ttatgacaca	gcttgtgaac	ttttactgag	4260
aatggtgaaa	agtaaattcc	cagttttata	caatgaattg	ctgaagaggc	cttttaaagt	4320
atagagtatg	cattgtttat	ggaaggtggt	tcctattagg	tctaactcag	tggcaactac	4380
attcatttat	ttaatTTgtt	tctaggtttg	cctagtgttt	ctcttgatct	gcccaggctc	4440
agcatacaaa	aagacatact	tacaattaag	gctaatacaa	ctcttcaaat	tacttgcagg	4500
taaggattca	ttctagatct	agatttcttg	tgtaagtaa	ctgattgttt	attgagtgga	4560
aataatttcc	agtagagcag	aattataata	gagcttgtag	taattgttca	taagtgggtga	4620
ggtttctaag	aactgatgta	ataatggaaa	atgagaagaa	ttttctctca	aaaattctgt	4680
acaattttgc	tgggtgtttt	atactattct	ctgccaacat	gcatacacac	acacacacac	4740
acacgcacac	aaatacacac	ccacaccac	attccaataa	ccagtacagc	cacctggcgt	4800
atagtagaca	tacgctcaat	aaatatgaat	gaataaatga	agttgagggc	atacatttaa	4860
ggaatagagt	tgaaaaaatt	tgggactata	tttattatgc	ttggatgat	tcttgaacac	4920
ttattatccc	tttccaaaa	ctttgcttta	taagaaattt	attactataa	ttacttaggc	4980
agtaatattt	aatagcaatt	taatatttag	tgggtaatat	tactgagcgc	atgatctaca	5040
taaataatgg	acttcgggcc	ctgccttgat	attctggaat	gcatctttcc	ccacttgcta	5100
gcaagaagtc	atgctattga	tttttgataa	ctggagaagt	agacttcttt	gtcaagaaga	5160
agaggccttt	aaattttgcc	tttcaaccct	taccccagga	cgaaagatag	aagacccttg	5220
ggtttaacat	agtgatcaca	cacgaaaggc	atggagcctt	cttaggacct	gtgtgttttt	5280
ggtagagact	gtgacaagtg	gaggtgatgt	taccctctcg	gaagagtgct	gggggtccac	5340
aaaggacctt	gggtaggtta	ttgccattgc	ttcatacttg	ttgaatacta	agcattaaac	5400
cgaatgacat	acatctattt	tagactgcag	tataaagaat	accctagccc	cttaccaata	5460
cccagccctt	gggaaaaaac	acagtagcag	gtgctgtttc	tctagcttta	cttgtttaag	5520
acacatttcc	cattagattt	tccttttacc	gaccctcgat	aacaaggtta	tttgaaatcc	5580
ccaaggatcc	catgctccct	ttttaaact	ctgcataaac	atctcttatg	ttctgaaaaa	5640

aaccatggag tgtgttaaaa gtaacttcat tgatttagct gcaacttcct ggaaatttta 5700
agttctttga atgaagggcc aataatgtta cattcttctt gatgttgact atcttcttat 5760
cttccttggg gcctttaga gaaatgctgc agtacaagcc atctatgttt taatgcgagg 5820
tccttacaag gtccctgagg actcttactt gcacctcctt ccttcctaac ctcacttctt 5880
actcccctt gctcactctt acctggctgc tctggtttcc tggctgttcc ctttaactc 5940
cagatatgca cctgctccag ggcctttcca tgtgctgttt ttgctcctgt aatactgctc 6000
ttcatgatgt tcctatggct agctttatca agaccacctc ctgcaaaatt ctttactctt 6060
ttctttgat ctctatatt tttctcata gtactaaaca ctatctttta tacaataaac 6120
tttccttact ttttaattgc ctgttttctc cagttagact gaggttccat aaaggcattg 6180
atthttgtct gatttgttca ctgctctttc tctagtcctt aacaagtttg gcacatagta 6240
gatgcttaat agatatttgt tgaagaaaag aatgcattaa ttaatggaaa actcaggaat 6300
ctttataagt gacttctgaa gctgagttta taacttttca tcatatgtca atctgacttg 6360
ttggtagaag actttgtttt tttttttttg aggcagggtt gccctcttgc ccaggctgaa 6420
gtgcagtggg gtgattttgg ctactgcaa cctccacctc ccgggttcaa gcaatttctca 6480
tgccctagcc tcctgagtag ctgggattac aggcattgac caccacacct ggctcatttt 6540
tgtattttta gtagagacag ggttttacca tgttgcccag cctgggtctcg aactcctggc 6600
ctcaggtgat ccatccgcct tggcctccca aagtgctggg attataggca tgagccacca 6660
tgccctggccg gtagaagact gactgtgtct gttgaagagt ttatttaagt ttcaaaacca 6720
aattttctct tttcttagaa atagcctcac agtctggcac ttcataataa tacctccctg 6780
aaattaattt tcaggggac agagggactt ggactggctt tggcccaata atcagagtgg 6840
cagtgagcaa aggggtggagg tgactgagtg cagcgatggc ctcttctgta agacactcac 6900
aattccaaaa gtgatcggaa atgacactgg agcctacaag tgcttctacc gggaaactga 6960
cttggcctcg gtcatttatg tctatgttca aggtaagtgg tgaataaaaa ttcatttccc 7020
acgtctcttt accagttata aaagacaata ggctcaaaga agaattgagt acaacaaagg 7080
gcttgctcta aaggctgttt gccaaagagga atacacacaa ttcttctctc ctgaggcttt 7140
ctctgagaaa taagactcat tgattctgga gcttgggccg tgttacctct tttttgccca 7200
gtagatttgg gtctgatctt tgtttccaag gtaaactctgt gttcactggt ggccattgag 7260
acttataaaa agtcttccta tgtttgagaa gaaaacctaa aattcttgaa atcgaggaag 7320
atthgggggt gaattatgga gaaatttctg tggagagata agttatctac agcagagttag 7380
gagattttcc caagaatgca taggaaagca ttttttgcca agggctctgg agttttttgc 7440
acataggaac cttttttct tactagtatt tcataaaaa caattcccat actcatgtgc 7500
aaataaagac attgcttcag actcttttca ggacaatggt tctttccttt gcttgtttgg 7560
tctgagatct tggatgat tctgtatctt tctaggatgt gcagtttggg attgatatta 7620
tgaaggctga cttaacatcc atatagtata aaataaatgt cacacatatt ctgcatttat 7680
aatgagttat gcattctttt gtgtttcaaa aatcttacac tatcttatct tttctgtgaa 7740

aacctaactt	aactaatgag	atccctatga	tataaattta	aggaatgtaa	gggctgcatc	7800
atagtttggg	tggatgtacc	aaatattttt	cttttcagtg	aagataaaca	gacattttat	7860
gtatttacgt	atatgccttt	ttacatccca	gagtatttga	gacaggtgaa	gatgacttag	7920
acttttttcc	cagaagcagc	ttttacaggg	caagaatttc	atcagctttg	ggaaacacac	7980
ttgcataatct	ctgcttacat	ttcagtagtg	taatattggtc	agtgcaatga	aaaagtggag	8040
accacatcaa	aataacctat	gccactggat	tcacaatggt	tgagaaatat	ctttgccag	8100
agtaagcact	gtcaaagata	gaattctgtg	ccctcctcct	tccctccaca	agatttgaaa	8160
gagacaaggc	tcacatcttg	gagaatttct	ggctcctttt	gacctggcag	tcttgagaga	8220
tgagctcgg	tcagaagatt	gcaaggattt	cctgctttca	gcctgtctag	aaatactaca	8280
agatgaacat	ccccatatac	tcattattta	cttcttccta	agtcaggaaa	cttggagaca	8340
tgtgaaaatt	catttcatga	gtttcagtaa	atattttatt	ttgagaggct	gggtggtggt	8400
ttgggtttct	tttgtttatt	tccttttttt	gagataccga	aatagaattg	atttactaaa	8460
taggtttagt	cttacgtcaa	agggttaatt	tagcttccaa	aggcttgctc	tgtaagcaag	8520
ttatgtaata	tttcataaca	tgtggatgaa	aggtaggcaa	tattaagaag	tggcaatccc	8580
tagcactggt	tattggtaca	ctgcctgtct	ttgggtatac	cattaaattc	tgcttcctgt	8640
ctaagcttaa	agttctagga	gttgggctgt	ccaagatttt	ggccatgaag	ttaaacaatg	8700
ggaaaggaaa	cactgaagta	ttctctatgg	ataggtgttt	aatgtcccct	ctggctgccca	8760
ccttacttcc	ctagtcttct	gacccatttc	tcttcagcaa	tggatggagc	caggaagtga	8820
gccctggcct	cataagataa	tggctatggc	atgtggtggg	ctagattggc	tgcttttctg	8880
tgctttccag	ctgggaagga	aatcaaactt	ctgctgttgc	agggatttag	ctgcctttgt	8940
cccctgtggt	ttaattaact	ctttcttcac	tttgactgac	tattatgaag	caactctgaga	9000
atgcttgatg	ggatgtgttg	ggcatagcaa	tgtgaaatgt	tatctctctg	agatttcaag	9060
catgactcca	caccacatca	tctctatctc	tgaggaatgg	actaggtttc	cagcagcatg	9120
ttaacattgt	atgagtaatg	tttgattggc	cttgaaatct	tttttttttt	ttttttttga	9180
gacggagttt	tgctcttggt	gcccaggcta	aagtgcagtg	gtgctatctc	agctcactgc	9240
aacttctgcc	ccccggttca	aatgattctc	ctgcctcagc	ctctgaaata	gctgggacta	9300
caggtgcgtg	ccatcatgcc	tggctaattt	tttgtatttt	tcgtagagat	ggggttttgc	9360
cacgttggtc	aggctggtct	caaactcctg	acctcaagtg	atccacctgc	ctcagcctcc	9420
caaagtgctg	ggattacagg	cgtgagccaa	gaaccagtc	agaatctctt	cagttttctt	9480
ctcagctctt	ggagtggatga	cttttcaaat	gtttgtcatt	gaagatatca	atgactgcta	9540
aatgttaaac	taaatgcaa	aacaattaa	catggtttta	gaaagaatca	tatccctagt	9600
cttcagaatc	ttaaaatgct	cacatgaatg	gtcctcttga	ataaccaa	tcaaaagtgt	9660
tagctgtttc	ctgttaatct	aaagatcctt	tgggatccat	tcatttattt	tcatggaatt	9720
tacattattt	acctaaagag	agagcacatg	agtattttta	atattagtaa	aacttgtcgg	9780

taaagtgtat	agatttaact	ttaaatttta	aagtaaatat	tatccttcat	tttgaaaaaa	9840
ttataatgat	taatctttta	aatgtgaaa	tctataaaaa	tatattctgc	ttgtcaataa	9900
accttgtgaa	aggagtcaat	ctcaattggg	agtttttttt	caaaattttt	atacacacag	9960
atatatacac	atgcatgtgc	atgcacaaac	acacacacac	acatacacac	acaccctcat	10020
gtagcacaga	tatctatcag	cagaataatc	tgtggatgcc	tttggttgtg	tgaggtgtcc	10080
cttccagtca	ttcacttgtc	tggttagagt	ttaggaacct	gaaaaatgac	caacttttct	10140
agtaaatact	attaactcat	taataaaact	aaattttctt	ctagattaca	gatctccatt	10200
tattgcttct	gtagtgacc	aacatggagt	cgtgtacatt	actgagaaca	aaaacaaaac	10260
tgtggtgatt	ccatgtctcg	ggtccatttc	aaatctcaac	gtgtcacttt	gtgcagtaag	10320
ttgcatctcc	tccaatcgtc	tcttaagttt	ttataatttt	aagctaatat	taagatgggt	10380
aacctgttta	taatattcac	aatgagtttt	aaggatcctt	taggaagggt	caaatgcaat	10440
gaataaaact	aattagtatt	cttaaaaata	agatgaattc	ttcagtgatc	attgtacatg	10500
gctctcattt	ttggtactgg	attaatat	tgatatgtct	ttttattacc	cagagatacc	10560
cagaaaagag	atttgttctt	gatggaaca	gaatttcctg	ggacagcaag	aagggtttta	10620
ctattcccag	ctacatgatc	agctatgctg	gcatggtctt	ctgtgaagca	aaaattaatg	10680
atgaaagtta	ccagtctatt	atgtacatag	ttgtcgttgt	aggtaagagg	acatttcctt	10740
tccatatcat	taataacata	tccttgtatt	aagatcttgg	agataacaac	atagagtgaa	10800
gaaggatatt	gaaaagtata	ggaactcagg	atatggtggt	gggcaattca	tctgctcttc	10860
tctaccaa	aaacccatgt	gcaattgagg	ttgtctcttt	tcttgccaag	attaaggaag	10920
aaaaagaaaa	ctttttaaaa	aaaggatgaa	agcgaatggt	attactcgag	cacattttat	10980
gaagaattca	atgttcagag	cattgcttgc	tatcaattat	ttcaattatg	actattttat	11040
ggaaacttca	gcaatttgc	aaagctggcc	ctactggcct	agggtactg	accactgaaa	11100
gttactact	tttctgtcca	ctgggttaca	acatctttga	gatctgtgaa	ggtagtgtct	11160
tgtaaacctc	tggtggccat	tttctggga	gctaccaagt	attggtgagg	cctgcagggg	11220
aaaacaatgt	ggcatgtttt	aaagttgcat	tactttaaaa	aataaatctg	tgcaaagtta	11280
taggcttatt	tgctctctca	tgttctgttt	tttcaattta	cttgctctag	ggtataggat	11340
ttatgatgtg	gttctgagtc	cgtctcatgg	aattgaacta	tctggtggag	aaaagcttgt	11400
cttaaattgt	acagcaagaa	ctgaactaaa	tgtggggatt	gacttcaact	gggaataccc	11460
ttcttcgaag	gtaacgctaa	tgattcaaag	ccagacctcc	aaatacttag	ataataagcc	11520
ccagtgaagt	ttgcttgaga	gataggggcc	tctttggcca	gataaaatgt	aagagcctta	11580
aacacacaca	catacacacc	cactcacaca	cacatacaca	cacacacaat	ttaaggggat	11640
tgcagaacag	atagcaccca	ccaaaagggtg	aaataccagg	aattttgtcc	tattctgcaa	11700
tagccaggct	atgaatatta	gttttctcta	ggtgattaca	tctttccaca	ttatgtcatt	11760
tctctgttct	ccaaagtttt	tgatctacat	tccttttaag	ggaatttctc	tttaagaggt	11820
ggcatgagat	acactgctcc	ttaaacagtg	gtcacattta	cttgtgtttc	tgcaagttat	11880

atccatctca	ctttcaccac	gtgaggTTTT	aaaaatccta	attcagttgg	ttccatttat	11940
ttctcctgaa	acaaaatata	tttgttgtct	gcatgagggt	aaaagttctg	gtgtccctgt	12000
ttttagcatt	aaataatggt	taccaaagcc	cagatttaat	tctgtgtggt	actagaagtt	12060
attgggtaat	gttatatgct	gtgctttgga	agttcagtca	actctttttt	tcagcatcag	12120
cataagaaac	ttgtaaaccg	agacctaaaa	accagtcctg	ggagtgagat	gaagaaattt	12180
ttgagcacct	taactataga	tgggtgaacc	cggagtgacc	aaggattgta	cacctgtgca	12240
gcatccagtg	ggctgatgac	caagaagaac	agcacatttg	tcagggtcca	tggtaaagcta	12300
tggctcttga	aattattctg	tgccttgaca	agtgagataa	tttaaataaa	tttaggtcac	12360
ttagtgattc	ctattttggt	cattcagaag	atagtttcta	gtttttcttg	ttagggaggc	12420
cacatgacct	agaggtcaag	agcatagctt	tgtagtcagg	aacttggggt	caaacctcaa	12480
ctttaaagat	gagatgtgct	gatatacagt	aagagttcat	ttagtattac	ttattatagt	12540
tattgctgct	attaggattg	ttactatgat	aaatagtatt	agctaaggta	gtttttaaat	12600
tttcatttta	ttgcaaggct	gagaggccta	cttgaataag	catgagcttt	gcaaactggg	12660
gaaacattta	gcaatataca	gttgacctgt	gagcaactca	gggattgggg	gaactcaggg	12720
gagttcccct	aactttccct	cctctgcagt	caaaaatcca	tgtataggcc	gggcgcggtg	12780
gctcacgcct	gtaatcccaa	cactttggga	gtctgagggt	ggtggatcac	ctgagatcag	12840
gagttcgaaa	ccagcctggt	caacatggtg	gaaccccatc	tctactaaaa	atccaaaaaa	12900
ttagcctggt	gtgggtggtg	gagcttgtaa	tcccagctac	tcaggaggct	gaggcaggag	12960
aattgcttga	accaggagg	tggaggttgc	agtgagccaa	gatcgtgcca	ttgtacccca	13020
gcctgggcaa	caagagtgaa	actccttctc	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aatcaaggta	13080
taacttttga	cttccacaaa	acataactaa	tggcctactg	ttgactggaa	gccctactga	13140
taacataaac	agtcaattaa	cacatatttt	atatgttata	tgtattatat	actgtattct	13200
tccaataaag	ctagagaaaa	gaaaatgtta	ttaagaaat	tgtaaggaag	agaaaatata	13260
tttactattc	attaagtgta	agtggatcat	cataaaggtc	ttcatccttg	tcttcacggt	13320
gagtaggctg	aggaaaagg	ggaagaggag	ggggtggttt	tgctgtctca	ggggtggcag	13380
aggtggaaga	aaatctgctt	ataagtggac	tcatgtagtt	caagtttgtg	ttatttaagg	13440
gtcaactgta	attgaactgg	aattaaattg	aactggcctt	gagaaaatca	ccttaatttt	13500
ttgtttattc	tctttcattt	acataaatgt	ctgagtttac	atggtaattt	gtgtggcatc	13560
ctacttataa	gccttggaaa	ggattttgga	gtttatatta	tgagaatgca	tcaatacagt	13620
gaaattttaa	aaatacctta	gataatgcta	tttattagag	ttgtaatcat	aaaagtggca	13680
acaactataa	caagtatgat	ttagttagca	cttactttat	tagctcatct	catctttgaa	13740
gctgagattg	gaactcaagt	tcctgactac	aaagctatgc	tcttgacctc	taggtcacgt	13800
ggcatcccta	gcaagaactt	gaaaatttct	tctgaatgaa	caaaatagaa	atcactaagt	13860
gtcctaaatt	tatttaaatt	atttcacttg	ccaagatgca	cttgtcaaaa	tacacagaga	13920

gagatgtgct	ctggcttatg	ttttataga	attacttttg	ttttccagaa	tacttcaggg	13980
aaataggggc	agaaataagg	aggtcagttg	ggaggcta	tgcagttatc	caagtgagag	14040
ttgaggggtg	gcttagacaa	gggtagttga	ggtggaggtg	gtgagaggtg	atctgcttct	14100
ggatatattt	tgaaggtaga	gtcaacaggg	tccgctgatc	aattcattgg	ttgtggagta	14160
taagagaaaa	agagtggaag	atgactcgag	cgttagcatg	agcaactgag	taaatgatgg	14220
tgttatttac	tgagatggca	aagatcgaga	aggcagtgag	atcttagggaa	acagtgttag	14280
atatgtttat	ctggagatgc	ctgttaaaca	tccaagtgga	gatatttaac	atatcaaccc	14340
ggaaccaga	ggagtcaggg	cagaagataa	cacatttagg	aggtagctga	atgatacttt	14400
aaacctgagg	ctagaggaag	gtgtaaataa	agaggaggtc	tgaggactga	gtcctggggc	14460
ctcatggtgg	aagaggtgtg	tggaggctgt	catgggagca	gaggagaagg	agcacccaag	14520
catccctggg	ggacttagag	aaagctgcac	agaggagcaa	gtgtttgagt	tgagacttga	14580
gcaatcacta	ggcttgtggg	agtgcactag	cggggagaga	aaagcaaatg	caaacacagg	14640
agggtgtggg	gaaacacggg	agggtgtggg	gaagctgaaa	agtgaccac	tgaaagatag	14700
tacaggaaat	cttggactg	cagctactca	gaccctcaag	gtctttgacg	tttcacttga	14760
aatgaaaaac	taaatcaaat	gaccatttac	agtaagttga	cctttttttt	ttttattttt	14820
cttccagaaa	aaccttttgt	tgcttttggg	agtggcatgg	aatctctggt	ggaagccacg	14880
gtgggggagc	gtgtcagaat	ccctgcgaag	taccttggtt	accaccccc	agaaataaaa	14940
tggtactac	tggaaataaa	tgcaaagcat	catttcgtgt	gagagcaaat	cctttgacta	15000
tactaattcc	tgagaatttt	ttttcatagg	tataaaaatg	gaatacccct	tgagtccaat	15060
cacacaatta	aagcggggca	tgtactgacg	attatggaag	tgagtgaaag	agacacagga	15120
aattacactg	tcaccttac	caatcccatt	tcaaaggaga	agcagagcca	tgtggtctct	15180
ctggttgtgt	atggtgagtc	cattcaattt	tcctctctgc	ccaagattta	ttatgataca	15240
ttgtcttcca	aatcagccaa	accaccgttc	ctctgcctcc	tgctgcttca	ctcatatcat	15300
ggctgggcct	gcgtacaaaa	gtcatctggc	gtggtgaagc	tgaagtgaaa	cgtaggacca	15360
tgtgctctgg	ccatgtttgt	ttaagaggcc	gtgtaaataa	gctttgtggt	ggacaaatgc	15420
aagattaaag	tagtgatacc	ctcgatagct	aaatgttgtg	aaataagaat	gcccacaggg	15480
acagttgtca	agctaagtta	tactaccatg	ttcccctctc	atggaattgc	ccacctggta	15540
cacagatgtg	taagaccctt	ctccttagat	tttgtgcaaa	gcttctagtt	tgatgttgta	15600
gttgatgtat	cagagatgtg	caggcacggt	ccaactctga	aggcttttga	agttgacact	15660
gttggttgg	ttgggagctt	ttcttttttc	ctttttgaca	ggagttcagg	atctgatttt	15720
gagtctgtaa	aggaaagata	gtaagttttt	gatgtaaaga	taatttgaac	tttgttttct	15780
gaaactgaaa	ggtacaaata	agtgttttga	atggagtggtg	gagaaggggtg	ccatggtcaa	15840
gtgagtgta	gaggtgctaa	ggtgatgtgt	agatgtgtaa	caggtttctt	tattgcagga	15900
cttcgcagaa	ccttttatat	gctaattgat	attggtattc	tccaggagga	gagacataga	15960
gtattcaagg	tttaacaaac	ctatttgacc	agagcacctt	ttttcccctg	agcaaattca	16020

ttaatctctc	actccaaaca	gtttgagaaa	tgcttctctg	ttgtaattct	ttgttcccc	16080
ttctggtacg	gcatatataa	acttcaggat	atcttcccat	gacattaagg	tgcttccta	16140
cgtgtcctga	tactcttctg	taggccgctg	aacttggctt	tattatTTTT	tttcagggaa	16200
tattttaaag	ataggctggg	tgccgtgggt	tgcatctgta	atcccagcac	tttgggaggc	16260
cgaggcggat	ggatcacctg	aggtcaggag	ttcagaccca	gcctggccaa	catgatgaaa	16320
accgtctct	actaaaaata	taaaaattag	ccaggcatgg	tggtgggcac	ctgtaatccc	16380
agctacttgg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaacct	aggaggtgga	ggttgcagat	16440
agccgagatc	gcaccattgt	actccagcct	ggtgacaaga	gcaaaactcc	gtctcaaaaa	16500
aaaagttaac	aggttccaaa	aaggttgttt	agaagcagca	taggtgtagg	ggactgggga	16560
gaggagaaac	tggaaagtgt	ataagtagga	tgggaggagg	aatgaacag	gaaataaaaa	16620
caaaacacgg	acagcaaata	gccatttca	tcagttcatg	aagccactaa	atattttatt	16680
cactttagca	aattctctgc	tatatgaaat	aaacataaaa	aagaagtcaa	gtcttcaaa	16740
cataatctga	ggcttttagt	tgacagtaat	aaggaaatag	ttttgacttt	ggagtcaaaa	16800
aagaaagaaa	ggaaaaagg	agagaagaaa	gaaggaagt	agagaaggga	gaaggaagaa	16860
aggggaagag	ggaaaggag	tggagaggga	gggaggagg	aagagggaga	gagaatgaaa	16920
aactcagatg	atggtggcag	gaatgcattc	tctaaagatt	tacaccttcc	tttaacatga	16980
ggtggtttac	gtgtttgggt	tcagaagtca	gagtgtctag	gtttgttcca	ggttttgccg	17040
ttcgtaact	gagtgcactt	gggcgagtca	ttttttctg	tttcattttt	ttctcacgta	17100
taaagctgtg	gacagtaata	gtggttgtga	ggattaagt	aatgaattca	tgcaaagcac	17160
ttcaaacaat	gcttggcaca	taataaatgt	atctactgtg	ctatttcagc	tgttttctgt	17220
agcctttccc	tgatctccta	aacttgagag	gacagagaga	actatctctg	taatacagat	17280
gagaggcaca	ggatttcaac	acttcataa	agtcattcag	cttgtagtt	tattattatt	17340
attagcttat	tgtcattttt	atcttatttc	gttactttat	tccttttttt	tttttttgg	17400
agagatgggg	tctcacatg	tggcccaggc	tggtcttgat	ctcctgggct	taagcgatcc	17460
acctacctg	gcgtcccaa	atactgagat	tacaggcata	agccccatg	cctggctagt	17520
tgttatTTTT	atgagtatca	ctagaactca	ggtctcttgt	ttccacatct	aggtgttctt	17580
cgaaaaagaa	agtggaagca	aatcatatg	cttaaagaaa	gtcagcttta	gttgctaaaa	17640
tcctctattt	cccattcttc	aaagctgact	gacaattcaa	aagttgtttt	tcccatcttc	17700
agtcccacc	cagattgggt	agaaatctct	aatctctct	gtggattcct	accagtacgg	17760
caccactcaa	acgtgacat	gtacggtcta	tgccattcct	ccccgcac	acatccactg	17820
gtattggcag	ttggaggaag	agtgcgccaa	cgagcccagg	tgagtaaggc	cacatgctct	17880
ttgctttcct	gccatcttgc	atctcttaca	gctgagctat	gatatgactc	catcctaaat	17940
ggagaagcct	aaaccaaaaa	aagttttctc	tcaagaggta	gcctgaatct	ccatccatct	18000
ttctctgtgt	cttacatttt	aggggatgtc	tttgcttggg	gtatcctcct	ttggggtag	18060

ctaagctcag	ccttgtagg	ttagccgtga	ggtacacttc	tccaaacaca	ggctatattgc	18120
tcagtttgct	aattgccagt	ctttggtttt	tctcccgata	ccaatcggct	ggtgaatacc	18180
acatccctcc	ttcttgtgtg	tgtgaagatc	catctctcag	aggaaatgct	gatagatgag	18240
aggcagtgat	agaccagcc	ccagtcctca	gggtctcagg	cccagcttat	catgctctga	18300
cacaagtcca	gacatcctta	gggaaaaaca	caacaacagc	agccaacca	ccaccacct	18360
aagcagtcca	cttctgttg	ttgtttttga	aatggccact	atgagcttct	tcctcagctg	18420
ctgatcattt	ccttcacaga	gaccatggtc	ccagagaaat	tactttaagg	agcccagtgg	18480
cttctaagtt	tccttgcctt	cctttgaact	aaattaactt	gaattgtctt	gtcgatccaa	18540
tttatgaatg	aaggttttatt	cccagaatag	ctgcttccct	cctgtatcct	gaatgaatct	18600
acctagaacc	ttttccttca	ttgtcaatgc	ctatttttaa	ttggcgccaa	gtcttgtacc	18660
atggtaggct	gcgttggaag	ttatttctaa	gaacagaata	accaaagtct	gaatcttttc	18720
cttactcttg	actctaatta	aagaaaaatt	aatcataat	atgcgctggt	atctctttct	18780
tatagccaag	ctgtctcagt	gacaaacca	tacccttgtg	aagaatggag	aagtgtggag	18840
gacttccagg	gaggaaataa	aattgaagtt	aataaaaatc	aatttgctct	aattgaagga	18900
aaaaacaaag	tgagtttgaa	gttttaaaat	ttgaaaatct	ctctctcttt	aatggaagga	18960
tggtaacaata	atatgtgagg	catattggag	attaataatc	aaatagtctg	gatgattaaa	19020
tagagcgtat	taagtcactt	tgaaaatacc	attgactttt	agcagtacca	ttaacttatt	19080
aatagcttat	cagagaaaaa	taaaaacatc	tatgacatta	aatctatgca	tctgtgtagg	19140
gtgattctga	ttttataaac	atgagaatga	aaaaatgtgt	atcatatcat	attaaaacac	19200
atcattagtt	tcatggcttc	caaagccctt	tttatataat	gtgtgagctc	cacagcagca	19260
taattataca	aattgagtaa	atatcccaa	cctaaaaacc	ccaaatccaa	aatgctccag	19320
attctgaacc	tttttgagtg	ccgacatggt	gctcaaagga	aacgctcggt	ggagcatttt	19380
ggattttcag	attagggatg	ctcaactggt	aagtatacaa	tgcaaatatt	ccaaaatcca	19440
aaaaaaaaaa	tccaaatcc	aaaccacttt	tgggtcccaag	cgttttgagt	aagggatact	19500
caacctgcaa	ttgcataaat	ttgagcgtgt	ccaaccgctg	cagaagtggg	aatggcatag	19560
gcaggttgga	gtgattgtgg	agactgctgg	actgagtgct	tgtgcacaaa	cagccgcggt	19620
gtttatggcc	tgggatttgt	tttttccccg	cacagactgt	aagtaccctt	gttatccaag	19680
cggcaaatgt	gtcagctttg	tacaaatgtg	aagcgggtcaa	caaagtcggg	agaggagaga	19740
gggtgatctc	cttccacgtg	accagtaagt	actcttctct	ggaggtttgg	gttggatcac	19800
tcacacagtg	ggtactaagc	tatgtaattc	cctgtttggt	ttgccattca	tgtgagtggc	19860
atggcattta	ggaaagagga	cttggattga	tcattgatgc	tttcattcat	aaattacaac	19920
ttctcaggta	tctctgggc	ttatgtgaag	tcagtgcgtc	taactacact	ggagagagaa	19980
tggtttcaca	gatgctttaa	accacaagct	ctgtgtggta	tttacatctc	agtcttcaga	20040
gtctggcaca	gtgcctggct	tattgagctt	cagtacatat	tgggtgggctt	gctgtggaac	20100
agttgatgag	ggtgggcttt	atggaggcaa	tcagaaggac	ataggagcag	tgccctccca	20160

atgctgccga	tttgcctgt	gcatcttagt	tttatggata	agcttttagct	gattgtgctg	20220
aatggaatat	tatagccagg	gctaattcat	tggcataaat	gtagctttca	tatcattgag	20280
tgtagtggt	aatgaagacc	taattttaaa	attctgttag	aattagagat	tttgctttgg	20340
atttttaata	tattaaacat	tgcgtagagc	tcatagtgga	gatgtggtaa	atatctgagg	20400
aattcgttta	cattttcaag	taatgtgttt	ggccaaataa	gatattttgg	gacctgaatt	20460
gtctagtttg	tttgtcaagt	tgtagtacat	cacctggaac	ggatagagct	tcatttcttt	20520
tggtagtttg	tagtagtctg	aaagcagcaa	gatgatagtg	agctgtacca	agttaaatca	20580
ccattcaata	actatggcct	cttcatttta	gggggtcctg	aaattacttt	gcaacctgac	20640
atgcagccca	ctgagcagga	gagcgtgtct	ttgtggtgca	ctgcagacag	atctacgttt	20700
gagaacctca	catggtacaa	gcttggccca	cagcctctgc	caatccatgt	gggagagttg	20760
cccacacctg	tttgcaagaa	cttggatact	ctttggaaat	tgaatgccac	catgttctct	20820
aatagcacia	atgacatttt	gatcatggag	cttaagaatg	catccttgca	ggaccaagga	20880
gactatgtct	gccttgctca	agacaggaag	accaagaaaa	gacattgcgt	ggtcaggcag	20940
ctcacagtcc	taggtagggg	gacaattctg	gatcattgtg	cagaggcagt	tggaatgcct	21000
taaatgtagt	gcaattcagg	tgctatgcaa	agattactgt	cctctaggag	attatgttgt	21060
aaactggtgc	acacttcttc	accgaaagtc	cttgaggaag	aaagaagcta	ataataatga	21120
aatgatatat	cgaaaggaga	aaataacaaa	acctgatgat	ggagtaattc	actagtatat	21180
gcaagggata	ttagcttgaa	ccagggaaac	ttctgcctta	tcttgggcat	ccatttattt	21240
aaatagacia	atatttgtag	aatgcctgct	atgagctagg	agagtgtcag	aaattcacag	21300
tggtaaacat	gaaggaaagg	aggagaacat	aggcaaccac	tgggaagtca	cagcacagtg	21360
aggtctctgt	gtccatgaga	acaggaattg	ttctctgttt	tgctccctgc	tatagctcta	21420
gtcatagagc	atagcagcat	atactaactg	ctcaataagg	cacctgctgc	atgaagagtg	21480
ggatgatggg	ctgctgttaa	gacctagaag	actccatggg	aaggaagcta	cattcactgt	21540
ctgtacctct	gggtcatccc	acatgatcca	gcgtagccca	aggtcaatgg	gacgatcact	21600
tcagtgagca	gatagctctg	taaattcctc	catagaggca	ctgtctaccc	cttgtctaac	21660
ctcatgcctt	gtgcaaaagc	tgggcagcca	tggctttgtc	tgtgggaaaa	tcaggcaaat	21720
ttggggagcg	tctctttgtg	ccacttctct	ccattttctc	ctcttggtgt	gtccctttcc	21780
aattcctagg	atatatgtgc	cctctgtttt	tttttactg	ttaggaagga	aattgcccaa	21840
gtaaattcat	ctataccaca	gttttagagg	gtaacgtctt	catcagaggc	cttggcgtat	21900
ttgaagaggc	accttctgac	agacactagc	ataaagttcg	ctagttttaa	gactcaggtg	21960
tcataataag	agatactttg	gggtcaagtc	atccccagca	tccttcaagt	cacaccacat	22020
agatcacatg	gattttctgt	tggcttgtct	ggcttcaagg	ttatggcaga	attgagaaaag	22080
agatgtgaag	taggctcctg	gcctagctgt	gcccagaaaa	tatgtgctcg	cagttagctg	22140
ctttgcttcc	ctaaggactc	ctaacttggt	ttcctaaaac	ctattcttag	aaataggcta	22200

gaatccagta	catttgctta	gacttcaatg	tagtacgctg	ttgaggtaat	ctcattttgc	22260
taagtgttga	cgtggatttt	ttcagcatga	ttccttttga	tgttcagttg	gttgggacaa	22320
gatattttcca	cagcactttg	atgatctgaa	gaaagaataa	atctaaagtg	ttctttgtaca	22380
cttaaacaaa	tactcatggg	cttcattttc	tttaaatacca	agacttcctc	taggggtattg	22440
ttgttttggt	tgtgttttag	tggaaatagc	actgaactgg	tcttttagcc	tcaccagatt	22500
ctgtaaacag	ttcaactggt	tacttagttg	cagggacatg	gacaagtggg	ttaatgtcgc	22560
tgaacatcat	ttatttcatc	tgtgagataa	cgctaacagt	cctattctgc	tcattacata	22620
agatcactag	tgaggaacac	aaattgtgta	aacaagtttt	ataagaattg	ccaaataaat	22680
gtaaggcatt	attggttgaa	tgatactaaa	atgtggcact	tccaagagaa	atgtgaaggg	22740
attctagggt	attattgact	agaatcttca	tgggagggaa	gttttcacct	ggggaggctg	22800
tgtctaatta	gaggaaaaat	ccataaaggt	gaccctgaac	ctttcttttg	tgatgggatt	22860
accagctagt	atcactaata	tgaatgttaa	aagccattaa	tctgtttgca	gtgtcctgac	22920
tgacttgttt	catttaactt	taccagtgga	ccagtggtatt	ttcccagaag	ttaatatatc	22980
aacaagttcc	ttttactaa	atttaaactg	tttaaagtt	tgctgatacc	agaaccattt	23040
caaaagttat	aattccatgt	tctgtgattt	tctttttgtg	tgtctagagc	gtgtggcacc	23100
cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	ggggaaagca	tcgaagtctc	23160
atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	tttaaagata	atgagaccct	23220
tgtagaagac	tcaggtaaat	agaatttggc	tatcactctt	gggttgacaga	actttcccag	23280
ggatgttatc	taaaaagcca	tattatttct	tgatgtaatg	tagaaaaaaa	gcagtattgg	23340
tgtccatgac	ctggctcatt	tcacagactt	agaattggag	tatggggccc	tgttgaattt	23400
tcatgaaagc	catataggag	attagtcagc	agtagatccc	atgtgactct	acagagttag	23460
ataatagaac	aagatgaagg	gcagcattta	tattttctaa	atctccctga	aaaacttcac	23520
agactacatc	atcataaatg	agaatgatcg	ttttcttcct	ctgtaggca	ttgtattgaa	23580
ggatgggaac	cggaacctca	ctatccgcag	agtgaggaag	gaggacgaag	gcctctacac	23640
ctgccaggca	tgcagtgttc	ttggctgtgc	aaaagtggag	gcatttttca	taatagaagg	23700
tcagtgggat	aaaaaaaaat	gtggtacata	tacaccatgg	aatgctatgc	agccgtaaaa	23760
aggaatctga	tcatgtcctt	tgcagctgca	tggatggagc	tgggaagccat	tatcctcagc	23820
aaactaacac	aggaacagaa	aaccaaacgc	cacacattct	cacttataag	tgggagctga	23880
acaatgtgaa	cacatagaca	caggggaagg	aacaacacac	actggggcct	actgtggggt	23940
ggggagaagg	agagcatcag	gaaaaatagc	taatgcatgc	tgggcttaat	acctaggaga	24000
tggattaata	ggtgcagcaa	atcaccatgg	cacatgttta	cctgtgtaac	aaacctgagc	24060
attctgcaca	tgtatcccgg	aacttaaaag	aaaaaaagaa	ggtcagtggg	aagtcataga	24120
tacatcctgt	ggtttttgaa	gattagtttg	tatcttatag	acacacattc	actttgaata	24180
gggcaacgac	agatgatttt	taatattctt	tgtactttgt	aaattttctc	agtgagtatg	24240
tattctttta	accagcaaac	ataattaatg	ttgttataat	tctgcttgca	tcacatttcc	24300

tattcctgca	gttcttattg	tggaaaaatt	cttaatcagg	caggatgaat	agcctcttct	24360
ccctgattct	gtctttgttt	gaatggcttg	attaacttat	agaaatgatg	cctttatatt	24420
tatttgaaa	aacattagaa	ttgctgccta	atcatggcag	tcaatgctat	ccagatagtc	24480
acaaggattc	cgagttttaa	ttggactaga	gataattaag	attcacttgt	gaacaataga	24540
ccattgctct	tctgacatgg	aaaatTTTTg	gtttttatct	caatacgtgt	gtatgcagaa	24600
gtgatgtgaa	atctgtcatt	ttcttagcta	ggaaaagtaa	tttgtggcag	aatatTTTTat	24660
cttaagaagt	atattcctat	ggctTTTTTT	tttatagccc	accagggaaa	gaataaaaact	24720
gtgttggtgg	gtaaaagaat	ggtatgcaag	ggtaagaaag	aagtatggtg	atagaagggga	24780
tcgatggatt	tctatgaact	catcctaact	tgtctctcaa	agtctagatt	ttggctcctt	24840
tactctgcca	aatctatgat	gccaagtatt	gcatcgagat	atgttgacat	atTTTTcaaat	24900
gtataagctt	attagcattt	cataaactac	acttgcaaat	aaagatttca	aagaccatgg	24960
cggTTTTgtc	atttcaaag	tgattcatgt	tttagggcaa	atccgcagaa	tgacgtctag	25020
attgtctctg	atgctctgca	ttacctcttg	ttggtggcct	gcagctggtt	acagatgcct	25080
aactaggtaa	cactggcaca	gagattatag	ttacttctta	cctggagtga	atgctaagaa	25140
aggcagagct	agatatttaa	tactcctgct	gggttcccaa	atgttatgcg	agaatattaa	25200
tatacaaaca	catagaaaac	agactctttg	aactTTTTat	cctctatgtt	caactggact	25260
tttaaactctg	tgtgtataaa	tagagaatta	cttccctagg	accaccagag	aaacaaaatt	25320
tactccaagc	ataattgtgc	ttgtctctca	atggttaagt	taactTTTTat	tttgcaaacc	25380
aatttgttac	ttatTTTgca	aaccagtttc	ttacttgtct	tcttctctct	tgaggccgta	25440
gtgggccatc	cgcacagctt	gtggcccggt	ttgattctcc	ttgcactctt	ctgatgggag	25500
gccccaaagtg	atgactgctt	ccttatcatc	tctttgctaa	tcactcttag	tggaaagcct	25560
gtttctgtat	tttgtttctt	ccactcagag	ctgtcctctg	aagccctgag	catctgcagc	25620
tttgcttgct	gacttctagt	ttcctcttct	ctttcctttc	atgagtgatt	tgaaactccc	25680
attaccaggc	catgctgat	gtgctcatct	tggtctttcc	tcttctctct	actcagactc	25740
ctgccacaag	ggatggggta	gtgtatgtaa	tggttagttc	atgttggaca	ggcctcttta	25800
tctcttgact	gaaccactga	ctagctgtgt	gccctcagtc	aagtagctta	agctctctgg	25860
tcttctgttt	cttcatctga	aaactgagag	ttgttgagga	gattaagtgg	aatggcatat	25920
ttaaagtgat	gagtgcatag	tagatacatg	gtcattagta	actctcaggt	caaaaaattt	25980
tgTTTTatttc	cctacttggg	ttcttatgtg	atcTTTTg	aaactctgca	cagatcaaaa	26040
tattgactat	cagTTTTaaa	gaagactttt	gttttctca	aatagaaata	TTTTTTTTtc	26100
tctgtagaga	atgatctggt	ttctttccat	caaagactgc	tcttctctta	aacactttct	26160
atgTTTggct	tttaagacat	tactacttct	atgcttaatt	acttaagaat	tttattgttg	26220
taagTTTaca	tgagcaatgt	tttgcaagct	ttaaattttc	cattaacaat	tctgtaggcc	26280
aggtgtggtg	gcttatgcct	gtaatccctg	cactttggga	ggccaaggca	ggggggatgg	26340

ctagaggcca	ggagttcgag	actagcctgg	gcaatgtagt	gagaccctgt	ctctacagaa	26400
aataaaagaa	aaattagctg	ggcttggtgg	tatgcacctg	tagtcccagc	tactcgggag	26460
gctgaggggg	gagaatcgct	tgagcctagg	aattggaggc	tgcaataagc	tatgattgtg	26520
tcatggtact	ccagcctgga	acatagaaag	aaaccctgtc	tctaaaaata	aataaataaa	26580
taaataaata	aataaataaa	taaataaata	aattaaattc	aaaaaaagaa	ttctgtagac	26640
tccattcaag	ttacgggtgt	gtaactgttg	tcctctagga	tttttccaag	ttggtaagct	26700
tgggattttg	ctttagtgct	aaaatttgtc	atcttacaaa	caaaaagtat	aagtttccaa	26760
ctgttgatac	tcattcaatt	gtgtctttcc	aggtgcccag	gaaaagacga	acttggaat	26820
cattattcta	gtaggcacgg	cggtgattgc	catgttcttc	tggctacttc	ttgtcatcat	26880
cctacggacc	gttaagcggg	taaaaaata	atctcccttc	tgcccatgca	cattggtttt	26940
catgattaat	gaaaactgac	tggggttctt	tgagttgttt	cttcccattg	ttattggctc	27000
aatgggcaca	tttttatttc	aatacaataa	cgttcctgcc	cactttcttt	tggctggatc	27060
tcagggattt	aattgataga	agccactaga	gaggaaaagg	gcttggactg	tctagtgtaa	27120
ttaagcttta	aaaccttaat	tctgagctcc	tttgggggac	aagggaaact	agaagcaggg	27180
ttataatagg	accactctca	aactccatga	gttttattgg	aaaatgagac	aggaatgagg	27240
ctccaataaa	cagcaataac	aagcacacaa	aacaacagcc	aaacaacagt	gtgtttatga	27300
ctggaaggat	tgatgctttc	caggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	tacttgtcca	27360
tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	ccttatgatg	27420
ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	tgcattttca	attgctatta	27480
atgtgatatt	gtgtttacca	ggccatctct	tcctccatta	gaatgatgac	aaatgtggtg	27540
tattcagatg	ttggattctg	gtttagaaat	attaattcca	tttcttgaat	ttgtataatc	27600
attcatatag	ccacttagag	gtaggggtccc	tatgtaatca	tccaaagcag	gacatttggg	27660
gagtgaaggg	ggagttatta	aataattaag	ccaggacaaa	ggagtaaact	ggactatcca	27720
tgtaaaattg	ggatgatatg	tcaccctatc	tagttgatgt	ctctgcgtat	cactttgggt	27780
gtatagtaat	ccaagtctgt	tttcttgttg	ctgttgttgt	tgactctagg	taagcctctt	27840
ggccgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	27900
acttgaggga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaaggtaaaa	gcaaaattat	gtggtgatct	27960
atctttctgt	tttatctagt	ctttaaatat	gttgcaaggc	ttgtatcagt	agctttgtgc	28020
ttatgtgggc	ctactagcca	cacatgcagt	cagcctaaat	aatgcccttg	tgcaaattgg	28080
aaaaaggatc	ctcctttgta	gctttatgcc	aggatgcatg	gtctggcaag	caaagttggg	28140
aatggctttc	accttcttgc	ctggttacc	tcgtgcaggg	ctcagccaac	acagttgtac	28200
ttagtggttc	tgggtacagg	gaaaaaggac	tgtggttata	ttaaaattgt	ttcttaatat	28260
attgtggaat	cagataatta	tagaccatct	agagacatgg	aaaggaagat	agtgaataac	28320
aaaaatagca	tgttctccag	aattggaata	tgtaaaagat	gttcatatgt	aaaagataat	28380
ttgcaaaaca	agaatgggtg	tgttagaaaa	aaatataatg	ggttatattt	tttaaattaa	28440

aagctttata	aataattggt	aattctaata	gtaacggaat	tctggctctgg	ccatthttcat	28500
tttaggaggt	tagacagtaa	agcttctttc	ttcaattgtg	atgttctttc	attgatgaag	28560
gcagtgccaa	tgacccttg	ccaatagggt	ttgtgcattt	caaagctatc	tttctccatc	28620
tgccthtttt	ctcttggtg	caagggagtg	tgtaattttg	aggtggctca	tcagagcctt	28680
agatgtggac	catgcctgtg	aattagtggg	aagtgtagca	gtccatacag	gatcaaacac	28740
atagtcttag	tgccatcagc	ctcatgtgcc	aactggctct	tccagctggc	cttaattcgc	28800
ctgcacagat	cggcacagat	tggctggaac	attcgggtata	gcccctaaca	cgtgaagata	28860
tttaatacat	ggtgttgctt	ccttatgagg	aagtgtgtaa	atgatcagac	cctcagaatc	28920
atagtgaacc	tgaaatgcaa	aatccagtt	ttgcagaaga	agagaatctg	ggcatgattc	28980
cactgcagat	gtattctccg	ctttgcaaaa	ggtttcacia	tgggttcctt	taaatatcaa	29040
actttctggc	tcacttaaaa	tatgaatttt	atttcaaatt	agaaaataga	atttacactt	29100
cacttttgag	gaaatgcatg	tggctctgtaa	actaggtcac	agctgtgtta	ccccggaggg	29160
taagttgat	agtggcatgc	agggagggag	ggaccccaat	tattgaagga	aatgtccata	29220
cctatgattt	ccctctttgt	actgtatttg	tagaaggagc	aacacacagt	gagcatcgag	29280
ctctcatgtc	tgaactcaag	atcctcattc	atattgggtca	ccatctcaat	gtggtcaacc	29340
ttctaggtgc	ctgtaccaag	ccaggaggtg	agtaactgtg	ggtggthttg	gtcacccaat	29400
tttaacatgc	ctctctgata	gtgthttgagg	gaaagcagtc	aactcctctg	gccttgattt	29460
tcttagctta	gaatactttg	cggattccta	ggaataaata	tatttcatgg	aggthtaatt	29520
ggcactagaa	ttaaattatt	gtaaaacttt	ctctgaatta	agaaatgtca	tgctactatg	29580
atacagthttg	ttacttgtgt	aacagatgtc	cagagaagag	taaacttccc	taaaacttga	29640
aagcttaagg	gtagttacc	ccaaaatgga	atcatatcag	gagattgcac	tgaaaagcaa	29700
gtagatgggt	gggtthttctt	ctgaaatttt	ggttaatctt	gtgaaaatgt	gthctggaaa	29760
aaagaaaagc	tacaataata	ggggattggg	accagctgat	ttctacactc	ctgtcccaat	29820
gaaaggttg	agccttcttc	taaggtgtht	ttgggttcat	cactatatta	aacgcttagt	29880
gaggaatatg	agtgaaaacc	cattthctctt	cctggacatg	ctgcctgcag	ggccactcat	29940
ggtgattgtg	gaattctgca	aatttgga	cctgtccact	tacctgagga	gcaagagaaa	30000
tgaatttg	ccctacaagg	tatgtcatct	cctaactctg	ctctggccat	gthataaaat	30060
gaagggaaac	tcaaaatggt	acaggttagt	thtttagtht	aaaththtg	aagaacttht	30120
gaggaatctt	ctcatattac	ctcttggtg	ttgtaacttc	ctctthttacc	thctgggggc	30180
catatgthttc	tgtthttatgt	atgtgattth	aatctactga	cccattacag	agthtggtgaca	30240
tgggggagaa	ggcaggtatg	agcgaggaaa	ggggagggca	gagggtagga	catctctggg	30300
thattctgtc	tctcccctag	ccataththg	ccccgtggag	tgtaaatccc	tctgtgaaga	30360
gcatccta	gctgaaagtg	tgtctgaa	caactcaaaa	tgtggcattt	gtcactthta	30420
gctaaagaag	gagctaggct	ttgtggaaga	aaccctatta	tgcaaaaac	thgccccaa	30480

tttcagctca	gagattgcat	aatcctgaaa	ttgatgtcct	ccttgtctgc	tttttagtag	30540
tttcaattat	ctccatgggt	tactacattt	taaaggttgt	aaacttttaa	agactcattt	30600
tgtattcaag	gagtttgttt	gttcctttgc	tttttatatag	accaaagggg	cacgattccg	30660
tcaagggaaa	gactacgttg	gagcaatccc	tgtggatctg	aaacggcgct	tggacagcat	30720
caccagtagc	cagagctcag	ccagctctgg	atthgtggag	gagaagtccc	tcagtgatgt	30780
agaagaagag	gaaggtactg	gctagtgcct	cctgcatgct	atggcatgct	cttgtcagag	30840
cagacagggg	gataggggtg	tacaaggaat	ttgatcatgg	gaaaagtcca	atactacctc	30900
ataatttgaa	agagacctga	atthctataa	tagactgcct	ccattctgtc	tccccaaaag	30960
tgaagtgtgg	aagccctaga	ctgggaagtg	aagcagggct	agcctgagaa	atctgggtag	31020
tccaagtggg	ctaagcagtc	ggctacaacc	acagcagtg	tcttaaaata	ctggttcagc	31080
atthattagt	gagagaggcc	acaagthttc	tggtagtthga	ctagcctctc	cattgccttg	31140
gagagcccca	gagtggthttg	ccccacgttg	catgctthtac	ctgtgcaaaa	gtctthttcat	31200
tatacctaac	cttctcaaag	gcagthttagg	agccatctgt	tgtthctacc	ctaccccaag	31260
cggcttatca	agtcttcctt	ccaaccatac	ttcctcaggc	gagtcttgat	aaatatactg	31320
gcctthatta	agthattgttt	ccagtgatata	ththththth	tgtthththth	ththththth	31380
ththththth	gtggagtctc	atgctgtthgc	ccaggctgga	gtgcaatgg	gcgatctcgg	31440
ctcactgaaa	ccttcgcctt	ttgggttcaa	gtgattcttg	tgcctcagcc	ttccgagtag	31500
ctgggattac	aggtgccttc	caccatgccc	agctaathth	ththththth	gtathththth	31560
taaagatggg	gthtcacat	gthggccagg	ctggtctcga	actcctgatc	tcaggtgatc	31620
cgctgcctc	agcctcccaa	agtgcctggga	ttataggcgt	aagcctccgt	gcctggcctg	31680
agtgatathh	tagtgctctt	ththgggtgga	gctgtggtcc	cagcctaact	tccaggactt	31740
cagccggctc	caggacacac	tgtaththctg	cctccttcag	aaggagcaga	gatagcgttg	31800
tggatgtaga	gatgggtgac	aggctggctc	cccttgaggc	ataagtctag	aagaatagtg	31860
gaagaaacc	actctgthth	ccttgacatg	aggctacaga	gagaaththgc	atthtaactcc	31920
ththccttag	aagctgagaa	ggtagtgtga	ggctgggact	tggcttagaa	gcacatgggg	31980
aggtggtcta	ggcttcattt	agctgggccc	acactgagtg	gtgctgcctc	taccctgctc	32040
ththgtctth	aaaaaacagt	ggccagtgag	ccagaaacct	aagagattga	gthgthgaga	32100
aaaaggctca	cagcctthth	aatacttacg	aathththth	tacaactaag	thththgthth	32160
ctctggtatt	tgtctccagg	aaagaagcca	taagtcttat	ctgaccaaag	agatgathth	32220
gaaacacca	thtaatatct	tagtgththth	thgtaccagt	tgcactgaag	thaaataccac	32280
caaththacgt	aathththct	thccatgthth	ctgththctc	tcaggaaaaa	acaccctccc	32340
aggccagatt	thaatgthth	acagcactth	thtaagththga	aaatgaatta	thaataththth	32400
tagthththth	agththctat	tgcagathth	agththgact	thggcctthth	thccaggaca	32460
aaacctggag	agaagagatt	caatgaccct	gaaththgth	gththththth	tagagthctt	32520
gatatgaaac	ththgththth	ccctctgggt	acatgacaaa	aaacagtgta	agthggcaaat	32580

ttggaaatgt	cctctttatt	tcccagatta	tctaggtcag	tgttacctta	ttctacctcc	32640
tggatttact	ggttcaatth	ggctaaaatg	gaaaaaccag	tattgttcct	aaggggggat	32700
gatgaaggct	aatgatactg	ggattcagga	gatttacaga	agatagaagc	attgactctc	32760
tgcttctatt	tcctaaaaac	ttaactccca	agtcttaaaa	agattattac	tctagcaaac	32820
ttagaaacat	cacactaact	catggaaata	ctgatctcca	tcctcctgcc	tctttggaca	32880
gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	32940
caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	tcgcgaaagg	taagaaaggt	tgaggggaaa	33000
tcagctatct	tttcagatca	caggtttgga	aataagatgt	ccagtgtcag	ccattgggtgc	33060
ttgtttggga	ttgtaattca	ttcaccactt	ctacgtcttt	tagaagagct	ctactgggga	33120
ggctctgttt	ctgctgagta	agagtggtta	aggagtccat	gaaattaagc	tgtataataa	33180
aggcttgtca	agcatctact	aagtgtgagg	cagtcttctg	agcactgagg	atactgtggt	33240
gaacaatcag	gcaaagctct	tcaccttcat	ggagtttaca	gttctagtgg	gtagagcaaa	33300
caataagcaa	tataaacaag	taaaacgtgt	tgtaggttag	atgagagtaa	atgctatggg	33360
gaaataaagc	aagaaagggg	tatagaatac	acaggagcaa	tgcacttgtg	tatgtttatg	33420
cttctctgtg	tgtgtacatc	tactttaaac	aaggtagacg	aggaaggctt	tactaagaac	33480
ttgacatttg	agcaatgacc	tggaaagggg	aggggctgag	ccttacagat	atcttggcat	33540
gagaatcatt	tttaattttat	tttacattca	tcaacatcca	tcaaaaagta	tttgtttagga	33600
gtataattag	aaacgaggaa	ggacaggctt	cagatgagag	cgattaaaag	agctaaaatt	33660
agaaaagtag	gccaaacaaa	ggctgagatg	gggacgtgac	aagttacaac	tattccaaag	33720
gttgtaaaca	ccaagcgggg	agcaaggctg	gtggcagtga	ttcccctgga	aaggataaaa	33780
ggtgtaatth	tatattaggt	aacaatactt	caaattaagg	atcaggaaga	actatcagtt	33840
gacagaatgt	attcatgcag	cttaatgaag	aaagaaagac	ttaagtcata	tttttttttg	33900
tttttcctaa	attagaatga	aatcttcaac	ccatgttttc	cccttctcat	agcattaaag	33960
gcctcaggct	ctttgatgth	tctgctaggt	agctcttatg	ttctctctcc	caaggggaag	34020
gaggagaact	gggaccttat	agggttttcc	caaagagaaa	ggccctttac	acttcttggga	34080
gattatgact	tattattacc	atthttttat	ggccggaatt	cgccacttag	tcagggttcc	34140
ttttggggac	taggaagaga	atggaaatga	atgtgggaat	gctttaactt	tccttacatc	34200
taccagacta	tttcttgaat	ccacttggth	gtcgggttaa	aaaaggaaac	tttttgtttg	34260
gggggaaaag	tcaaaaacac	tgtctgtttt	ttggaattgc	cagtgttgct	caattgtgct	34320
agataatgtg	cttctgaata	tgcttgttcc	agaggagagt	gccatacaga	tttgaggtgt	34380
gggaaggcca	gcaatgcctg	gcttacatga	tcacttctcc	aatgatttaa	gaattctcct	34440
tttggccagg	tgtgttggct	catgcctgta	attccagcac	tttgggaggc	caaggtgtgt	34500
ggatcacctg	aggctcaggag	tttgagacca	gcctggccac	catggtgaaa	ccccgtctct	34560
actaaaaata	taataattag	ctgggcgtgg	tggcacacct	gtggtcccaa	ctacttggga	34620

ggcagaggca	ggagaatcac	ttgaacctgg	gaggtgaagg	ttgcagtgaa	ctgagattgc	34680
accactgcac	tccagcctgg	gcgagagtga	gattccttct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	34740
aaaaaagttt	tcttctaagc	cattgattca	tttcttgtgc	tccccaagac	tcattttctt	34800
acaaaatatac	atgtggagct	aaagctgccg	agtagtagga	agtttagctga	agtttggagg	34860
atacagagaa	aggagaaact	gagaagctaa	aaggaagaga	aagaagtcaa	gatgaatctc	34920
attgtactat	taatgcacta	gaaaatcaac	ctgacttgtg	ataggctgaa	attgccttaa	34980
tagaccttta	taataacca	gcactttgaa	atcaggggaa	gccacattgg	gaattgttta	35040
tcagagccag	tctggcttca	gcttcatacg	gaagggggaa	accaacaaag	agcactaaac	35100
caatgagagc	cccttgtttc	tgatttccgt	gcattcattc	aaaaaacaaa	tcccgttctc	35160
ggacctcctt	agaataacac	gttttaaac	aaatatgggg	ccaggtaaaa	ggaatgtgtg	35220
gatgtgacca	gaaacacact	cttttgtgtc	ctagaggagc	ctatttatga	ttccatcatc	35280
atattataac	ttaattatth	aactccaaag	gctggggctg	tttatggaat	aagcagatgt	35340
gtgtctcagc	aaagctcaca	gacttttttc	ctgaagtgtt	gataaaagat	actaaccag	35400
tccttgtaa	tcagttggct	ttctgatgtg	ggattttttt	ttgatgcatg	aggtcacaac	35460
agatgtgaaa	gagatcagct	gtgccgagac	ctaaticaca	catgattctc	tttgcagtgt	35520
atccacaggg	acctggcggc	acgaaatatac	ctcttatcgg	agaagaacgt	ggttaaaatc	35580
tgtgactttg	gcttgccccg	ggatatttat	aaagatccag	attatgtcag	aaaaggagat	35640
gtaagtttca	aatatgaacc	cagtgttgg	ttaagtaaca	gaattaaaac	tcctcgtaga	35700
gagcttcagg	acctgtgttc	aggaacagag	gaagtttttt	tcttcagata	tttgctaatt	35760
tgggttctga	atccttgtct	tctaccctg	taggctcgcc	tccctttgaa	atggatggcc	35820
ccagaacaa	tttttgacag	agtgtacaca	atccagagtg	acgtctggtc	ttttggtgtt	35880
ttgctgtggg	aaatattttc	cttaggtaag	tcatttcttt	ttgtccttcc	atccagactc	35940
caaagaggaa	gacaaaagtt	gtcttttctc	ctcctgtact	tcattgtctat	caggcaaac	36000
ttctcggaag	ctttgaaaa	aaaaatagat	acataggtga	tgaggatgtg	caagattcag	36060
gctcaggggt	ttctataaga	gaaaatcaa	tcaaagaatg	tctcctccct	gttttattct	36120
aggtgcttct	ccatatacctg	gggtaaagat	tgatgaagaa	ttttgtaggc	gattgaaaga	36180
aggaactaga	atgagggccc	ctgattatac	tacaccagaa	atgtaagact	ttaagaagta	36240
ttcctgtgtt	ctctttcttt	gctcgcaaat	tctccttggc	tgggaagactt	tccattatat	36300
agaccttctt	cattgccag	ttagtgtcct	gcttttactt	tggggccttt	cttgataatt	36360
tcaagcatgg	agtcactact	tcttgaaaag	atagtacttt	attattcaaa	gcaaccagtt	36420
agtttttatt	agatgttgc	ttaaagtgtt	tctatacaca	ttgagcctct	ggagtatggg	36480
actctgtgtc	ttacacagtt	ttgtatcctt	atthtagcatc	tcacctcgtc	agctctttac	36540
aatgtgtac	tcatttaagt	gcttattttc	agcattcagg	aagaaagagg	catttaatga	36600
aatcagtgtt	ttgcttctct	aggtaccaga	ccatgctgga	ctgctggcac	ggggagccca	36660
gtcagagacc	cacgttttca	gagttgggtg	aacatttggg	aaatctcttg	caagctaattg	36720

ctcagcaggt	ttgtcacctc	catccaagaa	gcacctacaa	agagtactta	gatgtcaagg	36780
actttcctac	tgcctgaact	gtctcatggc	taccatgcca	tcctctcagc	cattgaataa	36840
tctactgtat	tcttctacat	ctgagtaata	atgcttttct	aaaagctgta	attacccttt	36900
tagacagata	ggattctaata	ttataacccg	ggagcagacc	actctgattt	ctacctactt	36960
atctttttgt	tatattttca	aatcctcttc	taaagttaaa	acaaagaaaa	aatctggttg	37020
atccacagaa	gatcaacaat	ggaagaaatt	tcaagaaatt	tttaataaat	tctgcaggca	37080
aaaatacatc	taagctatgc	aaaagagatg	gtttctgtct	tggatcatc	ccaggttctt	37140
ataacttcca	ctggaagatt	ttagagttgt	agtgtttact	attagaatgt	tatttaactt	37200
ctagtcaatg	cctcttacta	caatggaagt	gaatttcctc	tttcttttct	tttgaacagc	37260
tgggggacga	taggtcagct	ctatttttat	caataaacct	tccaaacatt	tacagatatc	37320
aaatagccct	ttatctctt	ttcttgatgc	aataatatta	agttgtgcaa	ccttttctca	37380
aaagacccat	tttctaccc	atgtgttgc	tttctttaga	ctgtcatcag	ttttccatt	37440
gccttgaaat	gtggtggcta	aaactggatg	ccatgccctt	tgaagggctt	ggctcgtgtg	37500
gtaggggctt	tgtgaatgag	tgattttttg	ttctatgtag	ctccttgtgt	tctgtttgta	37560
cctctctgac	cacagcctgc	tttctcttca	ttgtaactgc	acttccctgt	gggctgctta	37620
cccatcttgt	tttagttct	ctcctttaat	ataccttcca	tttcaacagc	ttttgtttc	37680
tgacacatga	tttgtattgt	tgtcttaaag	ttctatgttc	agatatgaaa	gccacacacc	37740
ctatgtagcc	aagaagtccc	tgtgcccttt	gtttttaatg	aaaaggcact	tgaagaactg	37800
aagccataac	aacagtcttc	tgtgtttatt	gtttcaggat	ggcaaagact	acattgttct	37860
tccgatataca	gagactttga	gcatggaaga	ggattctgga	ctctctctgc	ctacctcacc	37920
tgtttcctgt	atggaggagg	aggaagtatg	tgaccccaaa	ttccattatg	acaacacagc	37980
aggaatcagg	tactgtatat	ggcctaacat	ccccggggg	agggtgactt	caaggccatc	38040
tcgggagggg	gattggaagt	ggaaggaaga	ccttgtctaa	ggctgttgca	tcccacttcc	38100
acataacctt	agccctgagg	ttaacataat	ggggaatgct	cctggaagag	ggcctgggta	38160
ggtgtgcttc	ctcccatctg	tagcccacgc	tgctgccaca	gcattgcctt	taagaattcc	38220
aagccctgca	gctgcaatag	ctggaatgcc	acagtttgct	aatttccaga	ataaagagac	38280
gagttttaca	aagacatctg	catttaaatt	atccccgtgt	atgcttttat	taatgtgaat	38340
taaatggctt	aggagagatt	cagaaaggaa	gagttctgtg	cttgcatgag	aacatgctta	38400
tggctctctg	gcaaggatac	agaaagccat	gggtctgtgt	ccggaattag	actggacact	38460
gcatctcaga	agcccctccc	acgtctgatt	ttcagcattt	tatttgcata	atgggatgct	38520
tgggcttatt	taaaacacat	gcactgcagt	cctttcctga	tttgcagagg	ggttctaaag	38580
gcagctttct	ttttctctc	tcccagcacc	tgtgcataag	gaaagagttg	gtgtggtttt	38640
ctacaatatg	atattaaaat	tgccctttac	taaggctggg	actacttcat	tttgctttgt	38700
ttctttccta	accctgttgg	gtgttttctt	gctttaatgg	aaccctgac	agcatgggct	38760

cagcctgcc	gcccgagtgt	gcctgggctg	cagggagggg	cagggagctc	tctcatgtcc	38820
agaacttggc	caggttgcca	catggcaggg	gatgctaagg	agaaactcgt	ggacagtttg	38880
ccctctagag	tcgtgtgggg	cagcagaaac	actgatggga	aggaagaaag	cttagaagcc	38940
agcaagacag	ctgaccgttc	cattgaagtc	aaaagcatta	ggcatatfff	taaagaactt	39000
tgccgtatat	tatcagatgt	tgcccacatc	atgacactca	gagtcaggca	aggtagaaac	39060
aatgatcttt	ttttttgatg	tattattgaa	catgaggctc	agttctatta	cctgagggca	39120
gtacaaactt	gtagttaaag	atcaggtatt	agagtcagat	agaaatgagt	aggaccccca	39180
agtctgtctt	gtagcagctg	tgcaacttgg	ggcaaatcat	ctaccctctg	cctcagtttc	39240
tttatctgtg	aaatgagaca	aggtcagtg	tgctgtttga	aaatggctgt	tttgagagtt	39300
ataagatata	atctatfff	aagcacctgg	cccttgaaag	cactcagtaa	aagataccta	39360
ttaagtgagc	tgcttaaaat	cacatccttg	agatgaatcc	agttcctctg	accctaagt	39420
ccatgtttgt	tcctcccatg	ccaaggagg	ccctcagaga	gaaacagtaa	tgagatgaga	39480
ctacaattcc	actcctgtgt	ttacacattt	ccagttcaag	ttgagctggc	cttttagtgt	39540
gacagttgtt	cccacacacc	attattgcct	ccccctttat	cagaaagcca	tttgatcatg	39600
aactacattc	catgtgtttt	ctgtgaccaa	gtagagtgat	gatccgagtc	ggcagcctcc	39660
tggctcaccg	ggtgctttgc	atatggtgct	gagcaggaga	agaaatcatg	tttgtgtaat	39720
ggaagcacca	aatacgatgt	tggatatata	gaagggtgc	taacgtttat	cccagaagc	39780
gtggacaaat	gtgacaccac	actcccagca	caggcctggc	tcctatfff	tgtctgtgat	39840
ttttgaattg	gtttttccag	cccagtttct	cttttatcca	gccataatff	gaaaaataaa	39900
atggaaattg	gaatcttttg	tctgcatctc	ctctccacct	cctccacctt	ttttcctttc	39960
tataaaataa	aactcacggt	cacattttta	tcattctggt	ttgaagaaaa	gcagatagag	40020
gcatttgcac	acggcatgct	tcattctgtt	gctctcctgg	ggttctgttt	ctctggggag	40080
aatgagttga	ggctggggta	cttctcaggg	agcttgttct	atcctcttac	gcatttctgg	40140
ccaagtacaa	aagctgagca	gtctttctcc	ttctaatfff	caattctatt	gcattataaa	40200
tagagttgga	cagagatatc	actgtgggag	ctagcttcat	gatttgttgc	ccctttaaac	40260
catttgaaaa	atatttactt	agcatttatt	tagagaaaag	gctgagaagt	gtgtggggga	40320
gggaccactc	atgtctagac	ttagctttgc	ctctaatfff	ccctgtggac	cagctctggc	40380
ctcaagtttg	catgcttctt	gcaagaaaac	acatacttgc	tgggctcatc	tttctttgag	40440
ggcagtttgg	ggaccatcgg	caattgctct	gtcattttcc	ctgggagttt	cacctcacac	40500
atcaagcagc	ttatcaaaaa	tttctttgca	gttctctctt	agagaaaggt	tttggtacat	40560
accattttct	tcattttgta	attgttaggg	atgattaaat	ggcccttgta	gattgatgct	40620
tggggcagcc	tgctagctag	gtattcctga	gtttggctct	accattagac	tgtttgagct	40680
gggactgtcc	tttctgcact	ttttgtctgt	ttcatacccc	gtacttacac	ccctgaccct	40740
gctactgcat	gatcagtgca	tgcatgacaa	gagaacagtg	ctgtgcacat	actgggtgct	40800
taataatggc	ttgaacaatt	gtgtctgctg	ttttcttctt	tcttttcctt	cctgatactc	40860

ttccaagggga	gtctgtatgg	agtagagtaa	aacaaaacaa	aaacttcaca	tgggcttttag	40920
tgtctgaagg	cctaagtttg	agtcccagtt	ctacctttta	ttagccattt	tctcccta	40980
ccttgactcc	ctcatctcca	aaggggaaat	agttaaaaga	cctgtttctc	cgctttagga	41040
gaaacagatg	caccattgtc	tgtgaaaatg	ctttgtcaat	catgagagga	tcatgccatt	41100
taaaaaatta	ctggattaag	aatttaagga	gctgtccttt	ctaaggcagc	tgaattattg	41160
tccaaactcg	ccaaccctag	ttgattctat	cccctagata	tctctagaat	gagcccatgt	41220
ctccaaacct	catgggcatt	ccctttttct	agccaagctg	cctttctttc	tcctgaagaa	41280
gtgcagtatt	tgtctcttgg	gtcttatgcc	tctagtctta	ttcttttcaa	tccagagtca	41340
attctctaaa	gggcataatc	gatcttgtca	atccccatgc	taaaatcctt	cagtggctct	41400
tcattgccct	caaaataata	atccaaacat	tccagttatg	tgattttgga	taagttcctc	41460
aaattttcta	tgccttgggt	tcctcatctg	aagagttggg	atagtaatac	tcacccttag	41520
agaggtagcg	tggatgaac	atcatgagat	gctgcttaga	cagcttctgg	cacagtgtca	41580
ggcttgccgc	agattatcag	tgagggcttc	ctgaacaagt	gaatgcagga	atgattgact	41640
acggtaccag	tagtgtttga	caactgttac	ttttaggggt	tggacttaga	aagtaggctt	41700
tgcttgacc	ctgtgatca	tatcctctta	acttgtggag	tttctgagt	gaggatgtca	41760
ccggaatac	tcattctctc	ctctctctat	agggaggaac	cagcctcttg	gggtagggga	41820
gagagaatta	atttcattc	ttctcctttg	gcccaaggtc	tatgcagcat	gttccagaag	41880
tctgcttga	gtgggaagta	ggctggata	ggaatgaaga	atgtattttc	tgtctcggtg	41940
ggccctcca	gtgaatagga	cttcccttcc	ctccacttgg	gctgtaagtg	atgttgatag	42000
catcaactag	actcaccaa	agccacacgg	ccgggaagga	gcattctcaa	gaaggagagg	42060
atctgttgtt	caacaagtct	tattctttgg	actcctgaag	gaagctttgg	aagtcaaagg	42120
agaaaaatga	gctttgtttg	aagagggcat	tattcttctc	aagagcaata	agcccaacat	42180
tctctatgtc	attcatcttc	ccaacatccc	tgtgagctgg	ggagggagtg	ctactgccaa	42240
cacatcttat	agatgggaca	agagggtcac	agaaatattc	atgactttct	caagtttctg	42300
cagtcagtgg	tagactctga	aataggcaaa	atatcttgtt	attctcaaac	cactgctctt	42360
tcctgagaca	gcaactctgg	gggcgaaaac	gaggggacag	tgagactcag	cccaccttct	42420
ctttgcacac	caagcctctg	ttacatggag	gaggaagagg	ttgtcttcaa	atcactgctg	42480
ggttcagtat	cctttaagga	gaccttcaga	tgtttctctc	gcctatcttt	cattgaaatg	42540
ttgctctgtg	agcattatcc	agaaaaactt	tcccaggaga	tggccagaca	gatgtgaaac	42600
actcagtaat	atatccagag	ctcgatggag	gaatcccatg	caatcaggaa	gccaaagtaga	42660
aggcagtga	tcactccatc	tgctgttgtt	gtcttttagtc	cagaactgga	cctcagaagt	42720
aggattcaaa	agaacaggct	catcgagact	cctcagttat	attatacttt	taaagtact	42780
ttctcaggaa	attaagcctt	ccatgtgtgc	tagcagagaa	agatttttat	tttgttttgt	42840
ttttctaaag	gatgttttga	aggttgctat	taagtttgtg	gttgaaagat	aatgaactta	42900

ggtagccgat	ctgcagtcaa	atataccacc	actaaaatat	aaatatttgt	tcttttgcag	42960
tcagtatctg	cagaacagta	agcgaaagag	ccggcctgtg	agtgtaaaaa	catttgaaga	43020
tatcccgtta	gaagaaccag	aagtaaaagt	aatcccagat	gtaagtacgt	cttttaaaaa	43080
tagtcttaga	aataatacaa	aggatgaaac	actagctaga	taaatattag	cctaagcatt	43140
aaagttttgg	agcctcatta	gaaggctgcc	ctcgagtgtg	tgtatcatgg	ggtcattatg	43200
gagatggaac	tttgtttttt	tcataagtaa	agcccttggg	ccaaggttca	agacagtgta	43260
gctttctgac	caatttcact	aaagtgcaag	tagtgtcata	gtgaagacag	cgatggtaac	43320
aggcattctc	agctgctgat	ttgtaaattt	tctcttctcc	ctggcctgtg	tctactcata	43380
ggaagcagtt	gcttcctttt	gtagcttggg	caatttgtgg	ctatgatacc	tttatgttct	43440
tccacaggac	cttatttgat	agacatgata	gatgggttga	gaaatcagct	taattaaata	43500
gttggtcatt	ttatatgctc	aattaactgt	gccatctcat	tgtctcttaa	aaaggacaac	43560
cagacggaca	gtggtatggt	tcttgcctca	gaagagctga	aaactttgga	agacagaacc	43620
aaattatctc	catcttttgg	gtaagactca	gccatattaa	aaagacaaat	ttcaatagga	43680
atttttggaa	ggaacttagg	actttcagtg	taagtgcaga	attttcccta	tggggctctt	43740
gttggttggg	gaaattagca	tcaatttaac	aaataaagaa	tggaaactaa	ccacacaata	43800
aaattaagtg	ataaatctaa	aaataatctg	aaataaatta	gagaatttgg	tcaattttta	43860
tgagaattca	tgaatactag	ggaatttctg	tgtatattta	ctgtggtcag	taatggctaa	43920
atgaaaaagg	tgattggatg	tgatccgtaa	agctgtcaat	atgattacaa	tctttgtgga	43980
ctctgaagaa	tttttaagtc	tgtatacaaa	tgggtgcatc	tgtgcttaag	aagtatgata	44040
tataaataag	ccaatatcta	tttgtttgag	acattttaat	attattgtct	gaattcgaag	44100
tatttcattg	tgagaaaagt	attaaaatta	gttttaata	taatctccct	tctatggctc	44160
agtaggaatt	tgtaggtgtc	ttgaatacgt	gtacgttctc	ttaacataac	aatcaatga	44220
aatctatat	ttataagaat	aatagaataa	gtgtagttat	gtatttgctg	gagtttattt	44280
gctagagtat	tcttacctaa	aggtaagaat	agaggagggt	ttgatctgct	tataatcttt	44340
tatataaaat	gggaatactc	atgggttttt	gaataatgct	cataccaaaa	agaaaacaaa	44400
caaaaaaaaaac	ccaacatat	taaaagggtgc	cattgtgcta	ttttattggt	ttctttaagg	44460
ccaaggtaa	gaaattgtga	aagtcaatga	tatgtttcat	tcattgattc	aaaaaatggt	44520
tattcggcaa	gtatcatgtg	cagagcacca	tgccattgct	tgagacacct	acattagttt	44580
tgttgggggt	gaattgaaag	aaaaaattgt	atcttctcatt	atcttgaagta	acttttaaac	44640
tatgtataaa	cacgagttac	taaaattccc	ttttgcagtt	ttaacatgaa	gaagttgggg	44700
aaaacaccta	ttaccgggaa	aaaacacctt	agaatggctt	gtgaaagtgt	aaatcctgaa	44760
gttttagatc	aacacagcct	gcatttctag	gctttgacat	gattaccgtc	tgtcaggatt	44820
ccatgccatt	gaaaacattt	tctagttgct	gctgagtgac	aggggttctc	agtccttcca	44880
aggaatgtgg	ttttgatgag	taaaaagcag	cgtttgatat	gtctggcttg	actgcacaca	44940
tgcttcaagt	tattaaagtt	taaagttgct	caagagcttt	attacaacca	tacacatgcc	45000

ccgtaattcc	caaattgcc	caataggaaa	agcacaagt	aaatttaaga	acatcccaat	45060
ttccttgaat	atcatgcaag	tggccctttg	gcgccctgtca	ctgtatacaa	atctgtcaat	45120
ctgcgaggcc	ataaacatgt	tccatcagtt	ggggcctttg	cataactcga	gagaactgcc	45180
tttcatctca	tttgaggctt	gaaagacttg	gacctgagta	agaggactta	tctgcaacta	45240
ctaattcatg	cgagtacctg	aaaatagacc	ttgtccctgt	aaacctgcta	tgctgattaa	45300
caactgggag	agatacgggg	ctgcggtctc	caggagatg	gcagccatat	ggagttggga	45360
atggggtgag	ggtaaaaagc	aaaagaattg	tcttctctct	gccaaactcct	ttgtttgcca	45420
tttcttctgc	agtggaatgg	tgcccagcaa	aagcaggag	tctgtggcat	ctgaaggctc	45480
aaaccagaca	agcggctacc	agtccggata	tactccgat	gacacagaca	ccaccgtgta	45540
ctccagtgag	gaagcagaac	ttttaagct	gatagagatt	ggagtgcaaa	ccggtagcac	45600
agcccagatt	ctccagcctg	actcggggac	cacctgagc	tctcctcctg	tttaaaagga	45660
agcatccaca	cccccaactc	ctggacatca	catgagaggt	gctgctcaga	ttttcaagt	45720
ttgttctttc	caccagcagg	aagtagccgc	atctgatttt	catttcgaca	acagaaaaag	45780
gacctcggac	tgcagggagc	cagtcttcta	ggcatatcct	ggaagaggct	tgtgacccaa	45840
gaatgtgtct	gtgtcttctc	ccagtgttga	cctgatcctc	tttttcattc	atctaaaaag	45900
catttatcat	gccccctgct	gcgggtctca	ccatgggttt	agaacaaaga	cgttcaagaa	45960
atggccccat	cctcaaagaa	gtagcagtac	ctggggagct	gacacttctg	taaaactaga	46020
agataaacca	ggcaatgtaa	gtgttcgagg	tgttgaagat	gggaaggatt	tgcagggctg	46080
agtctatcca	agaggctttg	tttaggacgt	gggtcccaag	ccaagcctta	agtgtggaat	46140
tcggattgat	agaaaggaag	actaacgtta	ccttgctttg	gagagtactg	gagcctgcaa	46200
atgcattgtg	tttgctctgg	tggaggtggg	catgggtctc	gttctgaaat	gtaaagggtt	46260
cagacggggg	ttctggtttt	agaaggttgc	gtgttcttcg	agttgggcta	aagtagagtt	46320
cgttgtgctg	tttctgactc	ctaattgagag	ttccttccag	accgttacgt	gtctcctggc	46380
caagccccag	gaaggaaatg	atgcagctct	ggctccttgt	ctcccaggct	gatcctttat	46440
tcagaatacc	acaagaaaag	gacattcagc	tcaaggctcc	ctgccgtggt	gaagagttct	46500
gactgcacaa	accagcttct	ggtttcttct	ggaatgaata	ccctcatatc	tgtcctgatg	46560
tgatatgtct	gagactgaat	gcgggagggt	caatgtgaag	ctgtgtgtgg	tgtcaaagtt	46620
tcaggaagga	ttttaccctt	ttgttcttcc	ccctgtcccc	aaccactctc	caccccgcaa	46680
cccacagta	ttttagttat	ttggcctcta	ctccagtaaa	cctgattggg	tttgttctact	46740
ctctgaatga	ttattagcca	gacttcaaaa	ttatcttata	gcccaaatta	taacatctat	46800
tgtattattt	agacttttaa	catatagagc	tatttctact	gatttttgcc	cttgttctgt	46860
cctttttttc	aaaaaagaaa	atgtgttttt	tgtttggtag	catagtgtga	aatgctggga	46920
acaatgacta	taagacatgc	tatggcacat	atatttatag	tctgtttatg	tagaaacaaa	46980
tgtaatatat	taaagcctta	tatataatga	actttgtact	attcacattt	tgtatcagta	47040

ttatgtagca taacaaaggt cataatgctt tcagcaattg atgtcatttt attaaagaac 47100
attgaaaaac ttgaa 47115

<210> 2
<211> 4071
<212> RNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
augcagagca aggugcugcu ggccgucgcc cuguggcucu gcguggagac ccgggccgcc 60
ucuguggguu ugccuagugu uucucuugau cugcccaggc ucagcauaca aaaagacaua 120
cuuacaauua aggcuauac aacucuuaa auuacuugca ggggacagag ggacuuggac 180
uggcuuuggc ccauaauca gaguggcagu gagcaaaggg uggaggugac ugagugcagc 240
gauggccucu ucuguaagac acucacaau ccaaaaguga ucggaaauga cacuggagcc 300
uacaagugcu ucuaccggga aacugacuug gccucgguca uuuauugucia uguucaagau 360
uacagaucuc cauuaaugc uucuguuagu gaccaacaug gagucgugua cauucagugag 420
aacaanaaca aaacuguggu gauuccaugu cucgggucca uuucanaacu caacguguca 480
cuuugugcaa gauaccaga aaagagauuu guuccugaug guaacagaau uuccugggac 540
agcaagaagg gcuuaacuau ucccagcuac augaucagcu augcuggcau ggucuucugu 600
gaagcaaaaa uuaaugauga aaguaccag ucuauaugu acauaguugu cguuguaggg 660
uauaggauuu augauguggu ucugaguccg ucucauggaa uugaacuauc uguuggagaa 720
aagcuugucu uaaauuguac agcaagaacu gaacuaaaug uggggauuga cuucaacugg 780
gaauaccuu cuucgaagca ucagcauaag aaacuuguaa accgagaccu aaaaaccag 840
ucugggagug agaugaagaa auuuuugagc accuaacua uagauggugu aaccgggagu 900
gaccaaggau uguacaccug ugcagcaucc agugggcuga ugaccaagaa gaacagcaca 960
uuugucaggg uccaugaaaa accuuuuguu gcuuuuggaa guggcaugga aucucuggug 1020
gaagccacgg ugggggagcg ugucagaau ccugcgaagu accuugguua cccacccca 1080
gaaauaaaau gguauaaaa uggauacc cuugagucca aucacacaau uaaagcgggg 1140
cauguacuga cgauuaugga agugagugaa agagacacag gaaauuacac ugucauccuu 1200
accauucca uuucnaagga gaagcagagc cauguggucu cucugguugu guaugucca 1260
ccccagauug gugagaauc ucuaaucucu ccuguggauu ccuaccagua cggcaccacu 1320
caaacgcuga cauguacggu cuaugccau cccccccgc aucacaucca cugguauugg 1380
caguuggagg aagagugcg caacgagccc agccaagcug ucucagugac aaacccauac 1440
ccuugugaag auggagaag uguggaggac uuccagggag gaaauaaaa ugaaguuaau 1500
aaaaucaau uugcucuaau ugaagaaaa aaaaaacug uaaguaccu uguuaucca 1560
gcggcaaaug ugucagcuuu guacaaugu gaagcgguca acaaagucgg gagaggagag 1620
agggugaucu ccuuccaggu gaccaggggu ccugaaaua cuuugcaacc ugacaugcag 1680
cccacugagc aggagagcgu gucuuugugg ugcacugcag acagaucua guuugagaac 1740

cucacauggu	acaagcuugg	cccacagccu	cugccaaucc	augugggaga	guugcccaca	1800
ccuguuugca	agaacuugga	uacucuugg	aaaugaaug	ccaccauguu	cucuaauagc	1860
acaaaugaca	uuuugaucau	ggagcuuaag	aaugcauccu	ugcaggacca	aggagacuau	1920
gucugccuug	cucaagacag	gaagaccaag	aaaagacauu	gcguggucag	gcagcucaca	1980
guccuagagc	guguggcacc	cacgaucaca	ggaaaccugg	agaaucagac	gacaaguauu	2040
ggggaaagca	ucgaagucuc	augcacggca	ucugggaauc	ccccuccaca	gaucaugugg	2100
uuuaaagaua	augagacccu	uguagaagac	ucaggcauug	uauugaagga	ugggaaccgg	2160
aaccucacua	uccgcagagu	gaggaaggag	gacgaaggcc	ucucacaccug	ccaggcaugc	2220
aguguucuug	gcugugcaaa	aguggaggca	uuuuucauaa	uagaaggugc	ccaggaaaag	2280
acgaacuugg	aaaucauuau	ucuaguaggc	acggcgguga	uugccauguu	cuucuggcua	2340
cuucuuguca	ucauccuacg	gaccguuaag	cgggccaaug	gaggggaacu	gaagacaggc	2400
uacuugucca	ucgucaugga	uccagaugaa	cucccauugg	augaacaauug	ugaacgacug	2460
ccuuauaug	ccagcaaaug	ggaauucucc	agagaccggc	ugaagcuagg	uaagccucuu	2520
ggccguggug	ccuuuggcca	agugauugaa	gcagaugccu	uuggaaauga	caagacagca	2580
acuugcagga	caguagcagu	caaaauguug	aaagaaggag	caacacacag	ugagcaucga	2640
gcucucaugu	cugaacucua	gauccucauu	cauauugguc	accaucucua	uguggucaac	2700
cuucuaggug	ccuguaccaa	gccaggagg	ccacucaugg	ugauugugga	auucugcaaa	2760
uuuggaaacc	uguccacuua	ccugaggagc	aagagaaaug	aaauuguccc	cuacaagacc	2820
aaaggggcac	gauuccguca	agggaaagac	uacguuggag	caauccugug	ggaucugaaa	2880
cggcgcuugg	acagcaucac	caguagccag	agcucagcca	gcucuggauu	uguggaggag	2940
aagucccua	gugauguaga	agaagaggaa	gcuccugaag	aucuguauaa	ggacuuccug	3000
accuuggagc	aucucaucug	uuacagcuuc	caaguggcua	agggcaugga	guucuuggca	3060
ucgcgaaagu	guauccacag	ggaccuggcg	gcacgaaaua	uccucuuauc	ggagaagaac	3120
gugguuaaaa	ucugugacuu	uggcuuggcc	cgggauuuu	auaaagauc	agauuauguc	3180
agaaaaggag	augcucgccu	cccuuugaaa	uggaugggcc	cagaaacaau	uuuugacaga	3240
guguacacaa	uccagaguga	cgucuggucu	uuugguguuu	ugcuguggga	aaauuuuucc	3300
uuaggugcuu	cuccauaucc	ugggguaaag	auugaugaag	aauuuugug	gcgauugaaa	3360
gaaggaacua	gaaugagggc	cccugauuu	acuacaccag	aaauguacca	gaccaugcug	3420
gacugcuggc	acggggagcc	cagucagaga	cccacguuuu	cagaguuggu	ggaacauuug	3480
ggaaaucucu	ugcaagcuaa	ugcucagcag	gauggcaaag	acuacauugu	uciuccgaua	3540
ucagagacuu	ugagcaugga	agaggauucu	ggacucucuc	ugccuaccuc	accuguuucc	3600
uguauggagg	aggaggaagu	augugacccc	aaauuccauu	augacaacac	agcaggaauc	3660
agucaguauc	ugcagaacag	uaagcgaag	agccggccug	ugaguguaaa	aacauuugaa	3720
gauaucccgu	uagaagaacc	agaaguaaaa	guaaucccag	augacaacca	gacggacagu	3780
gguaugguuc	uugccucaga	agagcugaaa	acuuuggaag	acagaaccaa	auuauccuca	3840

ucuuuuggug gaauggugcc cagcaaaagc agggagucug uggcaucuga aggcucaaac 3900
cagacaagcg gcuaccaguc cggauaucac uccgaugaca cagacaccac cguguacucc 3960
agugaggaag cagaacuuuu aaagcugaua gagauuggag ugcaaaccgg uagcacagcc 4020
cagauucucc agccugacuc ggggaccaca cugagcucuc cuccuguuua a 4071

<210> 3
<211> 1356
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu
1 5 10 15
Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro
20 25 30
Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr
35 40 45
Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro
50 55 60
Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser
65 70 75 80
Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn
85 90 95
Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser
100 105 110
Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
115 120 125
Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
130 135 140
Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
145 150 155 160
Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg
165 170 175
Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
180 185 190
Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
195 200 205

Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
 210 215 220

Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
 225 230 235 240

Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
 245 250 255

Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
 260 265 270

Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
 275 280 285

Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
 290 295 300

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
 305 310 315 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
 325 330 335

Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala
 340 345 350

Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly
 355 360 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr
 370 375 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu
 385 390 395 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val
 405 410 415

Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val
 420 425 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr
 435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu
 450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr
 465 470 475 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys

485

490

495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys
 500 505 510
 Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr
 515 520 525
 Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser
 530 535 540
 Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln
 545 550 555 560
 Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser
 565 570 575
 Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro
 580 585 590
 Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr
 595 600 605
 Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile
 610 615 620
 Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr
 625 630 635 640
 Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn
 660 665 670
 Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys
 675 680 685
 Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn
 690 695 700
 Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg
 705 710 715 720
 Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr
 725 730 735
 Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe
 740 745 750
 Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu
 755 760 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile
 770 775 780

Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly
 785 790 800

Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His
 805 810 815

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
 820 825 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val
 835 840 845

Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr
 850 855 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg
 865 870 875 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu
 885 890 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu
 900 905 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu
 915 920 925

Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg
 930 935 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys
 945 950 955 960 965

Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly
 965 970 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro
 980 985 990

Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr
 995 1000 1005

Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys
 1010 1015 1020

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu
 1025 1030 1035

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile
 1040 1045 1050

Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro
 1055 1060 1065

Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr
 1070 1075 1080

Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
 1085 1090 1095

Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu
 1100 1105 1110

Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro
 1115 1120 1125

Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp
 1130 1135 1140

His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu
 1145 1150 1155

His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys
 1160 1165 1170

Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu
 1175 1180 1185

Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu
 1190 1195 1200

Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala
 1205 1210 1215

Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro
 1220 1225 1230

Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu
 1235 1240 1245

Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val
 1250 1255 1260

Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu
 1265 1270 1275

Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser
 1280 1285 1290

Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly
1295 1300 1305

Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu
1310 1315 1320

Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser
1325 1330 1335

Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser
1340 1345 1350

Pro Pro Val
1355

<210> 4
<211> 678
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu
1 5 10 15

Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro
20 25 30

Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr
35 40 45

Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro
50 55 60

Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser
65 70 75 80

Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn
85 90 95

Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser
100 105 110

Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
115 120 125

Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
130 135 140

Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
145 150 155 160

Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg
165 170 175

Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
180 185 190
Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
195 200 205
Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
210 215 220
Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
225 230 235 240
Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
245 250 255
Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
260 265 270
Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
275 280 285
Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
290 295 300
Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
305 310 315 320
Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
325 330 335
Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala
340 345 350
Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly
355 360 365
Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr
370 375 380
Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu
385 390 395 400
Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val
405 410 415
Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val
420 425 430
Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr
435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu
450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr
465 470 475

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys
485 490 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys
500 505 510

Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr
515 520 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser
530 535 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln
545 550 555 560

Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser
565 570 575

Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro
580 585 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr
595 600 605

Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile
610 615 620

Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr
625 630 635 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val
645 650 655

Arg Gln Leu Thr Val Leu Gly Arg Glu Thr Ile Leu Asp His Cys Ala
660 665 670

Glu Ala Val Gly Met Pro
675

<210> 5
<211> 712
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu

Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
 290 295 300

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
 305 310 315 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
 325 330 335

Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala
 340 345 350

Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly
 355 360 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr
 370 375 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu
 385 390 395 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val
 405 410 415

Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val
 420 425 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr
 435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu
 450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr
 465 470 475 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys
 485 490 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys
 500 505 510

Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr
 515 520 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser
 530 535 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln
 545 550 555 560

gcgctgcca	tcgccccgg	ctaatttctg	tatttttagt	ggagaccggg	tttactctg	720
ttagccagga	tggctcaat	ctcctgacct	cagatgatcc	acctgcctcg	gcctcccaaa	780
ctgctgggat	tacaggcgtg	agccaccgcg	cccggcccaa	gtgttctttt	tttaaattgga	840
gttcttcgaa	gcctcttct	tgcaatttca	aactaggcga	tgggacttta	ttaatttcgt	900
ttcgagagg	aaactagggc	acagagaggt	tagataactg	gcctaaaatc	acacagccag	960
tgcttgaata	cgcaggatct	gaccctgcag	cgccccccag	cgctctccac	gctgctgggt	1020
ctccccctct	gagaaacggg	gggacaggac	ccccttttac	aaaaggccca	aagggaggct	1080
gactgagcgg	cgagagcca	gtgctggaga	cccgggactg	tccctcagga	cctttccctc	1140
tactgaggc	gactctcact	tacttccccg	gaaaatgtgg	ggggctctgg	gtcgaggaat	1200
tcgagaagga	actgagtcag	ggcgggtggc	cacagggtgt	tggggccgcg	atgaataacc	1260
cggaaagcgc	tcgagaccgc	gggaggccgg	gaatgagtaa	cagctccggg	atactccgaa	1320
cgcgcagctg	gaaagggatg	tccgggaagg	cccggaggtc	ggggaccggg	cctagggact	1380
gggctgcaat	ctcggggcgg	agcctggggc	ggggagagag	tgtcggggag	gagccagagg	1440
gcggggctgg	aacctcaagg	aagagctacg	ggagaggtta	cagaccgagg	aagagctagg	1500
agcggggcta	gaacctcgag	gcggagccag	agggcggggt	tataacctcg	aggcgtaacc	1560
agagggcgga	gttataacct	cgggaggagc	tagaaggtgg	gactagactc	ttgaggggca	1620
ggattataac	ctcggggagg	agctagaggg	cggggctgga	acctcaagga	ggggctaggg	1680
gcggggttat	aagcttgggg	aggagctacg	gggctgggct	aggacctcaa	ggggccaagg	1740
ggcgggggtt	acgacctcgg	ggaggagcta	caggggtggg	ctgaaacctc	aagaagggac	1800
tggggcggag	ttatgacctc	aggggaaaac	taggggcggg	gagagctaaa	gggcgaagtt	1860
agaatctcaa	ggaggagcta	gagggagggg	ctaaagcctc	gaggaggagc	taggggcggg	1920
gttatggcat	cggggaggag	ctagggggcg	ggaagataag	gtcaggaaga	gctaaagggc	1980
ggggctagaa	cctcgacgat	gagtctggag	cggggccaaa	acctagttgg	agagctggag	2040
ggcggagaca	gaacttcgcg	ggaaactaga	gtatctaaca	atagaaactc	cggagggctg	2100
atggggccgg	gcctagaatt	tgggaataaa	ttagtgggcc	gggagaggct	ctggagccgg	2160
gtagaaccag	ggggagttag	tggagggata	gttccattag	ggcactggga	gtgacggtat	2220
aacataaaga	tcgacgcggg	tggggcaagg	ctagaacgtc	cccagcagaa	ctggagaggc	2280
gtaatcgacc	gagggccggt	gcggtgagaa	agacctaata	ggagcaggaa	tagaacgtac	2340
tgatagagag	ggcggggata	cgactgtcag	gatatacgcc	tcacgaggac	agaatgaaag	2400
gaaaaacggg	ccaaggcagg	actttgggaa	aggacttgtg	ggcagggata	gaacgttcag	2460
ttagtgggg	ggaggtagaa	cgtggacaac	ggacagactg	gaagtaccgc	cggccggaac	2520
ccagcagaac	atggacacga	atctgaatgg	acggggcctg	gagacttgg	gttggatttg	2580
ggacatgcag	gggtgagcgg	gggtcttgg	gctaagcgta	gttaacctct	cctctcctct	2640
ccctccttcc	cccagcctct	tggggcctgc	ggtgcatgca	gtgtaagacc	aacggggatt	2700
gccgtgtgga	agagtgcgcc	ctgggacagg	acctctgcag	gaccacgatc	gtgcgcttgt	2760

gggaaggtga	gcttcccccc	aaccacaca	cccctccagc	gcagcatgga	acgcgagtga	2820
ttgagaaacc	ttcctcacca	gtaactggga	catgcaaact	aaaaacaaac	aaacaaggag	2880
agcccatttc	acaccacca	gattggcaag	catttaaaaa	tctgacaata	cccgggtag	2940
taaggatgtg	gagttgcaga	ccgtgtctgt	ggtgggggag	taaattggca	catcaaccac	3000
ttagagcgat	tggcaatat	ctagtccaga	tgaagattaa	catatgctac	agctcaactc	3060
ctgcctatgc	agaaatgcca	aagaaccttg	gccacatata	cccagggaca	catgtatacg	3120
aatgttctta	gcagcaatgt	ttgtgacatg	gaaaattgga	aacaggctgg	gactggctc	3180
acacctgtat	ttccagcact	ttgggaggca	gaggcggatg	aattgcttga	ggtcaggagt	3240
tcaagaccag	gctggccaac	atggtgaaac	acccgtctcc	acacacacac	aaaaaaggaa	3300
aaattagccg	agtgtggtgg	cacgcacctg	taatctcagc	tacttgggag	gctgagacag	3360
gagaattgct	tgaacctggg	aggtggaggt	tgcagtgagc	tgagatcatg	ctactgctact	3420
ccagcctggg	cgacagagcg	agatcctgtc	aaaaaatga	acgaaagaga	gaaaggtggg	3480
ccgggcatgg	tggctcacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggctgagg	caggtggatt	3540
acctgaggtc	aggagtccag	gaccagcctg	gccaacatgg	tgaaacctg	tctctactaa	3600
aaaatacaaa	aattagccgg	gcttggtggc	aggcaccagt	tatcccagct	actcgggagg	3660
ctgagacagg	agaattgttt	gaaccagga	ggcggagggt	gcagtgagct	gagattgtgc	3720
cattgcactc	cagcctgggc	gacaagagca	aaactccatc	tcaagaaaga	aagaaagaaa	3780
ggaaaggaag	agagagagag	agaaagagag	agaggaaggg	agggaggggac	ggagagaggc	3840
agggagggag	ggagggagga	gggaggaagg	aaggggagaa	agaaagaaaa	gaagaaaatg	3900
gaaacgactt	tatgtcagtc	agcaagtcag	cagcagaaga	gaaacactgt	ggtaataatt	3960
acataatgga	gcgctctact	gcagcttaaa	gaaggaaata	gagctgcaga	taccaatgtg	4020
gacacatctc	agaaacctaa	ggttgagagg	gaaaaaatg	ttgcagaata	tgatacgttt	4080
tttataagct	ttaagaacac	atgaaacaac	agtatatgaa	gccaagcaca	gtagctcaca	4140
tttgtacccc	tagctactca	ggaggctaag	gcagaaggat	tccttgagcc	cagaagttcg	4200
aggttggtgtg	gagctatgat	tgccccagct	gggacaacag	agaccctggt	tctaataaat	4260
aaataaataa	aataaagtta	catttgaggc	atctcagtac	tgagatcact	aagctgaggg	4320
tgtgggggag	ggatagatgg	atccagaaag	tcccagttgt	agtgctgtca	ctacaagagc	4380
aggagtggga	cacagtggct	cacacctgta	attccagcac	tttgggaggc	caaggtggga	4440
ggatcacttg	aggccaggag	tttgagatca	gcctgggcaa	catagtgaga	tgccatctgt	4500
ataaaaaatt	taaaaattag	caggggtgtg	tgatgtaagc	ctgtggttcc	agctactcgg	4560
gaggccgaag	caggactgct	tgagcctggg	aggtcaaggc	tccagtgagc	tatgattgca	4620
ccactccagc	ctgggtgaca	gagcaagacc	ctgtctcccg	gaaaaaaaaa	ttaattaatt	4680
aattaattga	aataaaatag	agcaggctcc	ttgttggggg	gggggtggag	gcaaggttaa	4740
ctctagaaaa	agacagagtt	cgactcaaat	aacagaagag	gcctagcaga	gatcagccct	4800

gggagtggat	gaccttgaga	ccaggagtgt	cagaggctgg	ttgagctgag	aggagcctct	4860
ggggtaatga	agatcccctc	cttgacagaag	gagaagagct	ggagctggtg	gagaaaagct	4920
gtaccactc	agagaagacc	aacaggacc	tgagctatcg	gactggcttg	aagatcacca	4980
gccttaccga	ggttgtgtgt	gggttagact	tgtgcaacca	gggcaactct	ggtgagtagg	5040
gcagcccttg	ccatcccaa	ccccagcca	tcccagctc	aacctcatca	tcatcccaat	5100
cctattctta	actttacatc	agctgaacc	caactccatg	ccttatccaa	gtcccaacc	5160
caaccaacc	catctctagc	tcagctccat	ccccactca	ttcttgacc	catatccaac	5220
ccaactcaa	cttcacctc	aatcctatgc	ccaacttcat	gttaccctaa	cactgttccc	5280
aactcaaacc	cagccctggt	ccaagcacag	ttccaacccc	atccccaat	caaccccatc	5340
cttatctcag	actaccaaa	tccccacccc	aacgacacaa	ttactttcat	ccttaacc	5400
atccccatcc	tgcatgtttg	tatgtatggt	tgttatgtat	aacttgcaac	tctgccccta	5460
acaagctcac	acgcatgcat	gagacataga	tgagatgtct	cagtgatggt	tgtccatctg	5520
actgggcagg	agatggctct	gcccaatcca	ttgggacggg	agatggcca	agcaatagat	5580
actgagggc	caggattcaa	gcaaagactt	gacgttctta	aggaagtcg	aaagagggga	5640
agattaaatg	ggccgcagta	ggctgggaga	atcctctgca	atagatggtc	tctgacttgg	5700
gcagtgaaaa	aacaaatgtg	aggaaatgtc	cataataggc	tgggtgtggt	ggctcatgcc	5760
tgtaatccaa	gcactttggg	agaccaaggc	gggagaaccg	cttgagccca	agagttaag	5820
accagcctgg	gcaacaacca	taagcccctt	tgtcgaattt	catggcttca	ggctctgac	5880
attttaagaa	aaagacttag	aaaaggtaaa	atcttcttaa	attcccacag	gagaggaagg	5940
gtggggaagg	aatgggtcca	tgggtgatgg	atccatccgt	gaaagagatt	cctctttctg	6000
gacctggtga	ggaaggaaat	agggttaaggc	cagtctagtc	atggttggtg	acatcagtga	6060
gcagagtgct	gcgtttgcac	tgggttttct	ttgttcttca	ttcatcctga	ttctgcctgg	6120
ttttcatcca	tcctgacctc	aaacactaat	ccgctggtgg	ggccaaatca	gatgtttggt	6180
ttgaggaagt	gacgagagga	tgtgggcttc	ccgtctcggt	gagatgtgct	taaggaaagc	6240
accaatactt	gggtctaagt	agtgcattca	atcagagatg	atagcgaaaa	tatttaacaa	6300
tattggtcag	tgctgggaca	aactcctgga	gtccgctgct	gggcctggtg	ttgcccttt	6360
ccatgatggg	tcacagggac	atgaagggtc	ctggggagag	agttggcagt	ggtcagggat	6420
ccaccaggag	cttagagcag	cagctatcaa	ttcaggaatc	taataactga	gataacctata	6480
tcatcccttt	ttcttttctt	ttttctttct	tttttttttt	gtttcctttt	gtttttgttt	6540
tttttttttg	tttgtttggt	cgtttgagat	ggagtttcac	tcttcttgcc	caggctggag	6600
tgcaatgcca	cgatctcggc	tctctgcaac	ctccgcctcc	taggctcgag	cgattcttct	6660
gcctcagcct	cccaagtagc	tgggattaca	ggcatgcgcc	accacgcccc	gctaattttg	6720
tatttttagt	agagatgagg	tttctccatg	ttggtcaagc	tgatcttgaa	ctcctgacct	6780
caggtgatct	gcccgcctca	gcctcccaa	gtgctgggat	tacagacgtg	agccaccgtg	6840
cccggcctca	tccccatttc	taatgccatt	gtaccctgct	tgtggcaact	tgcatagttg	6900

gttaaactgc	actcagtact	tacatgatgc	tgggaacaca	gcagggacca	agacagcctt	6960
gtgccctgcc	tgactccatg	ggactcacag	tcctgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	7020
gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtaggg	gtgacagacc	catccatcac	cagacagtga	7080
ctgattatta	ggttaatgca	aaagtaattg	tggcttttgc	cattaaaagc	aatggcagaa	7140
accacaatta	cttttgcacc	aacctaatag	atthgtctgg	gctatgaagg	gggaaacaca	7200
ggcagagggg	tcagggctgg	gatgagggaa	gagtaggagc	tgtgggaccc	tagaggagat	7260
acctgactca	ggtcagggaa	ggtttcctag	gggaagcaac	agctaagctg	gatccttgaag	7320
gatgagtagg	aatcagacta	ttaaacagct	aatggaggct	gggtgcagtg	gctcacgcct	7380
gtaatcccaa	cactttggga	ggcccaggtg	ggaggattgt	ttcagaccag	cctaggcaac	7440
atgactctac	aaaaaaatta	aaaaattagc	cagatgtgat	ggtacatgcc	tgtgatccca	7500
gctccttggg	aggttgaggc	gggaggatca	ctatagccca	ggtggtggag	gctgcagtaa	7560
gctatgatcg	caccactgta	ccccagcctg	ggtgacagag	cgagatcctg	caaaaaaaaa	7620
aaaaaacagt	ggaaaggggt	ttccagcaga	gggagcagca	gatacaaagg	tggccaaaag	7680
cagtgtggct	ggacaaagga	aacagtacag	tggggcgaga	tgagctggaa	agcttggcag	7740
gggcatgtta	cacaggggtt	tctagacatt	gtcctgggag	cactggggca	tcacagaaga	7800
ttttaaacag	cgaatgtcat	gatcgcaatt	atthatttat	ttatthttga	gatggagtht	7860
cgctctthtt	gcccaggctg	gagtgcaatg	gtgcatctc	agctcactgc	aacctccgcc	7920
tcctaggtht	aagtgattct	cctgcctcag	cctcccaaga	aactgagatt	acaggcacc	7980
gccaccatgc	ccggctaatt	thtttgaatt	thtagtagag	atggggttht	accatgthtg	8040
ccaggctggg	ctcgaactct	tgacctcgtg	atccaccac	ctcggcctcc	caaagtgctg	8100
ggattacaga	cgtagaccac	cgcgcccggc	ccccatttat	atththtaaca	aattattctg	8160
acctcaggac	agaagataga	ctgaaaggaa	gcaagagtag	atgaggggaa	accaacttg	8220
gggtgggca	ggthgtccag	gtggagaaga	gggcagcagg	actaggggtg	caggtgtgca	8280
gaggaagaaa	agtggataga	thtaagagct	atthcaggcta	ggcacagtgg	ctcacgcctg	8340
taatcccagc	actthtgaag	gccaaggcag	gaggactgct	tgatcccagg	agthtgaggc	8400
tgcagtgatc	acgccactgc	actccagcct	aggcggcaga	gcaaaaccct	gtctcaacca	8460
aagccgaaca	agagctatta	agaagcaggc	cttagtggtg	gattagatgt	gggaggggac	8520
ctgcaattct	ggcatgatg	gagtcacttg	tatcagacca	acccttctgc	caatgacagt	8580
tgcaaatgct	ggacaaataa	taacaatta	thtgaagtca	ctggagagca	gcaaatgaaa	8640
ggagaaactt	ggctgggcaa	agthgttcat	gcctgtaatc	ccagcactth	gggaggccaa	8700
gacaggtgaa	thgtcagagc	tcatgagtht	aagaccagcc	tgggcaacat	ggcgaaccc	8760
cgthcttact	aaaaatacaa	aagthtagcca	ggcgtggtgg	cacatgcctg	tggthcccagc	8820
tactthgggtg	gctgaggcac	aagaattgct	tgaaccggg	agthtagaggt	tacagthgagc	8880
caagatcaca	cgactgcact	ccagcctggg	cgacagcgcg	agactccatt	tcaaaaaaaaa	8940

aaaaaagaaa	aaagaaagaa	aggagaaact	tgaggcgcta	caatctctga	aataacagaa	9000
gtgtagaatt	tgggttccac	agacaacctg	gctttttccc	ggagcgcact	tgccaatctg	9060
ctgctgtgga	agggaaatag	agcccagacg	gaaagagagt	cgctagactg	agaagacgga	9120
ggttgagatt	tggggctgcc	agaatgtctg	gaagatgaga	gttaaaatcc	tggaatggat	9180
gggaccacag	aaaaggagat	tcccaacctg	caaacaaatc	tccctcaagt	cattggcaag	9240
ctctacatgc	acaggggtgag	agtccaagaa	acttggaaga	gaaaaatagc	aactgggaag	9300
ctacaaaagc	gaacaaggct	tccagcagac	atgtgatgct	ggggacacag	gttgccaagc	9360
tgaagaggcc	ttggtaaagc	tctcaggctt	tccccctaag	accaccccag	gggtaagggc	9420
caaagtghaa	tagaccagcc	ctaaacaagc	ctaggtccag	tccttgacag	gaatgaaaac	9480
ctgactctct	gtggaagaag	aaaacatcgt	ttaggccctt	gacagatttt	tatctagaat	9540
gtctggcgtc	tgatcaaaat	ttacaagata	gctagggcatg	gtggcatgcg	tctgtagtcc	9600
caactacttg	gaaggatttc	ttgagcctga	gagttctggg	ctgtagtggtg	ctatatcaac	9660
cgggtgtctg	cactaagttt	ggcatcaata	tggtgatctc	ccaggagcag	gggaccacca	9720
ggttgcttaa	ggagggggtg	aagcagccca	ggtcagaaat	ggagcaggtc	aaaactcctg	9780
tgatgatcag	tagcaggatt	atgcctatga	atagccactg	cacaccagcc	tggaacaacat	9840
agcaagacc	catctttaa	aaaaaaaaa	accaggccgg	gcatgggtggc	tcaagcctgt	9900
aatcccagca	ctttgggagg	ccgaggtggg	aggattacaa	ggtcaggagt	tcatgaccac	9960
actggccaac	atggtgaaac	cccttctcta	ctaaagatac	aaaaaaaaa	aaaattagcc	10020
gggtatggtg	gcacacacct	gtaataccag	ctacttggga	gactgaggca	ggagaattgc	10080
ttgaaccagg	gaggtggagg	ttgcagtgag	ccgagatcac	accattgcac	tccagcctga	10140
gcgagagggc	aagactctgt	ctcaaaaaca	aacaaaaca	aacaaaaca	aacgcaagac	10200
tctgtctcaa	aacaaaaca	aacaaaaaac	aaaaaataaa	aaacagtaac	aaaaaacctt	10260
acaaggtatc	ctgaagaaaa	taaaaggac	caattgacca	gaaaccaaga	gaaaaatcca	10320
actgtagaaa	cagaattgta	gcaactcaga	tattggatta	taggacagga	aacatgaaaa	10380
ttgctacaat	cgatatattc	aggaaaacag	aagaaaggat	atgttttagc	acctggaatc	10440
cattttttaa	aagagtccaa	cagaaaatat	agaacagtga	ctcaaatgaa	gaactcggca	10500
gttatgcttg	atagaggatc	gaaacagcag	agcaaaagga	ttaaggagct	agaagacaga	10560
acagtagaag	catgtcgggt	gatgcacaga	tgtggaagat	aaggggggtct	gccaggtttc	10620
tgccccgggg	actggatggg	gccgccttgg	acgcgtggac	ttcaagaaaa	agagcagttg	10680
tgggagaaga	tggggagttt	tgtttaggac	aggtgtttga	ggtatagcca	tggggcctcg	10740
aagagacagt	tgcgtgtctg	gagctcagag	agaagtctag	actagagaga	gatttgtgag	10800
tgatgagcag	atagatggaa	atgaagtcac	gtcaatattt	accccatgag	agagtctata	10860
ctgtgagaga	taaaagggc	ttaaacaga	gccctggcca	ggtgcggtac	tcacgtctgt	10920
aatcccagca	ctttaggagg	ccgaagcggc	aggatcattt	gagtccagga	gttcgagact	10980
agcctgggta	acatagcaag	accttgtctc	tacaaaaata	caggaatcag	ccaggtgaac	11040

tggcacatgc	ctgtagtctc	agctactcag	taggctgaga	tgggagaatc	acctgagctc	11100
agggaggtcg	aggtggcagt	gagccactgc	actccagcct	tgggacagag	caagacccta	11160
tctcaaaaaa	aaaaaaaaag	aaaagaaaag	aaaaaggaaa	atagccctaa	ggatcattgg	11220
catttacaag	agttcacacc	agagacccat	gagtgaccac	ccagagtggg	cagaactaga	11280
aatggggaat	tcaaggggca	gtgggagctc	agagcaggta	cccgttccag	gctgatgggt	11340
cagggagggc	ttcctagagg	aggtgaaatt	gaagatgaca	gctgaagaat	gaataggagt	11400
tagagaaagt	agggctcaag	gaaaaggtgt	tctaggtatg	aacagctatg	ttggcaatgg	11460
tgagaatttg	tgttttcatt	ttcatggaag	tttgtgtgag	aagacgtggg	tggccttgta	11520
gttatttttc	tttgaggggg	acgattgggc	tttggatgta	aatgattcgc	ctaattacag	11580
ctagcggcct	gccagttgag	aaccttggct	gacatggtcc	tctcactttt	ttaagacttg	11640
gcctggactc	agcttagatg	tgtcttgggt	caggacgggg	agggcatgcc	aagcatggga	11700
aatggtgtga	gccaaaggct	gggtagagga	atgactctgg	tgtttccagg	gaaaagtaac	11760
ggatccagtt	ggccaacacc	acaaggttcg	tgcaaaaggc	gaagtgatca	ggaatcagtc	11820
aagtgagtct	ttgatccctg	ggacaattag	gtagtgtatt	atctattgct	tatctattat	11880
ctattgctgc	attacagatt	gcagcaataa	aataagcatg	tgttatttca	caaagtttct	11940
gaaggtaaaa	aaccctggag	tggcttagct	aggtggttct	ggctcaggat	ccttcatgag	12000
cctgcagtcg	agatgtcagc	tggggctgca	gtcatctgaa	ggctcctaag	gtagcttcac	12060
tcacatgaat	gtccccctcc	catggctttg	gcacaggcct	cagttctgcc	acgtgaactt	12120
tcccatggtg	ctacttgagt	gtcctcacia	catggctgct	gcttgcccca	gaaaaagtga	12180
tccaagtgag	agagccaggc	atgtgttcta	tgatctagcc	acagaaggca	tacaccatca	12240
ttccataat	atccagttga	ctacataggg	catccttatt	cttttcttct	tctttttttt	12300
ttttaattta	aagacagagt	cttgctatgt	tgcccagact	agtctcaaac	tcccagactc	12360
aagcaatcct	cccacctcgg	cctcccaaaa	tgctgggatt	acaggcatga	gctgctgcac	12420
ccagccagcc	ctattcttta	agggcatgaa	taccagggag	cagagattat	tgggggcat	12480
tttgagaca	ggctaccaca	gggaacaata	gaagggtttt	aagtaattgc	tcattcattc	12540
attcatttaa	caaatatgca	ttgaatatct	tatctgtccc	tggccatgtg	ccaggtggtg	12600
ttgggacaca	gtagtgatca	agacagcccc	tggccctgcc	ctcctggggg	ctcacagtcc	12660
agtagaggag	acatacctgt	caccagacag	tgaccacca	gagtgggatg	ggggagtaca	12720
ggggtgtgtg	ggagcctggt	ggatcaggaa	gggcttccta	gaggaggtga	aattagagct	12780
gacacctgaa	gaatgagtag	gagttagggg	aggcagagag	caaaggaaaag	gtgttctaga	12840
cagaaacaac	ggcatatgca	aaggcctgga	tgccagggaa	catgtgtcgt	cgcagactgt	12900
gggaagttag	tgtggagcag	agtctcaggg	tgtagtggag	ggagacgagg	caggagaggt	12960
gctcaggccc	cagtatttga	taggctttga	atcccatgct	gaggatcttg	gaatttattt	13020
tcagggcagt	agggagctat	ggaagagtct	tgagcagagg	agagacaggg	tcagatatga	13080

gtattagaaa	tatccttcta	agggcccgag	tgcagtggct	catgcctgta	atcccagcac	13140
tttgggaggc	caaggcatgt	agatcacttg	aggttaggag	ttcgagacca	gcctggccaa	13200
catggtgaaa	ccctgtctct	actaaaaata	caaaaattag	cccagcgtga	tggtgcacgc	13260
ctgtagtccc	agctattcgg	gaggctgagg	caggagaatc	acttgaacc	ggggagtgga	13320
ggttgacgtg	agccaagatg	gtgccactgc	gttccagcct	gggtgacgga	gtgagactct	13380
gtctcgggaa	aaaaaaaaaa	aaaaaggaaa	gaaatgtttc	tagggccatg	tggagatgct	13440
gcactggggg	gagtaggggg	tgacaagaat	gaaaacccag	aggctaggga	ggtagctgga	13500
gttgaaggag	gtctgagctg	gactggtcca	tggggctgga	aaggaggggg	tggattctag	13560
aaagattcag	caggcagaat	aggcagggct	caatgactgg	ctgcaggggtg	ggataaggag	13620
gaattgattt	tgagtgagtc	cttgacagagc	tggggctcca	ggactgtccc	catggagtct	13680
cactcccctc	cccctcttcc	aaacaggccg	ggctgtcacc	tattcccga	gccgttacct	13740
cgaatgcatt	tcctgtggct	catcagacat	gagctgtgag	agggggccggc	accagagcct	13800
gcagtgccgc	agccctgaag	aacagtgcct	ggatgtgggtg	accactgga	tccaggaagg	13860
tgaagaagg	gagcccaac	ctgctggcaa	ctcctcctcc	ctgctctgct	cctccctaag	13920
actgcactta	acaacaacc	ccaaagtaac	agggatgtca	gcaagggact	aagttctctc	13980
atacacaaga	ggtccagtga	taggaagtcc	agggccacaa	ggacaggctc	agagtcacca	14040
ggaaccaga	tgcttctca	tttcttttta	tttatttatt	tattttattt	ttgagacaga	14100
gtcttgctct	ctgtcaccca	ggctggagtg	caatggcatg	atcttggtg	gctgcaacct	14160
ccgcctcca	ggttcaagtg	attctcctgc	ctcagcctcc	tgaatagctg	ggattacagg	14220
tgtgcatcac	cacgccttgc	taatttttgt	attttttagta	gagatgggg	ttcacatgt	14280
tggtcaggct	ggtctcaaac	tcctgacctt	gtgatccacc	cgcctcaacc	tcccaaagtg	14340
ctgggattac	aagcgtgagc	caccacgccc	ggccaccctc	ttgtttctta	cacattactt	14400
ccattctcaa	aatgcctcat	agtctaaaat	ggctgccaga	gctccgggtc	tcacatctaa	14460
gltccaggaa	ggaggaagaa	ggaaagaagg	gacaaaaaag	ggggcactcc	tccttttgta	14520
agggttctcc	tttctggaag	tcccataaag	cacttctatt	tatatcacat	tagtccgaac	14580
ttcatcacat	gactacctgg	agaggctgga	atatgtagtt	ttcgacaaga	tctatgactg	14640
ttctagataa	aatgagggtc	ttatgatgaa	gggtgaagta	gagaatgggt	gaatgcctgc	14700
tatttcgggc	aaatcccac	ttagtccctc	attcacaatc	tgacatctga	cctctgtccc	14760
ctggcccca	tagggcgtcc	aaaggatgac	cgccaccctc	gtggctgtgg	ctaccttccc	14820
ggctgcccgg	gctccaatgg	tttcacaac	aacgacacct	tccacttctc	gaaatgctgc	14880
aacaccacca	aatgcaacga	gggccaagt	aaggaacggg	agacacaggc	aaggcctggg	14940
gtcgggcagg	ggcatgcact	caggcagaca	gctgctcagt	cactctctgg	caatcaagtc	15000
ctctctgggc	ctctgtttgc	ttttctgaaa	aatgggagta	tcaggccttt	ttttttttt	15060
ttttttttt	gagacggagt	ctcactctgt	tgcccaggct	ggagtgcaat	ggcgtgatct	15120
ccgctcactg	taaacttcgc	ctcacgagtt	caagcgattc	tcctgcttca	gcctcctgag	15180

tagctgggat	tacaggtgcc	caccatcacc	cctggcta	ttttctat	ttagtagaga	15240
tgggggtttc	accatgttgg	ccaggctgg	ctcgaactcc	tgacctcaag	tgatctgtct	15300
gcctcagcct	cacaaagtgc	tggggtaaca	ggcatgagcc	actgcacca	gccaggcctt	15360
tcttcaaaga	agaacttcgt	aaggattcaa	tgatactatc	agccctcgcc	aagacctgtg	15420
cttctgtct	cttttgtctc	tctcaaattt	tcccactcct	cccctgctcc	actgccacca	15480
cctgggctga	gccacgctga	cttcttggcc	aggttgttgc	aatgacctcc	tctctggtct	15540
ccctgcttcc	actcctgcca	ccctacagcc	aaggctcaac	ccagcagcga	gtgatttttt	15600
ggggggtatg	ggggggacag	ggtctcgctc	tgtcacccag	gctggagtgc	actggcatga	15660
tcatggctca	ctgcagcctc	aaactcctgg	gctcaggaat	tcttcccacc	taagctactg	15720
gagtagctgc	gactacaggt	gcatgccacc	gtacctagct	aattttgtat	ttttggtaga	15780
gatgggtct	tgctttgtt	cccaggctgg	tcttgaactc	ctgggcttgg	cctcccaaag	15840
tgtaggatt	acaggcatga	gccaccatgc	accaccaatt	ttttattttt	taatgtaaat	15900
cagatcatgt	caccctcctt	tctcaggcac	ttcaatgact	tccccttctt	cttagaataa	15960
gatccaaaga	ccttattctg	ttggcctatg	taatctggca	cctgtctgcc	tcacagtctt	16020
tgtaggatt	cgtttttggg	gttttgtgtt	ttcttttagac	atagggctt	gctctgccac	16080
ccaggctggg	gtgcagtggc	acaatcacgg	ctcactgcca	cctcaaactc	ctgggctcca	16140
gtgatcctcc	cacctcagct	tcccaagtag	ctgggactac	agatgcgcat	cattgcaccc	16200
agctacattt	ttttttttt	tctgagatgg	agtcttgccg	tggtgcccag	gctggagtgc	16260
agtggcgca	tcttgctca	ctgcaagctc	cgctcccgg	gttcacgcca	ttcccctgcc	16320
tcagcctccc	gagtggctgg	gactacaggc	accaccacc	atgcctggct	aatttttcta	16380
tttttagtag	agacagggtt	tactgtgtt	agccaggatg	atctcgatct	cctgacctca	16440
tgatccgcct	gactcagcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcgtgagcc	accacgccc	16500
gccgcacca	gctaaatttt	taaaactttt	gtagagatgg	ggtctcacta	tggtgcccgg	16560
gctggatca	aactcccagg	ctcaagcaat	ccttctgcct	tgacctcca	aagtgctggg	16620
attacaggca	tgagccgctg	cacctggcct	tcatttagtt	tctttctttc	ttcctttctt	16680
tcttttttta	gatggagtct	cgctctgtca	gccaggctgg	agggcagtgg	cgatgatctg	16740
gctcactgca	acctccgcct	cccaggttca	agcgattctc	ctgcctcggc	ctcccaaagt	16800
gctgggatta	caggcatgag	ccgctgtgct	gacgttcatt	tggtttctat	aatcaccaaa	16860
gccatctgg	tctcatggcc	cttgcatgag	aatatcctcc	cttagaacac	atcttcccca	16920
agagttcacc	ctgctggcaa	cttctcatcc	attaggcctc	agctttaatg	tatcatcttc	16980
aggatgctt	tactgtccc	tcccctccag	tgtaatctag	atccctgtct	ctattacca	17040
gactgtcaa	cagatagaaa	tgttccctat	ctgtcctgtc	caatattaca	gccaccactg	17100
tatgtgtca	gtgagcactt	gaaatgtgaa	ctgaatttta	agattcgatt	taatattaat	17160
ttatttaaat	gtaacaacc	acatgtggcc	agtggtacc	agattgggta	gtgtagctct	17220

aaattgtaa	ttctggctgg	gcacagtggc	tcacacctgt	aatcccagca	cttttgagg	17280
cggaggcggg	agggtcgcct	gaggccagga	gtttgagaca	agcctaggca	acatagcaag	17340
actccgtctc	aaaaaaaaatt	ttttagtaat	aataatagta	ataacttgta	agttctggcc	17400
aggtagctg	gctcacacct	gtactccgag	aacattggga	ggctgaggca	ggcagattgc	17460
ttgatcccag	gagtttgaga	ccagcctgag	taatgtgtca	aaaccccatc	tctacaaaaa	17520
acagaaaaat	tggctaggca	tgggtggtgca	cgctgtagt	cccagctact	caggaggctg	17580
atgtggaaga	atctcttgag	ccggggtggt	cgaggctgca	gtgagctaca	attgcccac	17640
tgactccag	cctgggcaac	aaactgagac	cctgtatcaa	aaataaataa	ataagttgta	17700
acttttgtga	gagcaaggac	agtttcatct	tacatagttt	taccagcac	ccagcacggt	17760
gcctggccag	aatgggact	catggggagt	tgaagttgg	ggtttctctc	aagccctcga	17820
aaaccatccc	cctccaaatg	ccattcagac	gcctgaccac	aaggtggctc	catgacatct	17880
ctggctcggg	gtggaagtcc	tggggaggtc	attcaaggaa	gtggagatcc	aagcactaat	17940
tttcttggtc	tctgtgtctc	tggctttctc	ctaagtcctg	gagcttgaaa	atctgccgca	18000
gaatggccgc	cagtgttaca	gctgcaaggg	gaacagcacc	catggatgct	cctctgaaga	18060
gactttcctc	attgactgcc	gaggcccat	gaatcaatgt	ctggtagcca	ccggcactca	18120
cggtgaggcc	ctctccgagg	ctgggaggga	acacttattg	ggggtgagga	gttccgcaag	18180
agattgactt	ccagttaagc	tggagttaac	tgtggtgggt	ctccctgtgg	aaaaggtggg	18240
atttccttca	ggtgggtgaa	tattattgta	aggaattagg	acttgtccat	caggatgtgg	18300
acatttttgc	catggaaaag	tggaattccg	gctgggtgcg	gtggctgaag	cttgtactct	18360
cagcactttg	ggaggctgag	gccggaggat	ctcttgaggc	caggagtttg	agaccagcct	18420
gggcaacata	gcaagacccc	catctctaca	aaaagaaaaa	tggaattctt	tgggtggattt	18480
ctcgtgggtt	gtggggattt	gctgaagaca	tcttgggctt	tcatcctgtg	gtgtcctgga	18540
aaggtctctg	tattccagtg	gttctcaaac	tttttggctt	caacttcttc	atgcttttaa	18600
aaattattht	tggccagggtg	tgggtggtca	cgctgtaat	tgcaacacct	tgggagggtg	18660
aggaggagaa	ccacttgagg	tcaggagtat	gagagcaagc	ctggccacca	tggtgaaacc	18720
ctgtctctac	aaaaaattac	aaaaattagc	tgggtgtggt	ggcgtgcacc	tataacccca	18780
gctactcagg	gggctgaggc	acgagaatca	cttgaaccca	ggaggaggag	gttgcagtga	18840
gtggggatca	ccccactgca	ctccagcctg	gatgacagag	ggagactttg	tctcaaaaaa	18900
aaaaaaaaaac	tctttattgt	ttatatcagt	gatttctata	gataaatgcc	acattaaaat	18960
taaaactgag	aaccaggagt	ggtggctcac	gcctgtaatc	ctagcacttt	gggaggccga	19020
ggtgggtaga	tcacctgagg	tcgggagttc	aagaccagcc	tgaccaacat	ggtgaaaccc	19080
catctctact	aaaaatacaa	attagtcggg	catggtggca	catgcctata	atcccagcta	19140
ctcgggaggc	tgaggcagga	gaatcacttg	aacctgggag	gcagaggttg	cggtgagcca	19200
agattgtgcc	attgcactcc	agcctgggca	acaagagtga	aactccgtcc	caaaaaataa	19260
aataaaataa	aattaaatta	aaattaaac	tgagaaatct	tttttttttt	tttttgaat	19320

ggagtcttgc	tctgtcgcca	ggctagagtg	cagtggcatg	gtctcagctc	actgcaacct	19380
ccccctctg	ggttcaagca	atcctcctgc	ctcagcttcc	tgcatagctg	ggattacagg	19440
catgagccac	catgcccagc	ttatTTTTgt	aatTTTTagta	gagacgggggt	ttcaccatgt	19500
tggccaggat	ggtctcgatc	tcctgacctc	atgatctgcc	tgctctggcc	tcccaaagtg	19560
ctgggattac	agatgtgagc	caccgtgccc	agccaaaact	gagaaatctt	taaagattta	19620
tttatgaatt	catcttataa	caataaaaaac	tcattacaca	ttaagataaa	taacatttta	19680
atgaaaaata	agtatagttt	ccaaagaaaa	aatgtaatga	tagccaggca	tggtggctca	19740
tgctataat	ccaataactt	tgggaggcca	aggtgggagg	gtcacttaag	cctagggatt	19800
tgagaccagc	ctgggcaaca	tagcaagatc	ctgtctctac	agaaaataca	aaagttagct	19860
gggcatggtg	gtgcatgcct	gtagtcccag	ctgcttggga	ggctgaggtg	ggagggtcac	19920
ttgagcctgg	gaggtggagg	ttgcagtga	cggagattgc	accactgcac	tgcggcctgg	19980
gcaacagagc	gagaccctgt	cttaaaaaaa	caaacaaga	aacaacaaaa	aaaaaaccag	20040
ccaggcgcgg	tggctcacgc	ctgtaatacc	agcactttgg	gaggccaagg	cgggcagatc	20100
acaaggtcag	gagttcgaga	ccagcctggc	caatatgggtg	aaaccccgtc	tctactagaa	20160
atacaaaaat	tagctgggca	tggtggtcgc	gcctgtagtc	ccagctactt	gggaggctga	20220
ggcagaagaa	ttgcttgaac	ccgggaggca	gaggttgagc	tgagccgaga	tcgtgccact	20280
gcactccagc	ctgggtgaca	gagtgagact	ccatctcaaa	aaaaaaaaaca	aaaaaaaaagc	20340
gtaatgagaa	aactggcatt	atTTTgctgt	gTTgcacatc	tctTTaatgt	ccagcttaat	20400
agaagacagc	tgggtcctca	tggaagcttc	tgctttcagt	ctcttgcaat	atcacatgtc	20460
ctggagtTTT	tggaaaagcc	cattgtacac	ttatgagagt	gaaaaagcca	tgtgaaatca	20520
cagatctcct	gaaaggtct	ctgggggtccc	tgagccacac	tttaagaacc	gctgctcgct	20580
tcctttcttt	cttttttttt	ctttcctttt	ctttctctgt	ctctctttcc	ctttctttct	20640
ttctttcttc	cttcttctct	cccttctctc	cttctttccc	ttctcttccc	ttcttctctc	20700
cctctctctc	tctttctttc	ttttctttcc	cttcttccct	tcctcccttc	cttcttccct	20760
ccctccctcc	ctcccttctc	tcctttcttt	ctttttatTT	gTTTTttgaa	acagggctctc	20820
actctgttac	ccaggctgga	gtgcagtggc	gtgatcataa	ctcaccacag	cctccatctc	20880
ctgagctcaa	gtgatcctct	catctcagcc	tcccaagtag	ctgggactac	agctgtTTTT	20940
ttctttttta	tgTTTttaga	aacagagTTT	tgctatgTTg	tccaggctgg	tctggaactc	21000
ctgggctcaa	gctatcctct	ctccttggct	tcccaaggtg	ttgagattac	aggcatgagc	21060
caccacacct	ggccctgaga	actgctgctt	tctctaggtg	gtagtgaagg	tggcaccac	21120
tgcaaggTgg	caggTcacct	actggagaat	tccagTcctg	ggcccaggag	ctggaagtct	21180
cactccgtct	tctctttctc	cagaaccgaa	aaaccaaagc	tatatggtaa	gaggctgtgc	21240
aaccgcctca	atgtgccaac	atgccacct	gggtgacgcc	ttcagcatga	accacattga	21300
tgtctcctgc	tgtactaaaa	gtggctgtaa	ccaccagac	ctggatgtcc	agtaccgcag	21360

tggggctgct	cctcagcctg	gccctgcca	tctcagcctc	accatcaccc	tgctaatgac	21420
tgccagactg	tggggaggca	ctctcctctg	gacctaacc	tgaaatcccc	ctctctgccc	21480
tggctggatc	cgggggacc	ctttgccctt	ccctcggctc	ccagccctac	agacttgctg	21540
tgtgacctca	ggccagtgtg	ccgacctctc	tgggcctcag	ttttcccagc	tatgaaaaca	21600
gctatctcac	aaagttgtgt	gaagcagaag	agaaaagctg	gaggaaggcc	gtgggccaat	21660
gggagagctc	ttgttattat	taatattggt	gccgctggtg	tgttggtggt	attaattaat	21720
attcatatta	tttattttat	acttacataa	agattttgta	ccagtggaca	aggccaggta	21780
tgcccttctt	tgtagtgtct	atctttggga	ggataaatgg	tgggggacac	cttttcacag	21840
gctcctggaa	tcaggggtca	tgtttgaggc	ccctgcctag	gttggaagtc	ctcctggggg	21900
ctgcctccac	atctatttct	ggactccaaa	tgctgacaga	gcaggagcac	tgccatcttg	21960
aacaaacacc	accattctta	gttcctcttg	attaaaaatc	ggctaaatcc	ggacgtggtg	22020
gcgggtgcct	gtagtcccag	ctattcggga	ggctgaggca	ggagaatggc	gtcaatccgg	22080
gaggtggagc	ttgcagtgag	ccgagattgc	accactgcac	tccagcctgg	gtgacagagc	22140
aagactctgt	ctcaaaaaa	aatcagctaa	atccagcccc	aaaacatcag	cctaattggt	22200
accatcagca	taaccagaaa	cattccaacc	ctaagataaa	cccctctctg	accagaaaaca	22260
tgccaacccc	cagatagcct	cccttccgac	cagagacttt	ccaacccac	aataaacttt	22320
tcctcacatg	aaaacattcc	gaacctagat	aagcaccccc	ttccaaaact	cttaaataatc	22380
cttagtctgt	aaaaaaaaa	aaaaaaaaag	gctctctaac	ctaactcagc	caaagcccc	22440
cctcaggttg	gttttctcta	aaataaacct	gtccttcacc	gtcaagccac	atctcatggt	22500
tctttccttt	tcctttttct	tttcttttct	tttctttttt	tgagatggag	tttactcttt	22560
gttgcccagg	ctggagtgca	atgacacaat	ctcagctcac	cacaacctcc	acctcctagt	22620
tcaagggatt	ctcctgcctc	agcctcccaa	gtagctggga	ttacaggcat	gcaccaccac	22680
acccggctaa	ttttgtattt	ttagtagaga	cagggtttct	ccatgttggt	caggctggtc	22740
tcaaactccc	aacctcaggt	gatctgcca	ccttgccctc	ccaaagtgct	aggattacag	22800
gcatgagcca	ccgtgcctgg	cctcctcttt	ctttaattct	tacaaatgca	agcttccaga	22860
tcacacactg	aactaacc	ttctagtctt	ctcctaaact	tcaaagggtg	caactatttt	22920
gttgttctaa	ggagacatcc	ccacatttcc	cagcatgctt	tgggaaagga	gacggataga	22980
agataacctg	atggccagaa	ctccctgcat	gcactgcagt	gaggaataag	gacaggagtg	23040
cacttcccct	gatgtgctgg	ggaccgggga	taaaggctgg	gctctatttc	ccgggatgcc	23100
tcaggactgt	cagaaaaaga	gacagaacta	ccatttcaat	ggcactctag	gagcacaata	23160
ttgaaaaatt	catgttcttc	tcatcatttg	ctaaggcaac	ccatggagac	aaaaattaca	23220
ttcccatca	aatcttggtg	ctaatgaaga	aaaaataaga	tatcttcggc	tggctgtggt	23280
ggttcacgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aggccgaggt	gggcagatca	cttgaggcag	23340
gagtttgaga	ccagcctggc	caatttgcca	aaaccccgtc	tctactaaaa	ttacaaaaat	23400
taaccgggta	aggtggtggg	tgctgtaac	tccagctact	cggaaggctg	aggcaggaga	23460

atcgccttgaa cccaggagga ggaggttgta gtgagccaag atcacaccac tgcattgacac 23520
 agtgagacta tccccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaga catcttccat ggtatttggg 23580
 ggaggtgag ggacaaggtt cttgttttagg gctttctcta atgacatatc accacctgtc 23640
 actgtagtgg cttaaagaag tgaggtctgt acttctgcct cttgaatatg agtgactctg 23700
 tgactgcttt gaccagtaga atgtggtgga agttttgctg tgctatgttc tggaaccaag 23760
 ttttaagaaa ctttcatttt tcactttctg aatcttagaa cgctcactct ggggaagctg 23820
 gttgccatgt aaaagtacta ctgccctgag accaccatgc tgtgaggaag cccaagctac 23880
 tcatgtataa atgccatgtg gagatagagc cccagatggt tcagccatct cagcccaggc 23940
 accagacaag tgggtgaaga agccacctg gacatgtagc cccagcagat gtgatataga 24000
 gaagaaacag gaaacttggc tatattagtt tcctagggct gcctgtgata aattattaca 24060
 aactttataa actaacacat tgtgtgccta tatcaaaaca tcatggaagg acaggcacag 24120
 tggctcatgc ctgtagtctt agcacttttg gagggtgaga aaggaagatc tcttgagctc 24180
 aggagttcaa gatcagcctg ggcaacacag tgagacctca tctccactaa aaataaaaaa 24240
 aaattggctg ga 24252

<210> 7
 <211> 873
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 augggucacc cgccgcugcu gccgcugcug cugcugcucc acaccugcgu cccagccucu 60
 uggggccugc ggugcaugca guguaagacc aacggggauu gccgugugga agagugcgcc 120
 cugggacagg accucugcag gaccacgauc gugcgcuguu gggagaagg agaagagcug 180
 gagcuggugg agaaaagcug uaccacuca gagaagacca acaggacccu gagcuaucgg 240
 acuggcuuga agaucaccag ccuuaccgag guugugugug gguuagacuu gugcaaccag 300
 ggcaacucug gccgggcugu caccuauucc cgaagccguu accucgaaug cauuccugc 360
 ggcucaucag acaugagcug ugagaggggc cggcaccaga gccugcagug ccgcagcccu 420
 gaagaacagu gccuggaugu ggugaccac uggauccagg aaggugaaga aguccuggag 480
 cuugaaaauc ugccgcagaa uggccgccag uguuacagcu gcaaggggaa cagcacccau 540
 ggaugcuccu cugaagagac uuuccucau gacugccgag gccccaugaa ucaaugucug 600
 guagccaccg gcacucacga accgaaaac caaagcuaua ugguaagagg cugugcaacc 660
 gccucaaugu gccacaugc ccaccugggu gacgccuua gcaugaacca cauugauguc 720
 uccugcugua cuaaaagugg cuguaaccac ccagaccugg auguccagua ccgcaguggg 780
 gcugcuccuc agccuggccc ugcccaucuc agccucacca ucaccucgcu aaugacugcc 840
 agacuguggg gaggcacucu ccucuggacc uaa 873

<210> 8
 <211> 1008

<212> RNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
augggucacc cgccgcugcu gccgcugcug cugcugcucc acaccugcgu cccagccucu 60
uggggccugc ggugcaugca guguaagacc aacggggauu gccgugugga agagugcgcc 120
cugggacagg accucugcag gaccacgauc gugcgcuuugu gggagaagg agaagagcug 180
gagcuggugg agaaaagcug uaccacuca gagaagacca acaggacccu gagcuaucgg 240
acuggcuuga agaucaccag ccuuaccgag guugugugug gguuagacuu gugcaaccag 300
ggcaacucug gccgggcugu caccuauucc cgaagccguu accucgaaug cauuuccugu 360
ggcucaucag acaugagcug ugagaggggc cggcaccaga gccugcagug cgcagcccu 420
gaagaacagu gccuggaugu ggugaccac uggauccagg aaggugaaga agggcgucca 480
aaggauacc gccaccuccg uggcuguggc uaccuucccg gcugcccggg cuccaauggu 540
uuccacaaca acgacaccuu ccacuuccug aaugcugca acaccacca augcaacgag 600
ggcccauucc uggagcuuga aaucugccg cagauggcc gccaguguua cagcugcaag 660
gggaacagca ccauggaug cuccucugaa gagacuuucc ucauugacug ccgaggcccc 720
augaaucaau gucugguagc caccggcacu cacgaaccga aaaaccaaag cuauauggua 780
agaggcugug caaccgccuc aaugugcaa caugcccacc ugggugacgc cuucagcaug 840
aaccacauug augucuccug cuguacuaaa aguggcugua accaccaga ccuggauguc 900
caguaccgca guggggcugc uccucagccu ggcccugccc aucucagccu caccauacc 960
cugcuauuga cugccagacu guggggaggc acucuccucu ggaccuaa 1008

<210> 9
<211> 846
<212> RNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
augggucacc cgccgcugcu gccgcugcug cugcugcucc acaccugcgu cccagccucu 60
uggggccugc ggugcaugca guguaagacc aacggggauu gccgugugga agagugcgcc 120
cugggacagg accucugcag gaccacgauc gugcgcuuugu gggagaagg agaagagcug 180
gagcuggugg agaaaagcug uaccacuca gagaagacca acaggacccu gagcuaucgg 240
acuggcuuga agaucaccag ccuuaccgag guugugugug gguuagacuu gugcaaccag 300
ggcaacucug gccgggcugu caccuauucc cgaagccguu accucgaaug cauuuccugu 360
ggcucaucag acaugagcug ugagaggggc cggcaccaga gccugcagug cgcagcccu 420
gaagaacagu gccuggaugu ggugaccac uggauccagg aaggugaaga agggcgucca 480
aaggauacc gccaccuccg uggcuguggc uaccuucccg gcugcccggg cuccaauggu 540
uuccacaaca acgacaccuu ccacuuccug aaugcugca acaccacca augcaacgag 600
ggcccauucc uggagcuuga aaucugccg cagauggcc gccaguguua cagcugcaag 660
gggaacagca ccauggaug cuccucugaa gagacuuucc ucauugacug ccgaggcccc 720

augaaucuu gucugguagc caccggcacu cacgaacgcu cacucugggg aagcugguug 780
 ccauguaaaa guacuacugc ccugagacca ccaugcugug aggaagccca agcuacucau 840
 guauaa 846

<210> 10
 <211> 861
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 augggucacc cgccgcugcu gccgcugcug cugcugcucc acaccugcgu cccagccucu 60
 uggggccugc ggugcaugca guguaagacc aacggggauu gccgugugga agagugcgcc 120
 cugggacagg accucugcag gaccacgauc gugcgcuuugu gggaagaagg agaagagcug 180
 gagcuggugg agaaaagcug uaccacuca gagaagacca acaggaccu gagcuaucgg 240
 acuggcuuga agaucaccag ccuuaccgag guugugugug gguuagacuu gugcaaccag 300
 ggcaacucug gccgggcugu caccuauucc cgaagccguu accucgaaug cauucccugu 360
 ggcucaucag acaugagcug ugagaggggc cggcaccaga gccugcagug ccgcagcccu 420
 gaagaacagu gccuggaugu ggugaccac uggauccagg aaggugaaga agggcgucca 480
 aaggauacc gccaccuccg uggcuguggc uaccuucccg gcugcccggg cuccaauggu 540
 uuccacaaca acgacaccuu ccacuuccug aaugcugca acaccacca augcaacgag 600
 ggcccaaac cgaaaaacca aagcuauaug gaaagaggcu gugcaaccgc cucaaugugc 660
 caaugccc accuggguga cgccuucagc augaaccaca uugaugucuc cugcuguacu 720
 aaaaguggcu guaaccacc agaccuggau guccaguacc gcaguggggc ugcuccucag 780
 ccuggcccug ccaucucag ccucaccauc acccugcuaa ugacugccag acugugggga 840
 ggcacucucc ucuggaccua a 861

<210> 11
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Met Gly His Pro Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu His Thr Cys
 1 5 10 15

Val Pro Ala Ser Trp Gly Leu Arg Cys Met Gln Cys Lys Thr Asn Gly
 20 25 30

Asp Cys Arg Val Glu Glu Cys Ala Leu Gly Gln Asp Leu Cys Arg Thr
 35 40 45

Thr Ile Val Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu Val Glu
 50 55 60

Lys Ser Cys Thr His Ser Glu Lys Thr Asn Arg Thr Leu Ser Tyr Arg
 65 70 75 80

Thr Gly Leu Lys Ile Thr Ser Leu Thr Glu Val Val Cys Gly Leu Asp
 85 90 95
 Leu Cys Asn Gln Gly Asn Ser Gly Arg Ala Val Thr Tyr Ser Arg Ser
 100 105 110
 Arg Tyr Leu Glu Cys Ile Ser Cys Gly Ser Ser Asp Met Ser Cys Glu
 115 120 125
 Arg Gly Arg His Gln Ser Leu Gln Cys Arg Ser Pro Glu Glu Gln Cys
 130 135 140
 Leu Asp Val Val Thr His Trp Ile Gln Glu Gly Glu Glu Gly Arg Pro
 145 150 155 160
 Lys Asp Asp Arg His Leu Arg Gly Cys Gly Tyr Leu Pro Gly Cys Pro
 165 170 175
 Gly Ser Asn Gly Phe His Asn Asn Asp Thr Phe His Phe Leu Lys Cys
 180 185 190
 Cys Asn Thr Thr Lys Cys Asn Glu Gly Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn
 195 200 205
 Leu Pro Gln Asn Gly Arg Gln Cys Tyr Ser Cys Lys Gly Asn Ser Thr
 210 215 220
 His Gly Cys Ser Ser Glu Glu Thr Phe Leu Ile Asp Cys Arg Gly Pro
 225 230 235 240
 Met Asn Gln Cys Leu Val Ala Thr Gly Thr His Glu Pro Lys Asn Gln
 245 250 255
 Ser Tyr Met Val Arg Gly Cys Ala Thr Ala Ser Met Cys Gln His Ala
 260 265 270
 His Leu Gly Asp Ala Phe Ser Met Asn His Ile Asp Val Ser Cys Cys
 275 280 285
 Thr Lys Ser Gly Cys Asn His Pro Asp Leu Asp Val Gln Tyr Arg Ser
 290 295 300
 Gly Ala Ala Pro Gln Pro Gly Pro Ala His Leu Ser Leu Thr Ile Thr
 305 310 315 320
 Leu Leu Met Thr Ala Arg Leu Trp Gly Gly Thr Leu Leu Trp Thr
 325 330 335

<210> 12
 <211> 281
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gly His Pro Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu His Thr Cys
1 5 10 15

Val Pro Ala Ser Trp Gly Leu Arg Cys Met Gln Cys Lys Thr Asn Gly
20 25 30

Asp Cys Arg Val Glu Glu Cys Ala Leu Gly Gln Asp Leu Cys Arg Thr
35 40 45

Thr Ile Val Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu Val Glu
50 55 60

Lys Ser Cys Thr His Ser Glu Lys Thr Asn Arg Thr Leu Ser Tyr Arg
65 70 75 80

Thr Gly Leu Lys Ile Thr Ser Leu Thr Glu Val Val Cys Gly Leu Asp
85 90 95

Leu Cys Asn Gln Gly Asn Ser Gly Arg Ala Val Thr Tyr Ser Arg Ser
100 105 110

Arg Tyr Leu Glu Cys Ile Ser Cys Gly Ser Ser Asp Met Ser Cys Glu
115 120 125

Arg Gly Arg His Gln Ser Leu Gln Cys Arg Ser Pro Glu Glu Gln Cys
130 135 140

Leu Asp Val Val Thr His Trp Ile Gln Glu Gly Glu Glu Gly Arg Pro
145 150 155 160

Lys Asp Asp Arg His Leu Arg Gly Cys Gly Tyr Leu Pro Gly Cys Pro
165 170 175

Gly Ser Asn Gly Phe His Asn Asn Asp Thr Phe His Phe Leu Lys Cys
180 185 190

Cys Asn Thr Thr Lys Cys Asn Glu Gly Pro Ile Leu Glu Leu Glu Asn
195 200 205

Leu Pro Gln Asn Gly Arg Gln Cys Tyr Ser Cys Lys Gly Asn Ser Thr
210 215 220

His Gly Cys Ser Ser Glu Glu Thr Phe Leu Ile Asp Cys Arg Gly Pro
225 230 235 240

Met Asn Gln Cys Leu Val Ala Thr Gly Thr His Glu Arg Ser Leu Trp
245 250 255

Gly Ser Trp Leu Pro Cys Lys Ser Thr Thr Ala Leu Arg Pro Pro Cys

260

265

270

Cys Glu Glu Ala Gln Ala Thr His Val
275 280

<210> 13
<211> 290
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Gly His Pro Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu His Thr Cys
1 5 10 15

Val Pro Ala Ser Trp Gly Leu Arg Cys Met Gln Cys Lys Thr Asn Gly
20 25 30

Asp Cys Arg Val Glu Glu Cys Ala Leu Gly Gln Asp Leu Cys Arg Thr
35 40 45

Thr Ile Val Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu Val Glu
50 55 60

Lys Ser Cys Thr His Ser Glu Lys Thr Asn Arg Thr Leu Ser Tyr Arg
65 70 75 80

Thr Gly Leu Lys Ile Thr Ser Leu Thr Glu Val Val Cys Gly Leu Asp
85 90 95

Leu Cys Asn Gln Gly Asn Ser Gly Arg Ala Val Thr Tyr Ser Arg Ser
100 105 110

Arg Tyr Leu Glu Cys Ile Ser Cys Gly Ser Ser Asp Met Ser Cys Glu
115 120 125

Arg Gly Arg His Gln Ser Leu Gln Cys Arg Ser Pro Glu Glu Gln Cys
130 135 140

Leu Asp Val Val Thr His Trp Ile Gln Glu Gly Glu Glu Val Leu Glu
145 150 155 160

Leu Glu Asn Leu Pro Gln Asn Gly Arg Gln Cys Tyr Ser Cys Lys Gly
165 170 175

Asn Ser Thr His Gly Cys Ser Ser Glu Glu Thr Phe Leu Ile Asp Cys
180 185 190

Arg Gly Pro Met Asn Gln Cys Leu Val Ala Thr Gly Thr His Glu Pro
195 200 205

Lys Asn Gln Ser Tyr Met Val Arg Gly Cys Ala Thr Ala Ser Met Cys
210 215 220

Gln His Ala His Leu Gly Asp Ala Phe Ser Met Asn His Ile Asp Val
225 230 235 240

Ser Cys Cys Thr Lys Ser Gly Cys Asn His Pro Asp Leu Asp Val Gln
245 250 255

Tyr Arg Ser Gly Ala Ala Pro Gln Pro Gly Pro Ala His Leu Ser Leu
260 265 270

Thr Ile Thr Leu Leu Met Thr Ala Arg Leu Trp Gly Gly Thr Leu Leu
275 280 285

Trp Thr
290



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 856572
FR 1853295

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2013/152047 A1 (ASTUTE MEDICAL INC [US]) 10 octobre 2013 (2013-10-10)	1-5	G01N33/68 G01N33/53
Y	* le document en entier *	6-9	
Y	ZENG MIAN ET AL: "Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis", AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, CENTRUM PHILADELPHIA, PA, US, vol. 34, no. 3, 9 novembre 2015 (2015-11-09), pages 375-380, XP029448513, ISSN: 0735-6757, DOI: 10.1016/J.AJEM.2015.11.004 * le document en entier *	6-9	
X	HERKENNE STÉPHANIE ET AL: "The interaction of uPAR with VEGFR2 promotes VEGF-induced angiogenesis", SCIENCE SIGNALING, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, [Online] vol. 8, no. 403, 17 novembre 2015 (2015-11-17), pages r117 (1-10), XP009510116, ISSN: 1937-9145, DOI: 10.1126/SCISIGNAL.AAA2403 Extrait de l'Internet: URL:http://stke.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scisignal.aaa2403> [extrait le 2015-11-17] * le document en entier *	10-12	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) G01N
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 décembre 2018		Stricker, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1853295 FA 856572**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **19-12-2018**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2013152047 A1	10-10-2013	EP 2834638 A1	11-02-2015
		US 2015293131 A1	15-10-2015
		WO 2013152047 A1	10-10-2013
